

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Voclosporin (Lupkynis®)

Otsuka Pharma GmbH

Modul 4A

Lupusnephritis

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 21.02.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	16
4.2 Methodik	30
4.2.1 Fragestellung	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	33
4.2.3 Informationsbeschaffung	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	38
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	40
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	41
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	44
4.2.5.2.1 Vorbemerkung zur Darstellung der Ergebnisse	44
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika	45
4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte	49
4.2.5.2.4 Studienpopulationen	62
4.2.5.2.5 Statistische Modelle	62
4.2.5.3 Meta-Analysen	63
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	66
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	67
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	68
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	75
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	75
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	76
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	78
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	79
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	81

4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	83
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	84
4.3.1.3.1	Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT	84
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	89
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	91
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	91
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	91
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	91
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	92
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	94
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	97
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	99
4.3.2.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit Voclosporin und Belimumab.....	100
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	102
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	102
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	121
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	123
4.3.2.1.3.1	Endpunkte	124
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	185
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	187
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	187
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	187
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	188
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	189
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	189
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	190
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	190
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	191
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	191
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	191
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	192
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	192
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	193
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	193
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	193
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	193
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	194
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	203
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	203
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	203

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	204
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	204
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	204
4.6	Referenzliste.....	206
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		213
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		221
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		224
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		226
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		285
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		328
Anhang 4-G : Subgruppenanalysen mit nicht signifikanten Interaktionstermen.....		374

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens – RCT	16
Tabelle 4-2: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens – RCT	17
Tabelle 4-3: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens – indirekter Vergleich.....	18
Tabelle 4-4: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens – indirekter Vergleich.....	19
Tabelle 4-5: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit Voclosporin im indirekten Vergleich.....	20
Tabelle 4-6: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	22
Tabelle 4-7: Empfohlene Dosisreduktion je nach Reduktion der eGFR.....	31
Tabelle 4-8: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens – RCT	33
Tabelle 4-9: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens – RCT	34
Tabelle 4-10: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens – indirekter Vergleich.....	35
Tabelle 4-11: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens – indirekter Vergleich.....	36
Tabelle 4-12: Demographische und Lupusnephritis-spezifische Charakteristika für AURORA-2.....	45
Tabelle 4-13: Demographische und Lupusnephritis-spezifische Charakteristika für AURORA-1.....	46
Tabelle 4-14: Demographische und Lupusnephritis-spezifische Charakteristika für AURA-LV.....	47
Tabelle 4-15: Demographische und Lupusnephritis-spezifische Charakteristika für die Studie BLISS-LN	48
Tabelle 4-16: Patientenrelevante Endpunkte und deren Darstellung.....	50
Tabelle 4-17: Glucocorticoid-Dosierungsschema in den Studien AURA-LV und AURORA-1.....	57
Tabelle 4-18: Orales Glucocorticoid-Dosierungsschema für die Studie BLISS-LN	58
Tabelle 4-19: Subgruppen-Analysen für den indirekten Vergleich von Voclosporin und Belimumab	68
Tabelle 4-20: Pseudo-Code zur Berechnung eines indirekten Vergleichs nach Bucher et al.....	74
Tabelle 4-21: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-22: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76

Tabelle 4-23: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-24: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-25: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-26: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-27: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-29: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	87
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-33: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-34: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	90
Tabelle 4-35: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	90
Tabelle 4-36: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Voclosporin	92
Tabelle 4-37: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-38: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Belimumab	94
Tabelle 4-39: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Belimumab	94
Tabelle 4-40: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Voclosporin.....	98
Tabelle 4-41: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Belimumab	99
Tabelle 4-42: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-43: Studienpool – RCT mit Voclosporin	101

Tabelle 4-44: Studienpool – RCT mit Belimumab	101
Tabelle 4-45: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-46: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	114
Tabelle 4-49: Empfohlene Dosisverringering je nach Reduktion der eGFR	118
Tabelle 4-50: Dosierungsschema der Glucocorticoide in den Studien AURA-LV und AURORA-1.....	119
Tabelle 4-51: Dosierungsschema der Glucocorticoide in der Studie BLISS-LN	120
Tabelle 4-52: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-54: Überblick über die verglichenen Studien bei dem Endpunkt „Gesamt mortalität“.....	124
Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Gesamt mortalität“	124
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamt mortalität“ in RCT für indirekte Vergleiche	125
Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Gesamt mortalität“ aus RCT für indirekte Vergleiche	126
Tabelle 4-58: Überblick über die verglichenen Studien bei dem Endpunkt „Renal Response“.....	127
Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Renal Response“	128
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Renal Response“ in RCT für indirekte Vergleiche	128
Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Renal Response“ aus RCT für indirekte Vergleiche	129
Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Renal Response“ aus der Meta-Analyse im indirekten Vergleich zu der Studie BLISS-LN	132
Tabelle 4-63: Operationalisierung von „UPCR \leq 0,5 mg/mg“	134
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „UPCR \leq 0,5 mg/mg“ in RCT für indirekte Vergleiche	135
Tabelle 4-65: Ergebnisse für „UPCR \leq 0,5 mg/mg“ aus RCT für indirekte Vergleiche	135
Tabelle 4-66: Ergebnisse für „UPCR \leq 0,5 mg/mg“ aus der Meta-Analyse im indirekten Vergleich zu der Studie BLISS-LN	138
Tabelle 4-67: Überblick über die verglichenen Studien bei dem Endpunkt „Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation“	139

Tabelle 4-68: Operationalisierung von „Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation“	140
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation“ in RCT für indirekte Vergleiche	141
Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation“ aus RCT für indirekte Vergleiche	141
Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Notwendigkeit einer Notfallmedikation“ aus der Meta-Analyse im indirekten Vergleich zu der Studie BLISS-LN	144
Tabelle 4-72: Überblick über die verglichenen Studien bei dem Endpunkt „Reduktion der eGFR um mindestens 30 %“	145
Tabelle 4-73: Operationalisierung von „Reduktion der eGFR um mindestens 30 %“	145
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Reduktion der eGFR um mindestens 30 %“ in RCT für indirekte Vergleiche	146
Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Reduktion der eGFR um mindestens 30 %“ aus RCT für indirekte Vergleiche	146
Tabelle 4-76: Ergebnisse für „Reduktion der eGFR um mindestens 30 %“ aus der Meta-Analyse im indirekten Vergleich zu der Studie BLISS-LN	150
Tabelle 4-77: Überblick über die verglichenen Studien bei dem Endpunkt „Reduktion der eGFR um mindestens 40 %“	151
Tabelle 4-78: Operationalisierung von „Reduktion der eGFR um mindestens 40 %“	151
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Reduktion der eGFR um mindestens 40 %“ in RCT für indirekte Vergleiche	152
Tabelle 4-80: Ergebnisse für „Reduktion der eGFR um mindesten 40 %“ aus RCT für indirekte Vergleiche	152
Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Reduktion der eGFR um mindestens 40 %“ aus der Meta-Analyse im indirekten Vergleich zu der Studie BLISS-LN	155
Tabelle 4-82: Überblick über die verglichenen Studien bei dem Endpunkt „Renaler Flare“	156
Tabelle 4-83: Operationalisierung von „Renaler Flare“	157
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Renaler Flare“ in RCT für indirekte Vergleiche	158
Tabelle 4-85: Ergebnisse für „Renaler Flare“ aus RCT für indirekte Vergleiche	158
Tabelle 4-86: Überblick über die verglichenen Studien bei dem Endpunkt „Erreichen einer Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag“	160
Tabelle 4-87: Operationalisierung von „Erreichen einer Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag“	160
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Erreichen einer Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag“ in RCT für indirekte Vergleiche	161
Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Erreichen einer Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag“ aus RCT für indirekte Vergleiche	161
Tabelle 4-90: Ergebnisse für „Erreichen einer Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag“ aus der Meta-Analyse im indirekten Vergleich zu der Studie BLISS-LN	164

Tabelle 4-91: Überblick über die verglichenen Studien bei dem Endpunkt „Erreichen einer Prednison-Dosis ≤ 5 mg/Tag“	165
Tabelle 4-92: Operationalisierung von „Erreichen einer Prednison-Dosis ≤ 5 mg/Tag“	166
Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Erreichen einer Prednison-Dosis ≤ 5 mg/Tag“ in RCT für indirekte Vergleiche	166
Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Erreichen einer Prednison-Dosis ≤ 5 mg/Tag“ aus RCT für indirekte Vergleiche	167
Tabelle 4-95: Ergebnisse für „Erreichen einer Prednison-Dosis ≤ 5 mg/Tag“ aus der Meta-Analyse im indirekten Vergleich zu der Studie BLISS-LN	169
Tabelle 4-96: Übersicht der verglichenen Studien bei dem Endpunkt „UE-Gesamtraten“ ...	170
Tabelle 4-97: Operationalisierung von „UE – Gesamtraten“	171
Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „UE – Gesamtraten“ in RCT für indirekte Vergleiche	172
Tabelle 4-99: Ergebnisse für „UE – Gesamtraten“ aus RCT für indirekte Vergleiche.....	172
Tabelle 4-100: Ergebnisse für „UE nach SOC und PT“ aus RCT für indirekte Vergleiche..	175
Tabelle 4-101: SUE nach SOC und PT	183
Tabelle 4-102: Matrix der durgeführten Subgruppenanalysen	185
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich von AURORA-2 und BLISS-LN hinsichtlich der Renal Response sowie den renalen Flares	186
Tabelle 4-104: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich von der Meta-Analyse von AURORA-1 und AURA-LV und BLISS-LN hinsichtlich der Renal Response	186
Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	188
Tabelle 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	189
Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	189
Tabelle 4-108: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	190
Tabelle 4-109: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	192
Tabelle 4-110: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	192
Tabelle 4-111: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	196
Tabelle 4-112: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	203
Tabelle 4-113: Studiendesign und -methodik für Studie AURORA-2	286
Tabelle 4-114: Studiendesign und -methodik für Studie BLISS-LN.....	292
Tabelle 4-115: Studiendesign und -methodik für Studie AURORA-1	301
Tabelle 4-116: Studiendesign und -methodik für Studie AURA-LV	311

Tabelle 4-117: Subgruppenanalyse – Renal Reponse – Herkunft.....	374
Tabelle 4-118: Subgruppenanalyse – Renal Reponse – Biopsieklasse	375
Tabelle 4-119: Subgruppenanalyse – Renal Reponse – Region	376
Tabelle 4-120: Subgruppenanalyse – Renal Reponse – MMF-Therapie	377
Tabelle 4-121: Subgruppenanalyse – Renaler Flare – MMF-Therapie.....	377
Tabelle 4-122: Subgruppenanalyse – Renaler Flare – Biopsieklasse	378
Tabelle 4-123: Subgruppenanalyse – Renaler Flare – Biopsieklasse	379
Tabelle 4-124: Subgruppenanalyse – Renal Response – Herkunft	380
Tabelle 4-125: Subgruppenanalyse – Renal Response – Region.....	381
Tabelle 4-126: Subgruppenanalyse – Renal Reponse – MMF-Therapie	382

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Voclosporin und Belimumab als Komparator.	78
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Voclosporin und Placebo als Komparator.	96
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Belimumab als Intervention und Placebo als Komparator.....	97
Abbildung 4-4: Risk Ratio für die Meta-Analyse für die Renal Response der Studien AURORA-1 und AURA-LV.....	131
Abbildung 4-5: Odds Ratio für die Meta-Analyse für die Renal Response der Studien AURORA-1 und AURA-LV.....	131
Abbildung 4-6: Risikodifferenz für die Meta-Analyse für die Renal Response der Studien AURORA-1 und AURA-LV.....	132
Abbildung 4-7: Risk Ratio für die Meta-Analyse für das Erreichen einer UPCR $\leq 0,5$ mg/mg in den Studien AURORA-1 und AURA-LV.....	137
Abbildung 4-8: Odds Ratio für die Meta-Analyse für das Erreichen einer UPCR $\leq 0,5$ mg/mg in den Studien AURORA-1 und AURA-LV.....	137
Abbildung 4-9: Risikodifferenz für die Meta-Analyse für das Erreichen einer UPCR $\leq 0,5$ mg/mg in den Studien AURORA-1 und AURA-LV.....	138
Abbildung 4-10: Risk Ratio für die Meta-Analyse für die Notwendigkeit einer Notfallmedikation in den Studien AURORA-1 und AURA-LV.....	143
Abbildung 4-11: Odds Ratio für die Meta-Analyse für die Notwendigkeit einer Notfallmedikation in den Studien AURORA-1 und AURA-LV.....	143
Abbildung 4-12: Risikodifferenz für die Meta-Analyse für die Notwendigkeit einer Notfallmedikation in den Studien AURORA-1 und AURA-LV.....	143
Abbildung 4-13: Risk Ratio für die Meta-Analyse für die Reduktion der eGFR um mindestens 30 % in den Studien AURORA-1 und AURA-LV.....	148
Abbildung 4-14: Odds Ratio für die Meta-Analyse für die Reduktion der eGFR um mindestens 30 % in den Studien AURORA-1 und AURA-LV.....	149
Abbildung 4-15: Risikodifferenz für die Meta-Analyse für die Reduktion der eGFR um mindestens 30 % in den Studien AURORA-1 und AURA-LV.....	149
Abbildung 4-16: Risk Ratio für die Meta-Analyse für die Reduktion der eGFR um mindestens 40 % in den Studien AURORA-1 und AURA-LV.....	154
Abbildung 4-17: Odds Ratio für die Meta-Analyse für die Reduktion der eGFR um mindestens 40 % in den Studien AURORA-1 und AURA-LV.....	154
Abbildung 4-18: Risikodifferenz für die Meta-Analyse für die Reduktion der eGFR um mindestens 40 % in den AURORA-1 und AURA-LV.....	155

Abbildung 4-19: Risk Ratio für die Meta-Analyse für das Erreichen einer Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag in den Studien AURORA-1 und AURA-LV	163
Abbildung 4-20: Odds Ratio für die Meta-Analyse für das Erreichen einer Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag in den Studien AURORA-1 und AURA-LV	163
Abbildung 4-21: Risikodifferenz für die Meta-Analyse für das Erreichen einer Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag in den Studien AURORA-1 und AURA-LV	164
Abbildung 4-22: Risk Ratio für die Meta-Analyse für das Erreichen einer Prednison-Dosis ≤ 5 mg/Tag in den Studien AURORA-1 und AURA-LV	168
Abbildung 4-23: Odds Ratio für die Meta-Analyse für das Erreichen einer Prednison-Dosis ≤ 5 mg/Tag in den Studien AURORA-1 und AURA-LV	168
Abbildung 4-24: Risikodifferenz für die Meta-Analyse für das Erreichen einer Prednison-Dosis ≤ 5 mg/Tag in den Studien AURORA-1 und AURA-LV	169
Abbildung 4-25: Patienten-Flow-Chart für die Studie AURORA-2.....	292
Abbildung 4-26: Patienten-Flow-Chart der Studie BLISS-LN.....	301
Abbildung 4-27: Patienten-Flow-Chart für die Studie AURORA-1.....	311
Abbildung 4-28: Patienten-Flow-Chart der Studie AURA-LV	327

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
95-%-KI	95-%-Konfidenzintervall
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACR	American College of Rheumatology
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-Richtlinie	Arzneimittel-Richtlinie
AUE	Andere Unerwünschte Ereignisse
BID	Zweimal täglich (Bis In Die)
BMI	Body Mass Index
CEC	Clinical Efficacy Committee
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic-Kidney-Disease)
CKD-EPI-Formel	Chronic-Kidney-Disease-Epidemiology-Collaboration
CNI	Calcineurininhibitor
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSP	Studienprotokoll (Clinical Study Protocoll)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EDTA	European Dialysis and Transplant Association
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EMA	European Medicinal Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	Terminales Nierenversagen (end stage renal disease)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EULAR	European League Against Rheumatism
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GLM	Generalisierter linearer Modelle

i.v.	intravenös
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IU	Internationale Einheiten (International Unit)
IWRS	Interaktives Web-Response-Systems
KDIGO	Kidney disease: Improving global outcomes
MDRD	Modification-of-Diet-in-Renal-Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	Modified Intention to treat
MMF	Mycophenolatmofetil
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MPA	Mycophenolsäure (mycophenolic acid)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NA	Nicht anwendbar
NE	Nicht erhoben
ORR	Odds-Ratio
p.o.	Peroral
PERR	Primary Efficacy Renal Response
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Risk Ratio
SA	Standardabweichung
SAP	Statistischer Analyse Plan (Statistical Analysis Plan)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects

STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UPCR	Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (urine protein creatinine ratio)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Die im vorliegenden Dossier zu beantwortende Frage lautet:

Wie groß ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Voclosporin (Lupkynis®) im Sinne einer Multi-Target-Therapie in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV und V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) im Vergleich zur Therapie mit Belimumab im Sinne einer Multi-Target-Therapie in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie?

Der Zusatznutzen soll anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Dimensionen Morbidität, Mortalität, Lebensqualität und Sicherheit auf Basis von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) ermittelt werden. Maßgeblich sind dafür sowohl die Zulassungsstudien, als auch ein adjustierter indirekter Vergleich.

Datenquellen

Das vorliegende Dossier basiert auf dem Zulassungsprogramm zu Voclosporin mit den Studien AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 sowie der Belimumab-Zulassungsstudie BLISS-LN. Zusätzlich wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline, Embase und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials, sowie eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), auf dem Suchportal der European Medicinal Agency (EMA) und auf der Webseite des Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchgeführt. Zudem wurde eine Recherche auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durchgeführt. Die Suche wurde sowohl zur Identifikation direkt vergleichender Studien für die oben genannte Fragestellung verwendet, als auch um Studien, die für einen indirekten Vergleich geeignet sind, zu identifizieren.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Einschlusskriterien für den direkten Vergleich werden in der folgenden Tabelle (siehe Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2) dargestellt.

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens – RCT

Kriterium		Einschlusskriterium (E)	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V).	Konsistent mit der Fachinformation [1].
2	Intervention	Zweimal täglich 23,7 mg, ggf. mit einer Anpassung je nach eGFR. In	Konsistent mit der Fachinformation [1].

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

Kriterium		Einschlusskriterium (E)	Begründung
		Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie.	
3	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Belimumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie.	Gemäß der Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2.
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) in der Studie.	Endpunkte entsprechend den Vorgaben der AM-NutzenV § 2 Abs. 3.
5	Studiendesign	Studie im RCT-Design.	Die RCT ist der Studientyp mit höchster Evidenzstufe und Ergebnissicherheit.
6	Studiendauer	Studiendauer \geq 24 Wochen.	Mindeststudiendauer von 24 Wochen bei chronischen Erkrankungen.
7	Publikationstyp	Studienberichte, Volltextpublikationen oder ausführliche Ergebnisdarstellungen im Studienregister verfügbar. Publikationen in deutscher oder englischer Sprache.	Es werden alle Publikationstypen eingeschlossen, die ein Mindestmaß an Informationen beinhalten, um die Kriterien des CONSORT-Statements zu erfüllen.

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate), RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Die Ausschlusskriterien für den direkten Vergleich werden in der folgenden Tabelle (siehe Tabelle 4-2) dargestellt.

Tabelle 4-2: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens – RCT

Kriterium		Ausschlusskriterium (A)	Begründung
1	Patientenpopulation	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend.	Konsistent mit der Fachinformation [1].
2	Intervention	Intervention weicht ab.	Konsistent mit der Fachinformation [1].
3	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zweckmäßige Vergleichstherapie weicht ab.	Gemäß der Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2.
4	Endpunkte	Kein patientenrelevanter Endpunkt in der Studie.	Endpunkte entsprechend den Vorgaben der AM-NutzenV § 2 Abs. 3.
5	Studiendesign	Kein RCT-Design.	Die RCT ist der Studientyp mit höchster Evidenzstufe und Ergebnissicherheit.
6	Studiendauer	Studiendauer $<$ 24 Wochen.	Mindeststudiendauer von 24 Wochen bei chronischen Erkrankungen.
7	Publikationstyp	Keine Studienberichte, Volltextpublikationen oder ausführliche Ergebnisdarstellungen im Studienregister verfügbar. Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch.	Es werden alle Publikationstypen eingeschlossen, die ein Mindestmaß an Informationen beinhalten, um die Kriterien des CONSORT-Statements zu erfüllen.

Kriterium	Ausschlusskriterium (A)	Begründung
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate), RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)		

Bei der systematischen Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Voclosporin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Belimumab in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie konnte keine direkt vergleichende Studie identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Eine Recherche nach RCT mit Voclosporin als Intervention und keiner Einschränkung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde durchgeführt. Bei dieser Suche wurden die Zulassungsstudien von Voclosporin zur Behandlung der Lupusnephritis gefunden (AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2). In diesen Studien wird Voclosporin mit Placebo in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie in Form von MMF und Prednison verglichen. Der Studienkomparator mit Placebo in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie kann im folgenden Vorgehen (siehe Abschnitt 4.2.5.6) als Brückenkompator für einen indirekten Vergleich dienen.

Zur Identifizierung geeigneter Studien für die Berechnung eines adjustierten indirekten Vergleichs mit dem oben beschriebenen Brückenkompator wird eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Dabei werden RCT für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Belimumab in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie) als Intervention mit dem Brückenkompator (Placebo in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie) als Vergleichstherapie gesucht.

Tabelle 4-3: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens – indirekter Vergleich

Kriterium	Einschlusskriterium (E)	Begründung
1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V).	Konsistent mit der Fachinformation.
2 Intervention	Belimumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie.	Konsistent mit Fachinformation.
3 Zweckmäßige Vergleichstherapie	Placebo mit einer immunsuppressiven Basistherapie.	Vergleich gegen die hergeleitete Vergleichstherapie.
4 Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) in der Studie.	Endpunkte entsprechend den Vorgaben der AM-NutzenV § 2 Abs. 3.
5 Studiendesign	Studie im RCT-Design.	Die RCT ist der Studientyp mit höchster Evidenzstufe und Ergebnissicherheit.
6 Studiendauer	Studiendauer \geq 24 Wochen.	Mindeststudiendauer von 24 Wochen bei chronischen Erkrankungen.

Kriterium		Einschlusskriterium (E)	Begründung
7	Publikationstyp	Keine Einschränkung.	Es werden keine Einschränkung auf den Publikationstyp definiert, um eine möglichst breite Evidenzgrundlage für den indirekten Vergleich zu schaffen.
RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)			

Die Ausschlusskriterien für den indirekten Vergleich mit der Intervention Belimumab werden in der folgenden Tabelle (siehe Tabelle 4-4) dargestellt.

Tabelle 4-4: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens –indirekter Vergleich

Kriterium		Ausschlusskriterium (A)	Begründung
1	Patientenpopulation	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend.	Konsistent mit der Fachinformation.
2	Intervention	Intervention weicht ab.	Konsistent mit Fachinformation.
3	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zweckmäßige Vergleichstherapie weicht ab.	Vergleich gegen die hergeleitete Vergleichstherapie.
4	Endpunkte	Kein patientenrelevanter Endpunkt in der Studie.	Endpunkte entsprechend den Vorgaben der AM-NutzenV § 2 Abs. 3.
5	Studiendesign	Kein RCT-Design.	Die RCT ist der Studientyp mit höchster Evidenzstufe und Ergebnissicherheit.
6	Studiendauer	Studiendauer < 24 Wochen.	Mindeststudiendauer von 24 Wochen bei chronischen Erkrankungen.
7	Publikationstyp	Nicht zutreffend.	Es werden keine Einschränkung auf den Publikationstyp definiert, um eine möglichst breite Evidenzgrundlage für den indirekten Vergleich zu schaffen.
RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)			

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

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Die Aussagekraft der Nachweise wurde unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene bewertet und in den Bewertungsbögen der Dossievorlage dokumentiert.

Zunächst wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene anhand endpunktübergreifender Aspekte, wie der Studienmethodik, Randomisierung und Verblindung der Studienteilnehmer, bewertet. Basierend auf den Einzelaspekten wurde das Verzerrungspotenzial der Studie als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Bei einem hohen Verzerrungspotential auf Studienebene ist davon auszugehen, dass auch die Endpunkte hoch verzerrt sind, sodass auch hier, begründete Fälle ausgenommen, eine Einstufung des Verzerrungspotentials als „hoch“ vorgenommen wurde.

Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die die Beurteilung in einer qualitativen Weise verändern würden. Bei einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene wurde das Verzerrungspotential für jeden Endpunkt einzeln anhand endpunktspezifischer Aspekte bewertet.

Synthese der Ergebnisse

Tabelle 4-5: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit Voclosporin im indirekten Vergleich

Endpunkte	Studien			
	AURA-LV	AURORA-1	AURORA-2	BLISS-LN
Mortalität				
Gesamtmortalität	nein	nein	ja	ja
Morbidität				
Renal Response	ja ^a	ja	ja	ja ^b
UPCR ≤ 0,5 mg/mg	ja	ja	ja	ja
Reduktion der eGFR um mindestens 30 %	ja	ja	ja	ja
Reduktion der eGFR um mindestens 40 %	ja	ja	ja	ja
Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation	ja	ja	ja	ja
Renaler Flare	nein	nein	ja	ja
Erreichen einer Prednison-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag bzw. ≤ 5 mg/Tag	nein	nein	ja	ja
Sicherheit				
Jegliche UE	nein	nein	ja	ja
Schwere UE	nein	nein	ja	ja
SUE	nein	nein	ja	ja
Therapieabbrüche aufgrund von UE	nein	nein	ja	ja
UE nach SOC und PT	nein	nein	ja	ja

Endpunkte	Studien			
	AURA-LV	AURORA-1	AURORA-2	BLISS-LN
Mortalität				
UPCR: Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (urine protein creatinine ratio), eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate), UE: Unerwünschte Ereignis, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, SOC: System Organ Class, PT: Preferred Term, ESRD: End stage renal disease a: Die Renal Response wurde in der AURA-LV als Complete Remission operationalisiert. b: Die Renal Response wurde in der BLISS-LN als Primary Efficacy Renal Response operationalisiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).				

Ausmaß des Zusatznutzen

Eine Übersicht der wesentlichen Studienergebnisse von Endpunkten, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, wird in folgender Tabelle (siehe Tabelle 4-6) dargestellt. Die Auswahl belief sich dabei auf patientenrelevanten Endpunkten, die für die Studie BLISS-LN veröffentlicht wurden. Dargestellt wird die primäre Analyse, also der adjustierte indirekte Vergleich von Voclosporin und Belimumab anhand der Studien AURORA-2 und BLISS-LN.

Tabelle 4-6: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Voclosporin (AURORA-2) vs. Belimumab (BLISS-LN) Risk Ratio [95%-KI], p-Wert	Voclosporin (Meta-Analyse) vs. Belimumab (BLISS-LN) Risk Ratio [95%-KI] ^a p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Gesamtmortalität	0,26 [0,01; 5,82] 0,394	Berechnung nicht sachgerecht	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität			
Renal Response	1,03 [0,69; 1,55] 0,885	1,49 [1,04; 2,14] 0,030	Zusatznutzen nicht belegt
UPCR ≤ 0,5 mg/mg	0,95 [0,64; 1,42] 0,803	1,49 [1,02; 2,17] 0,041	Zusatznutzen nicht belegt
Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation	0,95 [0,83; 1,08] 0,444	0,92 [0,83; 1,03] 0,136	Zusatznutzen nicht belegt
Reduktion der eGFR um mindestens 30 %	2,77 [0,82; 9,38] 0,102	3,60 [1,95; 6,65] < 0,001	Zusatznutzen nicht belegt
Reduktion der eGFR um mindestens 40 %	1,97 [0,41; 9,54] 0,398	4,62 [2,01; 10,62] 0,001	Zusatznutzen nicht belegt
Renaler Flare	1,07 [0,69; 1,68] 0,755	Nicht erhoben	Zusatznutzen nicht belegt
Erreichen einer Prednison-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag	0,76 [0,58; 1,01] 0,055	0,77 [0,58; 1,02] 0,068	Zusatznutzen nicht belegt
Erreichen einer Prednison-Dosis ≤ 5 mg/Tag	0,80 [0,60; 1,06] 0,123	0,81 [0,60; 1,09] 0,159	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit			
Jegliche UE	1,03 [0,93; 1,13] 0,565	Berechnung nicht sachgerecht	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE	0,72 [0,34; 1,53] 0,393		Zusatznutzen nicht belegt
SUE	0,89 [0,49; 1,63] 0,711		Zusatznutzen nicht belegt
Therapieabbrüche aufgrund von UE	0,55 [0,23; 1,33] 0,187		Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Bei folgenden Endpunkten zeigt ein RR > 1 einen Nachteil für Voclosporin an: Reduktion der eGFR um mindestens 30 % bzw. 40 %.</p> <p>95%-KI: 95%-Konfidenzintervall, UPCR: Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (urine protein creatinine ratio), UE: Unerwünschtes Ereignis, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate), RR: Risk Ratio</p>			

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie AURORA-2 verstarben 4 Patienten, welche mit Placebo behandelt wurden. In der Studie BLISS-LN verstarben 3 Patienten, davon wurden 2 Patienten mit Belimumab und 1 Patient mit Placebo behandelt. Dies führte im indirekten Vergleich jedoch nicht zu einem statistisch signifikanten Vorteil von Voclosporin. Da es sich bei der Lupusnephritis auch nicht um eine akut letale Erkrankung handelt, sondern um ein langwieriges chronisches Leiden, wurde kein Unterschied in der Gesamtmortalität erwartet [2, 3].

Fazit zur Mortalität

Es besteht kein signifikanter Vorteil für Voclosporin im Vergleich zu Belimumab hinsichtlich der Mortalität. Der Zusatznutzen von Voclosporin in der Endpunktkategorie Mortalität gilt somit als nicht belegt.

Morbidität

Die Morbidität wurde in den Studien AURORA-2 und BLISS-LN anhand der folgenden Endpunkte untersucht und verglichen:

- Renal Response,
- UPCR $\leq 0,5$ mg/mg,
- fehlende Notwendigkeit einer Notfallmedikation,
- Reduktion der eGFR um mindestens 30 % bzw. 40 %,
- renale Flares und
- Erreichen einer täglichen Prednison-Dosierung von $\leq 7,5$ mg/Tag bzw. ≤ 5 mg/Tag.

Renal Response

Die Renal Response ist ein zusammengesetzter Endpunkt und zeigt ein Ansprechen der Niere auf die Behandlung an. Der Endpunkt setzt sich in der AURORA-2 aus den folgenden Einzelkomponenten zusammen:

- eine UPCR $\leq 0,5$ mg/mg und
- keine eGFR < 60 ml/min/1,73m² oder keinen bestätigten Abfall von ≥ 20 % gegenüber der eGFR zu Baseline und
- keine Anwendung einer Notfallmedikation und
- keine Einnahme von mehr als 10 mg Prednison für ≥ 3 aufeinanderfolgende Tage oder für insgesamt ≥ 7 Tage in den Wochen 44 – 52, unmittelbar vor der Beurteilung der Renal Response.

In der BLISS-LN besteht die Renal Response aus den folgenden Komponenten:

- eine bestätigte UPCR $\leq 0,7$ mg/mg,
- keine bestätigte eGFR < 60 ml/min/1,73m² oder keinen weiteren Abfall von ≥ 20 % unter dem Pre-Flare-Wert und
- kein Treatment-Failure.

Das Ansprechen der Niere ist ein essentielles Therapieziel der Lupusnephritis, das anhand der Renal Response bestimmt werden kann. Die Lupusnephritis ist eine renale Komplikation der SLE und Nierenerkrankungen verlaufen zu Beginn häufig ohne spürbare Symptome [3, 6]. Eine fortschreitende Verschlechterung der Niere führt meist erst dann zu spürbaren Symptomen, wenn die Glomeruli bereits irreversibel geschädigt wurden und die Niere daher keine ausreichende Filtrationsleistung mehr erbringen kann [4]. In der klinischen Praxis werden daher die Parameter der Renal Response konstant geprüft, um somit einschränkende Symptome, wie Übelkeit, Erbrechen oder Erschöpfungszustände, welche bei fortschreitendem Funktionsverlust der Niere vermehrt auftreten, zu verhindern. Bleibt die Lupusnephritis unkontrolliert, verschlechtert sich der Zustand der Patienten progredient zu einem terminalen Nierenversagen (end-stage renal disease [ESRD]) [3, 5-7]. Patienten in diesem Stadium sind auf schwere invasive Eingriffe, wie Dialyse oder Nierentransplantation angewiesen [5, 6, 8].

In einem indirekten Vergleich von Voclosporin und Belimumab zeigt sich, dass beide Behandlungsmethoden vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Renal Response aufweisen können. Am Ende der jeweiligen Studien nach 2 Jahren (BLISS-LN) und 3 Jahren (AURORA-2) zeigen die beiden zielgerichteten Wirkstoffe in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie einen deutlichen Vorteil gegenüber der alleinigen Basistherapie. So erhöht eine Behandlung mit Voclosporin die Chance einer Renal Response um 37 % und die Behandlung mit Belimumab die Chance um 33 %, sodass bei den betroffenen Patienten die schweren chronischen Verläufe der Lupusnephritis abgemildert werden. Auch bei einer Sensitivitätsanalyse nach 2 Jahren Behandlungsdauer zeigt Voclosporin eine vergleichbare Wirksamkeit gegenüber Belimumab. Zudem ist vor allem auch der frühe Wirkeintritt von Voclosporin hervorzuheben. Im ersten Behandlungsjahr (untersucht in der Meta-Analyse von AURA-LV und AURORA-1) zeigen Patienten, die mit Voclosporin behandelt wurden, eine um 47 % erhöhte Chance für eine Renal Response im Vergleich zu den Patienten, welche zwei Jahre mit Belimumab behandelt wurden. Im Vergleich zu einem Behandlungsjahr mit Belimumab zeigten die Patienten mit einer Voclosporin Behandlung sogar eine um 49 % erhöhte Chance für das Erreichen einer Renal Response. Die Behandlungseffekte treten somit bereits im frühen Behandlungsstadium ein und werden langfristig erhalten. Aufgrund der ähnlich hohen Effektivität beider Wirkstoffe im gesamten Verlauf der Behandlung gilt der Zusatznutzen von Voclosporin gegenüber Belimumab entsprechend den Kriterien des G-BA aber als nicht belegt.

UPCR $\leq 0,5$ mg/mg

Die Reduktion des UPCR ist eine wichtige Einzelkomponente der Renal Response und stellt eine lang etablierte Methode und einen der wichtigsten Parameter zur Bestimmung des

Nierenzustands dar [9]. Bei Patienten mit einer Lupusnephritis wird die Blut-Harn-Schranke aufgrund entzündlicher Prozesse beschädigt. Aufgrund dessen gehen essentielle Bluteiweiße über den Harn verloren, was zudem zu einer Hypertrophie der Niere und somit zu einer zusätzlichen Nierenschädigung führen kann [10]. Dieser Verlust an Proteinen tritt bereits im frühen Krankheitsstadium auf und muss schnell und effektiv behandelt werden [11]. Diese schnelle Reduktion der UPCR gilt als bester Prädiktor für den langfristigen Therapieerfolg (die Verminderung des Risikos einer ESRD oder Tod) [12-14].

Patienten, die mit Voclosporin und Belimumab behandelt wurden, zeigten eine ähnlich gute Reduktion des UPCR $\leq 0,5$ mg/mg über den gesamten Behandlungsverlauf. Im ersten Jahr der Behandlung zeigte sich ein Vorteil bei einer Behandlung mit Voclosporin, die Chance, dass der Patient eine UPCR $\leq 0,5$ mg/mg erreichte, war im Vergleich zu Belimumab um 49 % erhöht. Nach zwei Jahren Behandlungszeit zeigten beide Therapeutika eine vergleichbar gute Reduktion der UPCR gegenüber der alleinigen Basistherapie und erhöhten die Chance einer klinisch relevanten UPCR-Reduktion um 37 % (Voclosporin) bzw. 38 % (Belimumab). Im indirekten Vergleich zeigte sich daher eine vergleichbare Wirksamkeit. Auch am Ende der jeweiligen Studien waren die Ergebnisse von Voclosporin und Belimumab vergleichbar, sodass beide Wirkstoffe die Proteinurie verbessern und die Niere langfristig vor eskalierenden Schäden schützen und den Gesamtzustand des Patienten, v. a. hinsichtlich des Risikos einer ESRD, verbessern. Entsprechend den Kriterien des G-BA gilt durch die ähnliche Wirksamkeit über den gesamten Behandlungsverlauf der Zusatznutzen von Voclosporin gegenüber Belimumab als nicht belegt.

Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation

Die Verwendung einer Notfallmedikation ist zum einen ein Anzeichen auf eine Verschlechterung des Patientenzustandes und zum anderen erhöht die Gabe von Notfallmedikation das Risiko für weitere Nebenwirkungen und wird daher auch bei der Renal Response berücksichtigt.

Voclosporin und Belimumab zeigen in einem vergleichbaren Ausmaß, dass keine Notfallmedikation aufgrund einer Verschlechterung der Erkrankung benötigt wird. Der Zusatznutzen hinsichtlich des Endpunktes „Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation“ gilt somit als nicht belegt.

Reduktion der eGFR um mindestens 30 % bzw. 40 %

Die eGFR ist ein wichtiger Parameter zur Abschätzung der Nierenfunktion und daher Teil der Renal Response. Eine Reduktion der eGFR entspricht einer Verschlechterung der Nierenleistung, sodass es das Ziel ist, die eGFR über die Behandlung möglichst bei hohen Werten zu halten. Um die bestmögliche Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wird die Reduktion um mindestens 30 % bzw. 40 % bei einer Behandlung mit Voclosporin oder Belimumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie herangezogen. Aufgrund der Asymptomatik des Nierenfunktionsabfalls ist die Bestimmung der eGFR der einzige Parameter zur Früherkennung einer nachlassenden Filtrationsleistung. Dies ermöglicht eine Intervention, bevor sich der Zustand der Niere zu einer ESRD verschlechtert. Diese frühzeitige Behandlung der

ESRD ist wichtig, da Patienten mit einer langanhaltend verringerten eGFR ein erhöhtes Risiko für Hospitalisierungen, kardiovaskuläre-bedingte Tode und eine verringerte Lebensqualität aufweisen [15].

Die Reduktion der eGFR um mindestens 30 % bzw. 40 % tritt bei der Behandlung mit Voclosporin in einem vergleichbaren Ausmaß auf wie bei einer Behandlung mit Belimumab. Diese Vergleichbarkeit liegt sowohl nach einer Behandlungszeit mit Voclosporin von 3 Jahren als auch nach 2 Jahren vor. Dies ist vor allem hervorzuheben, da es sich bei Voclosporin um einen Calcineurin-Inhibitor (CNI) handelt. Diese Substanzklasse weist häufig eine Reduktion der eGFR auf. Dies wird in dem Nachteil von Voclosporin nach einem Behandlungsjahr gegenüber der Behandlung mit Belimumab deutlich. Dieser Nachteil liegt allerdings nur bei der Betrachtung von einem Behandlungsjahr vor und wird nach 2 bzw. 3 Behandlungsjahren aufgehoben. Die frühe Reduktion der eGFR ist daher transient, kontrollierbar und stellt keinen pathologischen und langanhaltenden Funktionsverlust der Niere dar. Der Zusatznutzen hinsichtlich des Endpunktes „Reduktion der eGFR“ gegenüber Belimumab gilt somit über den gesamten Behandlungsverlauf als nicht belegt.

Renaler Flare

Ein Flare ist der Schub einer Autoimmunerkrankung und damit eine rapide Verschlechterung der Erkrankung. Ein solcher Flare führt in vielen Fällen zu zusätzlichen Behandlungen und Hospitalisierungen [16]. Zudem ist das Auftreten eines renalen Flares ein Prädiktor für die Progression der CKD-Stufe (eine CKD-Stufe von 5 entspricht einer ESRD). Je nach Anzahl und Stärke der Flares lässt sich ableiten, wie rapide und in welchem Ausmaß sich der Zustand der Niere verschlechtert [17].

Die Vermeidung der Flares ist bei der Behandlung mit Voclosporin in einem ähnlichen Ausmaß gegeben wie bei der Behandlung mit Belimumab. Der Zusatznutzen hinsichtlich des Endpunktes „Renaler Flare“ gilt somit als nicht belegt.

Erreichen einer Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/mg bzw. ≤ 5 mg/mg

Glucocorticoide, wie Prednison, sind ein essentieller Bestandteil der immunsuppressiven Basistherapie und werden häufig bei Autoimmunerkrankungen, wie Lupusnephritis, eingesetzt [18, 19]. Allerdings belasten Glucocorticoide den Patienten durch viele und z. T. sehr schwerwiegende Nebenwirkungen, wie Muskelatrophie, Abnahme der Leistungsfähigkeit, Katarakte, Osteopenie und Ödembildung [20-24]. Zudem führt die dauerhafte Einnahme von Glucocorticoiden über der Cushing-Schwelle (7,5 mg Prednison-Äquivalenten pro Tag), zum gleichnamigen Cushing-Syndrom. Dabei handelt es sich um eine chronische Körperformänderung, mit Fetteinlagerungen im Nacken-, Stamm- und Gesichtsbereich, zudem wird das Risiko für Osteoporose und Diabetes mellitus erhöht [25, 26]. Da ein klares Behandlungsziel der Lupusnephritis die Reduktion der Glucocorticoid-Dosis ist [27], wurde primär die Reduktion unter 7,5 mg/Tag und zusätzlich die Reduktion unter 5 mg/Tag betrachtet.

Sowohl bei der Therapie mit Voclosporin als auch mit Belimumab kann der Glucocorticoid-Anteil der immunsuppressiven Basistherapie niedrig gehalten werden, ohne den Therapieerfolg

zu gefährden. Das Ausmaß der Glucocorticoid-Reduktion ist in beiden Fällen vergleichbar. Der Zusatznutzen hinsichtlich der Reduktion von Glucocorticoiden gilt somit als nicht belegt.

Fazit zur Morbidität

Durch die Behandlung mit Voclosporin zeigen die Patienten eine Verbesserung hinsichtlich des Zustandes der Niere, erkennbar durch die Renal Response und die Reduktion des UPCR. Weiterhin findet eine Reduktion der eGFR, eine charakteristische Nebenwirkung der CNI, in einem ähnlichen Ausmaß wie bei der Behandlung mit Belimumab statt. In der Sensitivitätsanalyse mithilfe der Meta-Analyse von AURORA-1 und AURA-LV konnte ein Vorteil von Voclosporin gegenüber Belimumab hinsichtlich der Renal Response und des Erreichens einer $UPCR \leq 0,5$ mg/mg erreicht werden, was allerdings nicht zur Herleitung eines Zusatznutzens ausreicht. Daher gilt der Zusatznutzen für Voclosporin gegenüber Belimumab insgesamt als nicht belegt.

Sicherheit

Voclosporin und Belimumab zeigen ein ähnliches Sicherheitsprofil, welches in allen betrachteten Kategorien auf dem Niveau der immunsuppressiven Basistherapie liegt. Bei der Betrachtung der Gesamtraten aller UE zeigen die beiden Wirkstoffe vergleichbare Ergebnisse. Auch bei den Gesamtraten zu UE, die zu Therapieabbrüchen führten, sind ähnliche Anteile zu beobachten. Letztlich führt die Behandlung von Voclosporin in einem vergleichbaren Ausmaß wie die Behandlung mit Belimumab zu schwerwiegenden UE und SUE. Es ist dabei hervorzuheben, dass diese vergleichbaren Ergebnisse sowohl nach gleicher Behandlungsdauer von 2 Jahren auftreten, als auch beim Vergleich von 3 Jahren Behandlungszeit mit Voclosporin und lediglich 2 Jahren Belimumab-Behandlung.

Die Auswahl der UE nach SOC und PT erfolgte nach der Verfügbarkeit von veröffentlichten Daten der Studie BLISS-LN. Dabei wies keines der SUE nach SOC und PT signifikante Ergebnisse im indirekten Vergleich auf.

Damit zeigt sich, dass Voclosporin mit einem sehr guten Sicherheitsprofil, im Sinne einer Multitarget-Therapie, eingesetzt werden kann, ohne dass die behandelten Patienten durch zusätzliche Nebenwirkungen belastet werden. Das Sicherheitsprofil ist dabei mit Belimumab vergleichbar und zeigt hinsichtlich aller betrachteten Sicherheitsparametern „jegliche UE (nach SOC und PT)“, „SUE (nach SOC und PT)“ und „Schwere UE“ und „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ ähnliche Fallzahlen. Entsprechend den Kriterien des G-BA gilt durch das ähnliche Sicherheitsprofil der Zusatznutzen von Voclosporin gegenüber Belimumab als nicht belegt.

Ergebnisse zu Subgruppenanalysen

Es liegen keine Subgruppenanalysen mit einem signifikanten Interaktionsterm vor.

Schlussfolgerung zum Zusatznutzen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Lupusnephritis ist eine einschränkende und potenziell lebensbedrohliche Komplikation des systemischen Lupus erythematoses (SLE). Die betroffenen Patienten sind meist junge Erwachsene, deren Familienplanung und Karriereziele unter der Lupusnephritis leiden. Im späteren Krankheitsverlauf sind bereits alltägliche Aufgaben für die Patienten oft eine Herausforderung, was ihre Lebensqualität stark einschränkt [28-30]. Wenn die Lupusnephritis nicht frühzeitig kontrolliert wird, verschlechtert sich die Lage der Patienten progressiv. Die Leistung der Niere nimmt – anfänglich wenig spürbar – ab, bis es zu einem irreversiblen Schaden und Funktionsverlust der Niere kommt [3, 5-7]. Das Resultat sind schwere invasive Eingriffe, wie die Dialyse oder eine Nierentransplantation. Die bisherigen Behandlungsoptionen beruhen vielfach auf nebenwirkungsreichen und nicht-selektiven Off-Label-Therapeutika, die lediglich eine Basistherapie darstellen. Es werden dementsprechend Kombinationstherapeutika benötigt, die im Sinne einer Multitarget-Therapie verschiedene Wirkmechanismen kombinieren und somit die Wirksamkeit der gesamten Therapie erhöhen. Bisher erfüllt diese Rolle lediglich der subkutan oder intravenös verfügbare (also parenterale) monoklonale Antikörper Belimumab, sodass weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf für schnell wirksame und sichere Therapieoptionen mit hoher Evidenz vorliegt.

Voclosporin ist ein neuartiger und innovativer Wirkstoff aus der Substanzklasse der CNI, welcher als einziger Vertreter für die Behandlung der Lupusnephritis zugelassen ist. Voclosporin inhibiert das Enzym Calcineurin, was die T-Zell-Rezeptor-vermittelte Immunantwort hemmt [31, 32]. Dadurch werden die mit Autoimmunerkrankungen zusammenhängenden eskalativen Gewebeschädigungen verhindert und die Funktion der Podozyten zur Aufrechterhaltung der Blut-Harn-Schranke bleiben weiter bestehen. Für Voclosporin liegt ein sehr umfangreiches Studienprogramm mit den Studien AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 vor. Dabei zeigte Voclosporin über eine Behandlungsdauer von insgesamt 3 Jahren eine sehr gute Wirksamkeit gegenüber der immunsuppressiven Basistherapie. Während der Behandlung mit Voclosporin wiesen die Patienten bereits in den frühen Phasen der Behandlung (nach einem Jahr) eine 96 % höhere Chance für eine Renal Response auf. Das gleiche galt für das Erreichen einer UPCR $\leq 0,5$ mg/mg, dessen Chance um 104 % erhöht wurde, wenn ein Patient eine Behandlung mit Voclosporin erhielt. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Voclosporin eine effektive und schnelle Wirksamkeit gegenüber der immunsuppressiven Basistherapie vorweisen kann.

Voclosporin wird in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie zur Behandlung der Lupusnephritis eingesetzt. Somit stellt es neben Belimumab die zweite zugelassene Therapieoption im Sinne einer Multitarget-Therapie dar. Daraus folgt, dass Belimumab die einzige sachgerechte zweckmäßige Vergleichstherapie ist. Da keine direkt vergleichenden RCT für Voclosporin und Belimumab vorliegen, wurde im vorliegenden Dossier ein indirekter Vergleich der Studien AURORA-2 und BLISS-LN durchgeführt.

In diesem indirekten Vergleich zwischen Voclosporin und Belimumab zeigen beide Wirkstoffe ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil über den gesamten Behandlungszeitraum. In den frühen Behandlungsphasen ist Voclosporin Belimumab allerdings überlegen. Bei

langfristigen Behandlungen führen beide Wirkstoffe in einem vergleichbaren Maße dazu, dass sich der Zustand der Niere des Patienten mit Lupusnephritis verbessert. Somit sinkt das langfristige Risiko, eine ESRD zu entwickeln sowie das Risiko, auf schwere invasive Behandlungen wie Dialyse und Nierentransplantationen angewiesen zu sein. Dieser Effekt kann zudem mit einer geringeren Dosierung an nebenwirkungsreichen Glucocorticoiden erreicht werden und führt nicht zu zusätzlichen Nebenwirkungen. Dabei kann der Patient Voclosporin eigenständig oral einnehmen und wird somit weder auf zusätzliche Visiten und Applikationshilfen angewiesen sein, noch mit Injektions-bedingten Nebenwirkungen belastet werden.

Zusammenfassend weist Voclosporin ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Belimumab auf und stellt somit eine wichtige neue Therapieoption für alle Patienten mit Lupusnephritis dar. Vor allem in den frühen Phasen der Behandlung von Lupusnephritis zeigt Voclosporin eine sehr gute Wirksamkeit und Überlegenheit gegenüber Belimumab. Aufgrund der ähnlich hohen Effektivität beider Wirkstoffe über den gesamten Behandlungszeitraum gilt der Zusatznutzen von Voclosporin gegenüber Belimumab entsprechend den Kriterien des G-BA aber als nicht belegt.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Fragestellung

Die im vorliegenden Dossier zu beantwortende Frage lautet:

Wie groß ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Voclosporin (Lupkynis®) in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie im Sinne einer Multi-Target-Therapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV und V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) im Vergleich zur Therapie mit Belimumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie im Sinne einer Multi-Target-Therapie?

Der Zusatznutzen soll anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Dimensionen Morbidität, Mortalität, Lebensqualität und Sicherheit auf Basis von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) ermittelt werden. Maßgeblich sind dafür sowohl die Zulassungsstudien, als auch ein adjustierter indirekter Vergleich.

Patientenpopulation

Die Fachinformation zu Lupkynis® definiert das Anwendungsgebiet von Voclosporin folgendermaßen [1]:

Lupkynis® wird angewendet in Kombination mit Mycophenolat-Mofetil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V).

Die Patientenpopulation umfasst somit erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit einer aktiven Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V).

Daraus leiten sich die folgenden Parameter für die Patientenpopulation ab:

- Erwachsene Patienten
- Behandlung mit der immunsuppressiven Basistherapie
- Aktive Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V)

Intervention

Voclosporin wird zweimal täglich in einer Dosierung von 23,7 mg in Form von Weichkapseln eingenommen. Voclosporin sollte dabei in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie, vorzugsweise mit MMF und Glucocorticoiden, eingenommen werden. Je nach eGFR-Reduktion muss die Dosierung, wie in Tabelle 4-7 dargestellt, angepasst werden.

Tabelle 4-7: Empfohlene Dosisreduktion je nach Reduktion der eGFR

Bestätigte eGFR-Verringerung gegenüber Ausgangswert ¹	Empfehlung
Verringerung um ≥ 30 %	Anwendung von Voclosporin beenden. Wenn die eGFR sich erholt hat, Behandlung mit zweimal täglich 7,9 mg (1 Kapsel) wieder aufnehmen und je nach Verträglichkeit auf Grundlage der Nierenfunktion erhöhen.
Verringerung zwischen > 20 % und < 30 %	Verringerung der Dosis von Voclosporin um zweimal täglich 7,9 mg (1 Kapsel). Erneute Messung innerhalb von zwei Wochen. Hat die eGFR-Verringerung sich nicht erholt, Dosis um weitere zweimal täglich 7,9 mg (1 Kapsel) verringern.
Verringerung um ≤ 20 %	Derzeitige Dosis beibehalten und Werte überwachen.
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)	
1: Bleibt die eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m ² , ist keine Maßnahme erforderlich.	

Vergleichstherapie

Festlegung der zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA

Im Rahmen des Beratungsgespräch am 28.01.2022 (Beratungsanforderung 2021-B-406) legte der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest, die mit der Niederschrift vom 16.03.2022 festgehalten wurde [33]:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe:

Glucocorticoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin und MMF/Mycophenolsäure (MPA).

Anmerkung von Otsuka zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Otsuka vertritt die Auffassung, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie von Voclosporin, welches im Sinne einer Multi-Target-Therapie eingesetzt wird, ebenso ein zugelassenes Arzneimittel, das in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie eingesetzt wird, sein muss. Die einzige Option ist demnach gemäß dem Kriterium 1 der Verfahrensordnung des G-BA der zugelassene monoklonale Antikörper Belimumab. Dies wird in Modul 3 (Abschnitte 3.1.1 und 3.1.2) dargelegt.

Auswahl der zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Dossier

Lupkynis® ist in Kombination mit MMF zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) indiziert [1].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses oben genannte Anwendungsgebiet von Voclosporin ist die folgende Therapie:

Belimumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie

Patientenrelevante Endpunkte

Die Bewertung des klinischen Nutzens bzw. des Zusatznutzens von Voclosporin erfolgt anhand der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage patientenrelevanter Endpunkte, gemäß § 2 Abs. 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV).

Eine umfassende Auflistung der im Rahmen des vorliegenden Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.3.

Studiendesign (Datenquellen)

Die bestverfügbare Evidenz für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention liefern RCT.

Für die Beantwortung der Fragestellung werden im vorliegenden Dossier für Voclosporin daher ausschließlich RCT als Datenquelle herangezogen, die auch im Rahmen von adjustierten indirekten Vergleichen zusammengefasst werden können.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Kriterien für den Einschluss von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Um die oben dargelegte Fragestellung zu beantworten, werden zunächst Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Die Selektion der Studien aus der systematischen Literaturrecherche beziehen sich auf die Studienpopulation, die Intervention, die zweckmäßige Vergleichstherapie, Endpunkte, Studiendesign und Studiendauer. Eine Studie wird eingeschlossen sofern sie allen Einschlusskriterien und keinen der Ausschlusskriterien entspricht. Die Kriterien für den Einschluss von Studien sind in der folgenden Tabelle dargestellt (siehe Tabelle 4-8).

Tabelle 4-8: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens – RCT

Kriterium		Einschlusskriterium (E)	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V).	Konsistent mit der Fachinformation [1].
2	Intervention	Zweimal täglich 23,7 mg, ggf. mit einer Anpassung je nach eGFR. In Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie.	Konsistent mit der Fachinformation [1].
3	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Belimumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie.	Gemäß der Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2.

Kriterium		Einschlusskriterium (E)	Begründung
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) in der Studie.	Endpunkte entsprechend den Vorgaben der AM-NutzenV § 2 Abs. 3.
5	Studiendesign	Studie im RCT-Design.	Die RCT ist der Studientyp mit höchster Evidenzstufe und Ergebnissicherheit.
6	Studiendauer	Studiendauer \geq 24 Wochen.	Mindeststudiendauer von 24 Wochen bei chronischen Erkrankungen.
7	Publikationstyp	Studienberichte, Volltextpublikationen oder ausführliche Ergebnisdarstellungen im Studienregister verfügbarer Publikationen in deutscher oder englischer Sprache.	Es werden alle Publikationstypen eingeschlossen, die ein Mindestmaß an Informationen beinhalten, um die Kriterien des CONSORT-Statements zu erfüllen.

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate), RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Die Ausschlusskriterien werden in der folgenden Tabelle (siehe Tabelle 4-10) dargestellt.

Tabelle 4-9: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens – RCT

Kriterium		Ausschlusskriterium (A)	Begründung
1	Patientenpopulation	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend.	Konsistent mit der Fachinformation [1]
2	Intervention	Intervention weicht ab	Konsistent mit der Fachinformation [1]
3	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zweckmäßige Vergleichstherapie weicht ab.	Gemäß der Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2
4	Endpunkte	Kein patientenrelevanter Endpunkt in der Studie.	Endpunkte entsprechend den Vorgaben der AM-NutzenV § 2 Abs. 3
5	Studiendesign	Kein RCT-Design	Die RCT ist der Studientyp mit höchster Evidenzstufe und Ergebnissicherheit
6	Studiendauer	Studiendauer $<$ 24 Wochen	Mindeststudiendauer von 24 Wochen bei chronischen Erkrankungen.
7	Publikationstyp	Keine Studienberichte, Volltextpublikationen oder ausführliche Ergebnisdarstellungen im Studienregister verfügbar. Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch.	Es werden alle Publikationstypen eingeschlossen, die ein Mindestmaß an Informationen beinhalten, um die Kriterien des CONSORT-Statements zu erfüllen.

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate), RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Kriterien für den Einschluss von Vergleichsstudien für einen adjustierten Vergleich mit Brückenkomparator

Bei der systematischen Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Voclosporin gegenüber einem Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie Belimumab in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie konnte keine direkt vergleichende Studie identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Es wurde daraufhin eine Recherche nach RCT mit Voclosporin als Intervention und keiner Einschränkung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Bei dieser Suche wurden die Zulassungsstudien von Voclosporin zur Behandlung der Lupusnephritis gefunden (AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2). In diesen Studien wird Voclosporin mit Placebo in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie in Form von MMF und Prednison verglichen. Der Studienkomparator mit Placebo in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie kann im folgenden Vorgehen (siehe Abschnitt 4.2.5.6) als Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich dienen.

Zur Identifizierung geeigneter Studien für die Berechnung eines adjustierten indirekten Vergleichs mit dem oben beschriebenen Brückenkomparator wird eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Dabei werden RCT für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Belimumab in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie) als Intervention mit dem Brückenkomparator (Placebo in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie) als Vergleichstherapie gesucht. Die Auswahl der Studien aus dieser Recherche erfolgt wieder auf Basis der vorher definierten Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4-10) und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-11). Als geeignete Studien gelten Studien, die alle Einschlusskriterien und keine der Ausschlusskriterien erfüllen.

Tabelle 4-10: Einschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens – indirekter Vergleich

Kriterium		Einschlusskriterium (E)	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V).	Konsistent mit der Fachinformation.
2	Intervention	Belimumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie.	Konsistent mit Fachinformation.
3	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Placebo mit einer immunsuppressiven Basistherapie.	Vergleich gegen die hergeleitete Vergleichstherapie.
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) in der Studie.	Endpunkte entsprechend den Vorgaben der AM-NutzenV § 2 Abs. 3.
5	Studiendesign	Studie im RCT-Design.	Die RCT ist der Studientyp mit höchster Evidenzstufe und Ergebnissicherheit.
6	Studiendauer	Studiendauer \geq 24 Wochen.	Mindeststudiendauer von 24 Wochen bei chronischen Erkrankungen.

Kriterium		Einschlusskriterium (E)	Begründung
7	Publikationstyp	Keine Einschränkung.	Es werden keine Einschränkung auf den Publikationstyp definiert, um eine möglichst breite Evidenzgrundlage für den indirekten Vergleich zu schaffen.
RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)			

Tabelle 4-11: Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens –indirekter Vergleich

Kriterium		Ausschlusskriterium (A)	Begründung
1	Patientenpopulation	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend.	Konsistent mit der Fachinformation.
2	Intervention	Intervention weicht ab.	Konsistent mit Fachinformation.
3	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zweckmäßige Vergleichstherapie weicht ab.	Vergleich gegen die hergeleitete Vergleichstherapie.
4	Endpunkte	Kein patientenrelevanter Endpunkt in der Studie.	Endpunkte entsprechend den Vorgaben der AM-NutzenV § 2 Abs. 3.
5	Studiendesign	Kein RCT-Design.	Die RCT ist der Studientyp mit höchster Evidenzstufe und Ergebnissicherheit.
6	Studiendauer	Studiendauer < 24 Wochen.	Mindeststudiendauer von 24 Wochen bei chronischen Erkrankungen.
7	Publikationstyp	Nicht zutreffend.	Es werden keine Einschränkung auf den Publikationstyp definiert, um eine möglichst breite Evidenzgrundlage für den indirekten Vergleich zu schaffen.
RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)			

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist

oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 09.01.2023 entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE – über die Suchoberfläche Ovid
- EMBASE – über die Suchoberfläche Ovid

- Cochrane Central Register of Controlled Trials – über die Suchoberfläche Ovid
- Die Suchstrategie wurde an die jeweilige Datenbank angepasst. Es wurden für die Suche sowohl Schlagworte als auch Freitextbegriffe verwendet. Für MEDLINE und EMBASE wurde zur Selektion von RCT der etablierte Wong-Filter verwendet [34].

Es wurde weiterhin eine systematische Suche nach dem beschriebenen Vorgehen für die zweckmäßige Vergleichstherapie Belimumab in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie am 09.01.2023 durchgeführt.

Eine detaillierte Darstellung der Suchstrategien erfolgt in Anhang 4-A.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden am 09.01.2023 entsprechend der Vorgaben in den folgenden Studienregistern durchgeführt:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu)
- International Clinical Trials Registry Platform, WHO (WHO ICTRP, apps.who.int/trialsearch)

Die Suchstrategie wurde für das entsprechende Studienregister angepasst. Im Rahmen der Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Bei der Suche wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

Es wurde weiterhin eine systematische Suche nach dem beschriebenen Vorgehen für die zweckmäßige Vergleichstherapie Belimumab in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie am 09.01.2023 durchgeführt.

Eine detaillierte Darstellung der Suchstrategie erfolgt in Anhang 4-B.

Darüber hinaus wurden am 23.01.2023 die folgenden Studiendatenbanken nach Einträgen von Ergebnisberichten der bereits identifizierten Studien gesucht.

- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA, <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>)

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Am 23.01.2023 wurde auf der Webseite des G-BA eine Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt; die Suche diente der Identifizierung von RCT mit Voclosporin als Intervention. Als Suchbegriffe wurde der Wirkstoffname Voclosporin und der Handelsname Lupkynis[®] sowie die Studientiteln AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 verwendet, von weiteren Einschränkungen wurde dagegen abgesehen. Für die Suche nach Belimumab für den indirekten Vergleich wurde nach dem Wirkstoffnamen Belimumab und dem Handelsnamen Benlysta[®] sowie der Studie BLISS-LN gesucht.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Bibliografische Literaturrecherche

Die Auswahl einzuschließender Studien aus den Treffern der medizinischen Datenbanken und Studienregistern wurde nach dem Entfernen der Dubletten und unter Anwendung definierter Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-8 und Tabelle 4-9) im Zwei-Schritt-Verfahren durchgeführt.

Im ersten Schritt wurde ein Titel- und Abstract-Screening durchgeführt. Im zweiten Schritt wurde ein Volltext-Screening mit zuvor nicht ausgeschlossenen Treffern durchgeführt, die Ausschlussgründe wurden in Anhang 4-C dokumentiert. Dieses Vorgehen wurde für die Suche nach direkt vergleichenden Studien und für Studien zum indirekten Vergleich durchgeführt.

Die einzelnen Schritte zur Selektion der Studien wurden unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Sofern sich hinsichtlich der Ein- und Ausschlüsse von Treffern abweichende Beurteilungen ergaben, wurden diese in einem anschließenden Konsensverfahren durch die beteiligten Personen geklärt.

Suche in Studienregistern

Die Auswahl einzuschließender Treffer aus der Suche in Studienregistern erfolgte für die jeweiligen Register unter Anwendung vorher definierter Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-8 und Tabelle 4-9). Die Selektion erfolgte anhand der hinterlegten Daten im Studienregister. Die Ausschlussgründe sind in Anhang 4-D dokumentiert.

Die Selektion der Studien erfolgte analog zur bibliografischen Literaturrecherche, durch zwei voneinander unabhängige Personen. Sofern Differenzen hinsichtlich des Ein- oder Ausschlusses von Studien vorlagen, wurden diese von den Personen im Konsensverfahren geklärt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der im vorliegenden Dossier präsentierten Studien wurde das Verzerrungspotenzial sowohl endpunktübergreifend (auf Studienebene) als auch endpunkt-

spezifisch untersucht. Die Bewertung der jeweiligen Studien erfolgte auf Basis der zur Verfügung stehenden Informationen des Studienberichtes (CSR), dem Studienprotokoll (CSP) sowie dem statistischen Analyseplan (SAP).

Wenn keine ausreichenden Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen (z. B. beim ausschließlichen Vorliegen von Publikationen und fehlendem Studienbericht) musste von einer hohen Verzerrung ausgegangen werden.

Eine entsprechende Bewertung erfolgt im Rahmen der Darstellung und Diskussion der Ergebnisse der einzelnen Endpunkte sowie bei der Beurteilung der Aussagekraft in Abschnitt 4.4.1.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien werden in den Abschnitten 4.3.1.2 und 4.3.1.3 sowie dem dazugehörigen Anhang 4-E beschrieben. Die Bewertung folgt den Vorgaben des CONSORT-Statements und dem CONSORT-Flow-Chart (siehe Anhang 4-E). Bei allen in diesem Dossier eingeschlossenen Studien zur Herleitung des Zusatznutzens handelt es sich um RCT. Nicht randomisierte Interventionsstudien werden nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Voclosporin herangezogen.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

4.2.5.2.1 Vorbemerkung zur Darstellung der Ergebnisse

Im vorliegenden Dossier soll der Wirkstoff Voclosporin in der Indikation aktive Lupusnephritis der Klassen III, IV und V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Belimumab in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie verglichen werden. Da kein direkter Vergleich der beiden Wirkstoffe vorliegt, werden die Zulassungsstudien von Voclosporin AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 und die Zulassungsstudie von Belimumab BLISS-LN herangezogen. Zunächst wird der finale Datenschnitt der zweijährigen Studie AURORA-2 (einschließlich der einjährigen Behandlungsdauer in der Studie AURORA-1 unter gleicher Randomisierung der Patienten ergibt sich daraus eine Behandlungsdauer von 3 Jahren) mit der zweijährigen Studie BLISS-LN indirekt über den Brückenkomparator einer immunsuppressiven Basistherapie in Kombination mit Placebo verglichen. Zusätzlich werden für diesen indirekten Vergleich Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Für diese Sensitivitätsanalysen werden zum einen AURA-LV und AURORA-1 metaanalytisch zusammengefasst und zum anderen der Datenschnitt nach insgesamt zwei Jahren Behandlung mit Voclosporin (AURORA-1 und ein Jahr der Studie AURORA-2) verwendet.

Im folgenden Abschnitt werden alle Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte dargestellt, die in dem indirekten Vergleich und den dazugehörigen Sensitivitätsanalysen von Voclosporin und Belimumab herangezogen werden. Abschließend werden die Studienpopulation und die verwendeten statistischen Modelle vorgestellt.

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

Die demographischen und Lupusnephritis-spezifischen Charakteristika der Studie AURORA-2 wurden in folgender Tabelle (siehe Tabelle 4-12) erhoben.

Tabelle 4-12: Demographische und Lupusnephritis-spezifische Charakteristika für AURORA-2

Kriterium	Darstellung
Demographische Charakteristika	
Alter	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
Geschlecht	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Männlich, weiblich
Gewicht	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: < 45 kg, ≥ 45 kg
Körpergröße	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
Herkunft	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Weiß, asiatisch, afrikanisch, andere
Ethnie	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Hispanisch oder Lateinamerika, nicht-Hispanisch oder Lateinamerika
Region	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Amerikas, Europa, Asien
Lupusnephritis-spezifische Charakteristika	
Jahre seit der initialen Lupusnephritis-Diagnose	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
Jahre seit der ersten signifikanten Proteinurie (UPCR > 0,5 mg/mg)	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
Biopsie-Klasse	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Reine Klasse III, IV oder V; Klasse III/V; Klasse IV/V
Ausgangswert der eGFR	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
Ausgangswert der UPCR	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
Bisherige Dialyse	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Ja, Nein
Jahre seit der ersten Dialyse	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
Vorherige Lupusnephritis Therapeutika	Anzahl der Patienten nach den Kategorien:

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

Kriterium	Darstellung
	Glucocorticoide, Anti-Malaria-Medikamente, MMF, Cyclophosphamid, Azathioprin, Biologika, Calcineurin-Inhibitoren, Methotrexat und andere
Ansprechstatus am Ende der Behandlung von AURORA-1	
Ansprechen nach einem Jahr	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Ja, Nein
Partielles Ansprechen nach einem Jahr	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Ja, Nein
UPCR \leq 0,5 mg/mg nach einem Jahr	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Ja, Nein
UPCR (mg/mg)	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
eGFR (ml/min/1,73m ²)	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate), UPCR: Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (urine protein creatinine ratio), MMF: Mycophenolatmofetil	

In folgender Tabelle (siehe Tabelle 4-13) werden die demographischen und Lupusnephritis-spezifischen Charakteristika der Studie AURORA-1 dargestellt.

Tabelle 4-13: Demographische und Lupusnephritis-spezifische Charakteristika für AURORA-1

Kriterium	Darstellung
Demographische Charakteristika	
Alter	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
Geschlecht	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Männlich, weiblich
Gewicht	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: < 45 kg, \geq 45 kg
Körpergröße	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
Herkunft	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Weiß, asiatisch, afrikanisch, Alaska- oder Amerika-Native, verschiedene Herkünfte, andere
Ethnie	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Hispanisch oder Lateinamerika, nicht-Hispanisch oder -Lateinamerika, unbekannt
Region	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Amerikas, Europa, Asien
Lupusnephritis-spezifische Charakteristika	
Zeit seit der initialen Lupusnephritis-Diagnose	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite

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

Kriterium	Darstellung
Zeit seit der ersten signifikanten Proteinurie (UPCR > 0,5 mg/mg)	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
Biopsie-Klasse	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Reine Klasse III, IV oder V; Klasse II/V; Klasse III/V; Klasse IV/V
Ausgangswert der eGFR	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
Ausgangswert der UPCR	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
Bisherige Dialyse	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Ja, Nein
Jahre seit der ersten Dialyse	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
Vorherige Lupusnephritis Therapeutika	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Glucocorticoide, Anti-Malaria-Medikamente, MMF, Cyclophosphamid, Azathioprin, Biologika, Calcineurin- Inhibitoren, Methotrexat und andere
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate), UPCR: Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (urine protein creatinine ratio), MMF: Mycophenolatmofetil	

In folgender Tabelle (siehe Tabelle 4-14) werden die demographischen und Lupusnephritis-spezifischen Charakteristika für die bewertungsrelevante Population aus dem Studienarm (23,7 mg Voclosporin zweimal täglich) dargestellt.

Tabelle 4-14: Demographische und Lupusnephritis-spezifische Charakteristika für AURA-LV

Kriterium	Darstellung
Demographische Charakteristika	
Alter	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
Geschlecht	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Männlich, weiblich
Gewicht	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
Herkunft	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Weiß, asiatisch (indischer Subkontinent), asiatisch (andere), afrikanisch, Alaska- oder Amerika-Native, pazifische-Inseln- oder Hawaii-Native, unbekannt
Ethnie	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Hispanisch oder Lateinamerika, nicht-Hispanisch oder Lateinamerika
Region	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Amerikas, Europa, Asien
Lupusnephritis-spezifische Charakteristika	
Zeit seit der initialen Lupusnephritis-Diagnose	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite

Kriterium	Darstellung
Demographische Charakteristika	
Zeit seit der ersten signifikanten Proteinurie (UPCR > 0,5 mg/mg)	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
Biopsie-Klasse	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Klasse V, Klasse III/IV, alle Klassen außer Klasse V
Ausgangswert der eGFR	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
Ausgangswert der UPCR	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
MMF-Einnahme zum Screening	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Ja, Nein
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate), UPCR: Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (urine protein creatinine ratio), MMF: Mycophenolatmofetil	

Die demographischen Charakteristika der für den indirekten Vergleich herangezogene Studie BLISS-LN wurden in folgender Tabelle (siehe Tabelle 4-15) dargestellt.

Tabelle 4-15: Demographische und Lupusnephritis-spezifische Charakteristika für die Studie BLISS-LN

Kriterium	Darstellung
Demographische Charakteristika	
Alter	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
Geschlecht	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Männlich, weiblich
Gewicht	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: ≤ 45 kg, > 45 – < 65 kg, ≥ 65 kg (≥ 65 – 75 kg und ≥ 75 kg)
BMI	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
Herkunft	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Weiß/kaukasisch, asiatisch, afrikanisch/afroamerikanisch, Alaska- oder Amerika-Native, mehrere
Ethnie	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Hispanisch oder Lateinamerika, nicht-Hispanisch oder Lateinamerika
Region	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Europa, Asien, USA/Kanada, Amerikas (außer USA/Kanada)
Lupusnephritis-spezifische Charakteristika	
SLE-Erkrankungsdauer	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
Lupusnephritis-Erkrankungsdauer	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite

Kriterium	Darstellung
Biopsie-Klasse	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Diverse Klassen verschiedener Bewerter
UPCR-Kategorie (mg/mg)	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: < 0,5, 0,5 – < 3, ≥ 3, ≤ 0,7
UPCR (mg/mg)	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
eGFR-Kategorie (ml/min/1,73m ²)	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: < 30, 30 – < 60, 60 – < 90, ≥ 60, ≥ 90
eGFR (ml/min/1,73m ²)	Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite
Vorangegangene Cyclophosphamid-Therapie	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Nein, Ja (Patienten, die ansprachen; Patienten, die nicht ansprachen; fehlende)
Vorangegangene MMF-Therapie	Anzahl der Patienten nach den Kategorien: Nein, Ja (Patienten, die ansprachen; Patienten, die nicht ansprachen)
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate), UPCr: Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (urine protein creatinine ratio), MMF: Mycophenolatmofetil	

4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.

Dementsprechend lassen sich die patientenrelevanten Endpunkte in folgende Kategorien einteilen:

- Mortalität (Verlängerung des Überlebens)
- Morbidität (Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer)
- Lebensqualität (Verbesserung der Lebensqualität)
- Sicherheit (Verringerung von Nebenwirkungen)

Die erhobenen Endpunkte sind in folgender Tabelle (siehe Tabelle 4-16) als Übersicht dargestellt und anschließend detailliert beschrieben. Für alle der dargestellten Endpunkte wurde, sofern nicht anders angegeben, der finale Datenschnitt verwendet. Auf diese Weise wird jeweils die längste Behandlungszeit dargestellt. Bei dem Endpunkt Renal Response handelt es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt, der das Ansprechen der Niere auf die Behandlung beschreibt, die einzelnen Komponenten (z. B. UPCr, eGFR, Therapieversagen oder Anwendung einer Notfallmedikation) werden ebenso als eigene Endpunkte dargestellt.

Tabelle 4-16: Patientenrelevante Endpunkte und deren Darstellung

Endpunkt	Darstellung
Mortalität	
Gesamtmortalität	Anteil der Patienten mit Ereignis
Morbidität	
Renal Response ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis
UPCR $\leq 0,5$ mg/mg	Anteil der Patienten mit Ereignis
Reduktion der eGFR um mindestens 30 %	Anteil der Patienten mit Ereignis
Reduktion der eGFR um mindestens 40 %	Anteil der Patienten mit Ereignis
Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation	Anteil der Patienten mit Ereignis
Renaler Flare	Anteil der Patienten mit Ereignis
Erreichen einer Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag	Anteil der Patienten mit Ereignis
Erreichen einer Prednison-Dosis ≤ 5 mg/Tag	Anteil der Patienten mit Ereignis
Sicherheit	
UE <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • Schwere UE • SUE • Therapieabbrüche aufgrund von UE • UE nach SOC und PT 	Anteil der Patienten mit Ereignis
UPCR: Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (urine protein creatinine ratio), eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate), UE: Unerwünschte Ereignis, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, SOC: System Organ Class, PT: Preferred Term a: Zusammengesetzter Endpunkt aus: UPCR-Reduktion, ausbleibendem eGFR-Absinken und ausbleibendem Therapieversagen	

Die allgemeine Methodik der statistischen Auswertung wird im Abschnitt 4.2.5.2.5 beschrieben. Sofern das Vorgehen der einzelnen Endpunkte abweicht wird es bei dem entsprechenden Endpunkt beschrieben.

Mortalität

Gesamtmortalität

Operationalisierung (in den Voclosporin-Studien)

Die Mortalität wurde in den Studien AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 als Todesfälle im Rahmen der Erfassung von UE untersucht. Die Untersuchung erfolgte kontinuierlich von dem Zeitpunkt der Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach der letzten Visite bzw. 30 Tage

nach der letzten Einnahme des Studienmedikamentes (der längere Zeitraum). Es wurde dabei die Safety Population analysiert.

Operationalisierung (in den Belimumab-Studien)

Die Mortalität wurde in der Studie BLISS-LN als Todesfälle im Rahmen der Erfassung von UE erhoben. Dabei wurde der Zeitraum von der ersten Injektion bis 28 Tage nach der ersten verpassten oder letzten Injektion in der Safety Population betrachtet.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz ergibt sich unmittelbar aus § 3 Abs. 1 der 5. Kapitels der VerFO des G-BA („Verlängerung des Überlebens“).

Validität

Die Erfassung von Todesfällen stellt einen uneingeschränkt validen Endpunkt dar.

Morbidität

Renal Response

Im folgenden Abschnitt werden alle präspezifizierten Endpunkte, die das Ansprechen der Niere beschreiben (Complete Remission [AURA-LV], Renal Response [AURORA-1, AURORA-2] und Primary Efficacy Renal Response [BLISS-LN]) als „Renal Response“ zusammengefasst. Die beschriebenen Endpunkte sind für dieses Vorgehen ausreichend vergleichbar, wie im Folgenden dargestellt wird.

Operationalisierung (in den Voclosporin-Studien)

Die Renal Response wurde in den Studien AURORA-1 und AURORA-2 erhoben und ist ein zusammengesetzter Endpunkt aus den folgenden Parametern:

- Eine UPCR $\leq 0,5$ mg/mg und
- keine eGFR < 60 ml/min/1,73m² oder keinen bestätigten Abfall von ≥ 20 % gegenüber der eGFR zu Baseline und
- keine Anwendung einer Notfallmedikation und
- keine Einnahme von mehr als 10 mg Prednison für ≥ 3 aufeinanderfolgende Tage oder für insgesamt ≥ 7 Tage in den Wochen 44 – 52, unmittelbar vor der der Beurteilung der Renal Response.

Der Endpunkt Renal Response wird in der AURORA-1 von dem Clinical Efficacy Committee (CEC – Das Komitee bestand aus einer Gruppe von unabhängigen Experten mit anerkannter klinischer Expertise auf dem Feld der Lupusnephritis und Hintergründen in Nephrologie und Rheumatologie) nach den angegebenen Parametern in der ITT-Population beim Vergleich von Voclosporin und Placebo zu Woche 52 beurteilt. Der Abfall der eGFR wird bestätigt durch zwei aufeinanderfolgende Messungen, die mindestens 3 Tage auseinanderliegen.

In der AURORA-2 wurde der Endpunkt Renal Response in den Monaten 12, 18, 24, 30 und 36 für die ITT-Population erhoben. Im vorliegenden Dossier wird die Behandlungszeit über die gesamte Zeit von AURORA-1 und AURORA-2 betrachtet und die Ergebnisse nach 36 Monaten dargestellt. Zusätzlich werden Sensitivitätsanalysen mit Ergebnissen nach 24 Monaten und 12 Monaten Behandlungszeit durchgeführt.

In der Studie AURA-LV wurde die Complete Remission erhoben. Dies ist ein zusammengesetzter Endpunkt aus den folgenden Parametern:

- Eine UPCR $\leq 0,5$ mg/mg und
- keine bestätigte eGFR < 60 ml/min/1,73m² oder keinen bestätigten Abfall von ≥ 20 % gegenüber der eGFR zu Baseline und
- keine Anwendung einer Notfallmedikation

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte nach Woche 48 und bezog sich auf das Full Analysis Set (FAS). Die behandelten Patienten galten als Remittent, wenn sie die UPCR $\leq 0,5$ mg/mg an der letzten Visite (zum Studienende) in Woche 48 erreichten. Eine bestätigte Abnahme der eGFR lag vor, wenn die Messung unterhalb des angegebenen Kriteriums bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen im Abstand von mindestens 3 Tagen lag. Patienten, die eine Notfallmedikation für Lupusnephritis erhalten haben oder > 10 mg Prednison für > 3 aufeinanderfolgende Tage oder > 7 Tage insgesamt von 56 Tagen vor der zweiten der beiden bestätigenden eGFR-Messungen erhielten, haben nicht die Complete Remission erreicht. Bei der Ereigniszeitanalyse wurde die Zeit von der ersten Dosis Voclosporin/Placebo bis zum Zeitpunkt der ersten Messung von UPCR $\leq 0,5$ mg/mg ermittelt.

Operationalisierung (in der Belimumab-Studie)

In der Studie BLISS-LN wurde die Primary Efficacy Renal Response (PERR) erhoben, dabei handelt es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt aus den folgenden Parametern:

- Eine bestätigte UPCR $\leq 0,7$ mg/mg,
- keine bestätigte eGFR < 60 ml/min/1,73m² oder keinen weiteren Abfall von ≥ 20 % unter dem Pre-Flare-Wert und
- kein Treatment-Failure

Die PERR ist definiert durch ein Ansprechen bei der Visite in Woche 100, das durch eine erneute Messung während der Visite in Woche 104 bestätigt wird. Als Treatment-Failure wird ein Patient definiert, der eine vom Protokoll ausgeschlossene Medikation (z. B. Notfallmedikationen, wie andere Immunsuppressiva) oder Dosierung (z. B. Hochdosis-Glucocorticoide) eingenommen hat (siehe den Abschnitt „Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation“).

Patientenrelevanz

Nierenerkrankungen, wie die Lupusnephritis, verlaufen zu Beginn häufig ohne spürbare Symptome [28, 35]. Es ist allerdings sehr wichtig, dass die Erkrankung schnell diagnostiziert und behandelt wird [11]. Eine Verschlechterung der Nierenleistung führt häufig erst zu einem Leidensdruck, wenn die Erkrankung weit fortgeschritten ist. Die Lebensqualität wird dabei durch unterschiedliche Symptome stark eingeschränkt. Diese reichen von Störungen des Gastrointestinaltraktes, wie Übelkeit und Erbrechen, bis hin zu psychosomatischen Manifestationen wie Schlafmangel trotz erhöhter Müdigkeit. Weiterhin können die Patienten dialysepflichtig werden oder auf eine Nierentransplantation angewiesen sein. In diesem Stadium der Lupusnephritis sind bereits so viele Glomeruli irreversibel geschädigt, dass die Niere keine ausreichende Filtrationsleistung mehr erbringen kann [4]. Daher wird in der klinischen Praxis der Zustand des Patienten überwiegend an den Laborparameter, wie der eGFR und UPCR konstant überprüft, sodass es nicht zu diesen irreversiblen Schäden kommt.

Die direkte Patientenrelevanz des zusammengesetzten Endpunktes ergibt sich aus der Patientenrelevanz der einzelnen Komponenten. Diese Patientenrelevanz wird bei den entsprechenden Komponenten beschrieben.

Validität

Bei der Renal Response handelt es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt, dessen Validität sich aus den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers 6.1 ergibt [36]. Die Einzelkomponenten weisen alle die gleiche Schwere auf, indem sie Auskunft über den Zustand der Niere geben und maßgebliche Kennzahlen für den Behandlungserfolg der Lupusnephritis darstellen. Weiterhin sind alle Einzelkomponenten für sich genommen valide Endpunkte, dieser Sachverhalt wird für die jeweiligen Endpunkte an der entsprechenden Stelle detailliert erläutert.

UPCR \leq 0,5 mg/mg

Operationalisierung (in den Voclosporin-Studien)

Das UPCR wurde in allen drei Voclosporin-Studien AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 erhoben und ist zudem eine der Einzelkomponenten der Renal Response. Das UPCR wurde mithilfe einer Urin-Analyse des Morgenurins in Zentrallaboren mit validierten Standardmethoden bestimmt.

Die Untersuchung dieses Endpunktes erfolgte in der AURA-LV während der Visiten zu den Wochen 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 26, 36 und 48. Zusätzlich erfolgte eine Follow-up-Untersuchung zwei Wochen nach der letzten Einnahme des Studienmedikamentes (in Woche 50 bei Patienten, die die Studie regulär beendet haben). In der Studie AURORA-1 wurde die UPCR in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 42, 48 und 52 aufgenommen. Während der AURORA-2 wurde das UPCR bei Visiten alle 3 Monate über den Morgenurin bestimmt.

Zusätzlich wurden in AURA-LV in den Wochen 24 und 48 eine 24-Stunden Sammelurin-Untersuchung durchgeführt. Für AURORA-1 wurde diese zusätzliche Sammelurin-Untersuchung in den Wochen 24 und 52 durchgeführt. Für AURORA-2 wurden ebenfalls in 6-monatigen Intervallen zusätzliche 24-h-Sammelurin-Untersuchungen durchgeführt.

Operationalisierung (in der Belimumab-Studie)

Das UPCR wurde in der Studie BLISS-LN ebenfalls mithilfe von Standardmethoden bestimmt. Dabei wurden sowohl Spot-Urin als auch 24-h-Sammelurin analysiert. Die UPCR-Werte wurden ab Woche 8 und anschließend im vierwöchigen Abstand bestimmt.

Patientenrelevanz

Bei Patienten mit einer Lupusnephritis gelangen aufgrund der Schädigung der Blut-Harn-Schranke Proteine in den Harn und werden anschließend ausgeschieden. Diesen Verlust an essentiellen Bluteiweiß gilt es so früh wie möglich zu stoppen [11]. Neben dem Bluteiweißverlust kann es durch die gestörte Filtration der Proteine zu einer Hypertrophie der Niere kommen, welche diese zusätzlich belasten und schädigen kann [10].

Die Reduktion des UPCR gilt als bester Prädiktor für den langfristigen Therapieerfolg (d. h. Risiko für eine Nierenerkrankung im Endstadium oder die Verdopplung des Serumkreatinins nach 10 Jahren) [12, 13]. Eine schnelle und effiziente Reduktion des UPCR kann den Patienten dementsprechend vor einer Dialyse oder Nierentransplantation bewahren. Somit legte der G-BA in der AM-Richtlinie VI fest, dass das Behandlungsziel das Erreichen einer renalen Remission sei, da diese langfristig mit einem günstigeren Verlauf (insbesondere einem geringeren Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz sowie Tod) assoziiert sei [14].

Validität

Die Expertengruppe der EULAR-EDTA gab 2019 an, dass die Reduktion der Proteinurie, mit einem Ziel von einem UPCR unter 0,5 – 0,7 mg/mg, und die Erhaltung der Nierenfunktion das entscheidende Therapieziel bei der Behandlung von Lupusnephritis ist [18]. Hintergrund dieser aktualisierten Empfehlung der Expertengruppe sind die Daten aus MAINTAIN [13] sowie dem Euro-Lupus Nephritis Trial [12], die übereinstimmend die Proteinurie als besten Prädiktor für den langfristigen Outcome (d. h. Risiko für „end-stage kidney disease“ oder die Verdopplung des Serumkreatinins nach 10 Jahren) identifiziert haben. Diese klinischen Leitlinien stimmen mit den Empfehlungen der EMA überein. Im Jahr 2013 publizierte die EMA die „Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis“ (EMA/CHMP/51230/2013), welche angab, dass Lupusnephritis-Studien auf die Reduktion der Proteinurie ausgelegt sein sollten [37]. Somit wird die Beurteilung des UPCR nicht von der subjektiven Einschätzung des Prüfarztes beeinflusst.

Reduktion der eGFR um mindestens 30 %*Operationalisierung (in den Voclosporin-Studien)*

In der AURA-LV, AURORA-1 wurde die eGFR bei jeder Visite bestimmt. Dafür wurde zunächst der Serumkreatinin-Wert mit validierten Standardmethoden aus einer Blutuntersuchung ermittelt. Die eGFR wurde anschließend über die Chronic-Kidney-Disease-Epidemiology-Collaboration-(CKD-EPI)-Formel berechnet. Aufgrund der inhärenten Ungenauigkeit bei höheren eGFR-Werten mit dieser Bestimmungsmethode wurden Werte über 90 ml/min/1,73m² auf eine korrigierte eGFR von 90 ml/min/1,73m² gerundet. Der maximale korrigierte eGFR-Wert, der erreicht werden kann, ist demnach bei 90 ml/min/1,73m². Für den

Baseline-Wert der eGFR wurde der Mittelwert zweier Messungen vor der Behandlung ermittelt, sofern nur ein Messwert vorlag wurde dieser verwendet.

Operationalisierung (in der Studie zu Belimumab)

Die eGFR wurde mittels der Modification-of-Diet-in-Renal-Disease-(MDRD)-Formel anhand des Serumkreatinin-Wertes bestimmt [38]. Eine eGFR-Reduktion wurde definiert als eine 30%-Reduktion der eGFR ausgehend von der Baseline bei den letzten zwei eGFR-Messungen vor Absetzen der Studienmedikation.

Patientenrelevanz

Aufgrund der symptomlosen Reduktion der Nierenleistung ist die Bestimmung der eGFR ein diagnostisches Instrument, um frühzeitig ein Nachlassen der Nierenleistung zu messen. Dies ermöglicht es zu intervenieren, bevor es zu einem terminalen Nierenversagen kommt. Die betroffenen Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Hospitalisierungen, kardiovaskulär-bedingte Tode und eine verringerte Lebensqualität [15].

Validität

Die Bestimmung der eGFR mithilfe des Serumkreatinins über die CKD-EPI- bzw. MDRD-Formeln ist ein valides labordiagnostisches Standardvorgehen.

Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation

Operationalisierung (in den Voclosporin-Studien)

In den Studie AURA-LV und AURORA-1 durften von den Patienten keine der folgenden unzulässigen Medikamente eingenommen werden:

- Glucocorticoide (i.v.) innerhalb von 2 Wochen vor dem Screening, es sei denn, dies wurde vom Prüfarzt genehmigt.
- Immunglobulinbehandlung (i.v.) innerhalb von 2 Wochen vor dem Screening.
- Cyclophosphamid innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening.
- Cholestyramin oder andere Medikamente, die die enterohepatische Rezirkulation von MMF beeinträchtigen können innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening.
- Beginn einer neuen Behandlung oder Änderung der Dosierung von Angiotensin-Rezeptor-Blockern und/oder ACE-Hemmern innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening.
- Calcineurininhibitor (CNI) (z. B. Cyclosporin und Tacrolimus) innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening.
- Biologika (wie Abatacept, Belimumab, Infliximab, Adalimumab, Etanercept oder Rituximab) innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening.

- Andere MMF-Dosierungen als 2 g/Tag ohne vorherige Absprache mit dem Prüfarzt.
- Begleitende Therapie mit anderen Immunsuppressiva nach der Randomisierung, mit Ausnahme von MMF, das gemäß Protokoll verabreicht werden.
- Orale Glucocorticoide in magensaftresistenter Form sind während der Studie nicht erlaubt. Jegliche andere Verwendung von oralen Glucocorticoiden, die nicht magensaftresistent sind, ist nicht erlaubt, es sei denn, die Verabreichung ist gemäß Protokoll erforderlich.
- Die Patienten dürfen während des Screenings Azathioprin oder Mycophenolat-Natrium einnehmen, müssen aber jedoch bei der Randomisierung auf MMF umgestellt werden.
- Derzeitige oder geplante Anwendung von Ketoconazol oder Rifampicin.
- Vorherige Einnahme von Voclosporin.
- Die gleichzeitige Anwendung anderer CYP3A4/5-Inhibitoren und -Induktoren sollte mit dem Prüfarzt besprochen werden.

In Aurora-2 galten die folgenden Medikamente als Notfallmedikation:

- Cyclophosphamide
- Rituximab
- Abatacept
- Azathioprine
- Eculizumab
- Methotrexate
- Tacrolimus

Operationalisierung (in der Belimumab-Studie)

Die Patienten, die im Protokoll unzulässige Medikamente oder die im Protokoll angegebene Dosis nicht eingenommen haben, wurden in der BLISS-LN als „Treatment-Failure“ bezeichnet. Folgende Medikamente galten als unzulässig:

- Neue Immunsuppressiva (außer im Rahmen des Induktions- und Erhaltungsschemas).
- Verwendung von Glucocorticoiden außerhalb der vorgeschriebenen Dosierungen.

- Andere Prüfpräparate (biologische oder nicht-biologische). Als Prüfpräparat gilt jedes Arzneimittel, das in dem Land, in dem es verwendet wird, nicht verkehrsfähig ist.
- Anti-TNF-Therapeutika (z. B. Adalimumab, Etanercept, Infliximab).
- Andere Biologika (z. B. Rituximab, Abatacept, Anakinra).
- Immunglobuline.
- Plasmapherese.

Patientenrelevanz

Die Verwendung einer Notfallmedikation ist sowohl ein Anzeichen auf eine Verschlechterung des Patientenzustandes als auch ein erneutes Risiko für vermehrte Nebenwirkungen.

Validität

Die ausbleibende Eskalation der Medikation ist ein inhärenter Aspekt einer erfolgreichen Therapie.

Erreichen einer Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag

Operationalisierung (in den Voclosporin-Studien)

Alle Patienten in AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 wurden entsprechend des Studienprotokolls mit Glucocorticoiden behandelt. Dabei wurden in AURA-LV und AURORA-1 folgendes Dosierungsschema (siehe Tabelle 4-17) angewendet.

Tabelle 4-17: Glucocorticoid-Dosierungsschema in den Studien AURA-LV und AURORA-1

Zeitraum	Glucocorticoid-Dosierung für Patienten (< 45 kg Körpergewicht)	Glucocorticoid-Dosierung für Patienten (≥ 45 kg Körpergewicht)
Tage 1 – 2 ^a	0,25 g i.v.	0,5 g i.v.
Tage 3 – 13	20 mg	25 mg
Woche 2	15 mg	20 mg
Woche 4	10 mg	15 mg
Woche 6	10 mg	10 mg
Woche 8	5 mg	5 mg
Woche 12	5 mg	5 mg
Woche 16	2,5 mg	2,5 mg

a: Die ersten Tage bestanden aus einer Stoßtherapie mit Methylprednisolon i.v. mit Berücksichtigung der Vortherapie und der Verträglichkeit.

Je nach klinischer Notwendigkeit konnte der Prüfarzt vom festgelegten Dosierungsschema abweichen und in einem vierwöchigen Intervall keine weiteren Dosisreduktionen vornehmen oder die Dosierung über zwei Wochen zur vorher eingenommenen Dosis eskalieren. In welchen

genauen Schritten die Dosierungen erreicht wurden lag ebenso im Ermessen des Arztes. Die Anpassung der Glucocorticoid-Dosen erfolgte somit patientenindividuell.

Die in der Studie AURORA-2 behandelten Patienten wurden, soweit möglich, mit der Dosierung weiter behandelt, mit der sie am Ende der AURORA-1 behandelt wurden. Es war bei der weiteren Behandlung möglich, dass der Prüfarzt die Glucocorticoid-Dosis patientenindividuell erhöht, weiter reduziert oder die Glucocorticoide gänzlich absetzt.

Auf Grundlage dessen wurde der Anteil der Patienten ermittelt, die während der Behandlung eine tägliche Dosierung unterhalb der Cushing-Schwelle, also weniger als 7,5 mg an Prednison benötigt haben.

Operationalisierung (in der Belimumab-Studie)

In der Studie BLISS-LN wurden Glucocorticoide nach dem folgendem Dosierungsschema (siehe Tabelle 4-18) eingesetzt. Vor der Behandlung mit den oralen Glucocorticoiden wurde der Patient ggf. mit einer Stoßtherapie von 0 – 3 Dosen mit 0,5 – 1,0 g Methylprednisolon i.v. behandelt, sofern klinisch notwendig.

Tabelle 4-18: Orales Glucocorticoid-Dosierungsschema für die Studie BLISS-LN

Zeitraum	Glucocorticoid-Dosierung (mg/Tag)
Woche 0	60
Woche 2	50
Woche 3	45
Woche 4	40
Woche 5	35
Woche 6	30
Woche 7	25
Woche 8	20
Woche 9	17,5
Woche 10	15
Woche 11	12,5
Woche 12	10

Erforderlichenfalls konnte die Dosisreduktion auch über einen längeren Zeitraum als die empfohlenen 12 Wochen erfolgen. In der 24. Woche (Studienende) sollte die Glucocorticoid-Dosis unter 10 mg/Tag liegen, andernfalls wurde die Therapie als gescheitert angesehen.

Es wurde der Anteil der Patienten ermittelt, die während der Behandlung eine tägliche Dosierung von weniger als 7,5 mg an Prednison benötigt haben [39].

Patientenrelevanz

Glucocorticoide wie Prednison belasten den Patienten durch viele z. T. sehr schwerwiegende Nebenwirkungen, wie Muskelatrophie, Abnahme der Leistungsfähigkeit, Katarakte, Osteopenie und Ödembildung [20-24]. Die dauerhafte Einnahme von Glucocorticoiden über die Cushing-Schwelle hinaus führt zudem zum gleichnamigen Cushing-Syndrom. Dabei handelt es sich um eine chronische Körperperformänderung mit Fetteinlagerungen im Nacken-, Stamm- und Gesichtsbereich, zudem wird das Risiko einer Osteoporose und Diabetes erhöht [25, 26]. In einer modernen Lupusnephritis-Therapie ist ein klares Behandlungsziel die Glucocorticoid-Dosierung schnell und effizient zu reduzieren [27]. Dementsprechend gab der G-BA im Beratungsgespräch zu Voclosporin an, dass es sich bei der Reduktion von Glucocorticoiden um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt [33].

Validität

Die Reduktion der Glucocorticoid-Dosierung unterhalb der Cushing-Schwelle ist ein gut untersuchter und valider Endpunkt, um die beschriebenen Schäden durch die Glucocorticoide zu vermeiden [22, 40, 41].

Renaler Flare

Operationalisierung (in den Voclosporin-Studien)

Das Auftreten renaler Flares wurden in AURORA-2 zu Beginn und jeweils nach einem und zwei Jahren von der CEC beurteilt.

Damit ein Flare bestimmt werden konnte, musste zuerst ein adäquates Ansprechen auf die Behandlung festgestellt werden. Dieses Ansprechen wurde ebenfalls von der CEC beurteilt. Als Richtwert galt dabei ein $UPCR \leq 0,7$ mg/mg.

Das CEC war gegenüber der Behandlung verblindet und beurteilte die renalen Flares anhand folgender Kriterien:

- Eine reproduzierbare Erhöhung des $UPCR > 1$ mg/mg ausgehend von einer $UPCR$ -Baseline von $< 0,2$ mg/mg nach einem Ansprechen auf die Therapie,
- Eine Erhöhung des $UPCR > 2$ mg/mg, wenn das $UPCR$ nach dem Ansprechen zwischen $0,2 - 1,0$ mg/mg lag oder
- Eine Verdoppelung des $UPCR$, wenn das $UPCR$ nach dem Ansprechen > 1 mg/mg lag.

Jeder Fall wurde unabhängig von jeweils einem Nephrologen und Rheumatologen des CEC beurteilt. Es wurde dabei bestimmt, ob der Patient auf die Behandlung ansprach, einen renalen Flare erfahren hat, welche Schwere der Flare hatte und ob der Flare reversibel war. Nach Abklingen der Krankheit wurde das Auftreten weiterer Schübe beurteilt. Die zeitlichen Daten (Studientag) der Reaktion, des Auftretens und der Erholung wurden ebenfalls bewertet.

Ein renaler Flare galt als reversibel, wenn das UPCR wieder auf den Prä-Flare-Wert gefallen ist und die benötigte Glucocorticoid-Dosierung auf ≤ 10 mg/Tag reduziert werden konnte.

Operationalisierung (in der Belimumab-Studie)

Lupusnephritis-Flares wurden ab Woche 24 bewertet und definiert als:

- eingeschränkte Nierenfunktion (d. h. reproduzierbare Abnahme der eGFR um > 20 % gegenüber Woche 24), begleitet von Proteinurie (UPCR von > 1 mg/mg) und/oder zellulären Ablagerungen im Urin (rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen bei Fehlen einer Infektion oder beides),
- Anstieg der Proteinurie im Vergleich zu Woche 24 (Anstieg des UPCR um > 1 mg/mg, wenn das UPCR in Woche 24 $< 0,2$ mg/mg war, ein UPCR von $> 2,0$ mg/mg, wenn das UPCR in Woche 24 das UPCR $0,2$ bis 1 mg/mg war, oder als Verdoppelung der UPCR, wenn die UPCR in Woche 24 > 1 mg/mg war) oder
- Behandlungsversagen aufgrund nierenerkrankungsbedingter Einnahme unzulässiger Medikamente.

Patientenrelevanz

Der Flare beschreibt den Schub einer Autoimmunerkrankung und ist eine rapide Verschlechterung der Erkrankung, welche alle einschränkende Symptome der Erkrankung verstärkt auftreten lässt. Somit leidet ein Patient akut an einem solchen Flare, der in vielen Fällen mit zusätzlichen Behandlungen und Hospitalisierungen einhergeht [16]. Das Auftreten eines renalen Flare ist ein Prädiktor für den Beginn und die Progression der CKD-Stufe. Dabei ist die Anzahl der Flares ein entscheidender Faktor, um ableiten zu können, wie stark und wie schnell sich der Zustand der Niere des Patienten verschlechtert [17]. Weiterhin wird der chronische Krankheitsverlauf weiter verschlechtert, was den zukünftigen Zustand des Patienten deutlich beeinträchtigt. Daher ist die Verhinderung eines Schubes ein wichtiger Bestandteil der Lupusnephritis-Therapie, um langfristige Morbidität und Mortalität zu vermindern.

Validität

Die renalen Flares wurden von anerkannten und unabhängigen Experten mit Hilfe von objektiven Parametern bestimmt. Dies entspricht einem validen Vorgehen, welches möglichst objektiv die komplexe Pathophysiologie eines Lupusnephritis-Flares abdeckt.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

In der frühen Nutzenbewertung erfolgt die Bewertung eines Arzneimittels bezüglich der Sicherheit und Nebenwirkungen über die UE.

Operationalisierung (in den Voclosporin-Studien)

Ein UE, welches im Zusammenhang mit der Behandlung steht wurde in den Studien AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 definiert als jedes Ereignis, das nach der ersten Einnahme des Studienmedikamentes bis 30 Tage nach der letzten Einnahme auftritt. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden für folgende UE die Gesamtraten dargestellt:

- Jegliche UE
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Schwere UE
- Therapieabbrüche aufgrund von UE

SUE im Sinne dieses vorliegenden Dossiers waren, gemäß der üblichen ICH-Definition, Ereignisse, die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren, zu Einweisung oder zu einem verlängerten Aufenthalt im Krankenhaus führten, Behinderungen nach sich zogen oder zu Geburtsfehlern bzw. angeborene Anomalien führten.

Darüber hinaus werden UE auch nach der Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT) kategorisiert dargestellt. Die Kodierung folgte den internationalen Standards zur Kodierung unerwünschter Ereignisse gemäß MedDRA. Die Auswahl der UE erfolgte anhand der verfügbaren Daten der Belimumab-Studie BLISS-LN.

Operationalisierung (in der Belimumab-Studie)

Als ein UE wurden alle Ereignisse gezählt, die nach der ersten Applikation des Studienmedikamentes auftraten. Weiterhin wurden alle Ereignisse erhoben, die 28 Tage nach der letzten Applikation auftraten.

Darüber hinaus werden UE ebenfalls nach SOC und PT kategorisiert dargestellt. Die Kodierung folgte ebenfalls den internationalen Standards zur Kodierung unerwünschter Ereignisse gemäß MedDRA. Die UE nach SOC und PT wurden in den Kategorien „SUE nach SOC und PT“ und „Andere UE (AUE) nach SOC und PT“ aufgeteilt und veröffentlicht. Im vorliegenden Dossier wird diese Einteilung beibehalten.

Patientenrelevanz

Eine Verringerung von Nebenwirkungen ist laut § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA unmittelbar patientenrelevant.

Validität

Die Erhebung der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte nach internationalen Standards gemäß den Good Clinical Practice (GCP)-Verordnungen. Dieses Vorgehen ist geeignet, eine subjektive Interpretation weitestgehend auszuschließen.

4.2.5.2.4 Studienpopulationen

Intend-to-Treat-(ITT)-Population

Die ITT-Population wurde in den Studien AURORA-1 und AURORA-2 analysiert und umfasst alle Patienten, die einer Behandlung in der jeweiligen Studie zugestimmt haben und zu einer Behandlung randomisiert wurden.

Modified-Intend-to-Treat-(mITT)-Population

Die mITT-Population wurde in der Studie BLISS-LN analysiert und umfasst alle Patienten, die zu einer Behandlung randomisiert wurden. Dabei wurden allerdings zwei Patienten ausgeschlossen, aufgrund nicht-GCP-konformer non-compliance und mangelnder Dokumentation.

Full-Analysis-Set-(FAS)-Population

Die Full-Analysis-Set-(FAS)-Population wurde in AURA-LV analysiert und umfasst alle Patienten, die den folgenden Kriterien entsprechen:

- wurde zu einer Behandlung randomisiert
- erhielt mind. eine Dosis der Behandlung
- wurde mind. einmal nach der Baseline untersucht

Safety-Population

Die Safety-Population wurde in allen Studien analysiert und umfasst alle Patienten, die mind. eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.

4.2.5.2.5 Statistische Modelle

Bei allen präsentierten statistischen Analysen wird die Nullhypothese verworfen, wenn ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von $\alpha = 0,05$ erreicht wird.

Binäre Analyse

Zur Beurteilung des Therapieeffektes von Voclosporin gegenüber der Vergleichstherapie werden in Analysen dichotomer Zielvariablen das Odds-Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die absolute Risikodifferenz (RD) berechnet. Für jeden Effektschätzer wird das 95%-KI und der p-Wert angegeben. Das OR wird mittels generalisierter linearer Modelle (GLM) mit einer Binomialverteilung berechnet. Das RR und RD, einschließlich KI und Signifikanz, werden anschließend, ausgehend vom OR, mittels der Delta-Methode ermittelt. Sämtliche logistische Regressionen (GLMs) enthalten als Kovariablen die folgenden Parameter: Behandlungsarm, MMF-Dosierung, Biopsieklasse, Region und als kontinuierlichen Wert das UPCR zur Baseline. Die Berechnungen der Effektschätzer (OR, RR, RD) für Responderanalysen bei Endpunkten mit einem oder mehreren Messzeitpunkten nach dem Ausgangswert (z. B. UPCR oder eGFR) erfolgen ebenfalls mithilfe eines binomialen GLMs zum jeweiligen Zeitpunkt. Die Angaben zum jeweiligen Modell sind in den Ergebnistabellen (Abschnitt 4.3.1.3) dargestellt. Die Berechnung der Effektschätzer der Mortalität und der

Sicherheitsparameter (UE) erfolgt analog zu den binären Wirksamkeitsendpunkten mittels eines logistischen Regressionsmodells (GLM).

Im Falle von stark separierten Daten, d.h. einer sehr geringen Anzahl an Ereignissen in einem oder beiden Studienarmen und insgesamt weniger als 10 Ereignissen, wird die Firth-Korrektur für logistische Regressionsmodelle angewendet, um interpretierbare Effektschätzer und Konfidenzintervalle zu generieren. Die Berechnungen wurden mittels R (Version 4.2.0) durchgeführt. Zur Anwendung der Firth-Korrektur wurde das R-Paket `logistf` verwendet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Für die Nutzenbewertung werden die beiden placebo-kontrollierten, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studien AURA-LV und AURORA-1 herangezogen und deren Resultate in Form einer Meta-Analyse zusammengefasst. Diese Meta-Analyse wird als Sensitivitätsanalyse für den indirekten Vergleich von Voclosporin in der Studie AURORA-2 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Belimumab in der Studie BLISS-LN verwendet. Die Studie AURORA-2 wurde nicht in der Meta-Analyse berücksichtigt. Es handelt sich bei AURORA-2 um eine Long-Term-Follow-Up-Studie für Patienten der Studie AURORA-1. In die AURORA-2 können daher ausschließlich Patienten eingeschlossen werden, die bereits an der AURORA-1 teilgenommen haben. Würden diese beiden Studien metaanalytisch zusammengefasst werden, werden die Patienten, die sowohl an der AURORA-1 als auch an der AURORA-2 teilgenommen haben, doppelt gewertet. Dies wäre nicht sachgerecht und würde zu Verzerrungen führen.

Vergleichbarkeit der Studien AURA-LV und AURORA-1

Die Studien AURA-LV und AURORA-1 sind für die Zusammenfassung mittels einer Meta-Analyse geeignet. Das Design der Studien und die zugrundeliegende Fragestellung ist vergleichbar. Das Design der Studien AURA-LV und AURORA-1 sowie die Patientencharakteristika sind detailliert in Anhang 4-E und Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Nachfolgend wird die Vergleichbarkeit der Fragestellung, Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte und des Studiendesigns beschrieben.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Fragestellung

Die primären Ziele der beiden Studien AURA-LV und AURORA-1 war es, die Wirksamkeit gegenüber Voclosporin in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie gegen Placebo in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie zu vergleichen. Die Studie AURA-LV bezog sich in der primären Fragestellung auf das Erreichen der Complete Remission nach 24 Wochen und in den sekundären Fragestellungen auf das Erreichen der Complete Remission und der Sicherheit nach 48 Wochen. In der AURORA-1 war die primäre Fragestellung das Erreichen der Renal Response nach 52 Wochen und als sekundäre Fragestellung die Erhebung der Sicherheit über 52 Wochen.

Die in den Studien AURA-LV und AURORA-1 behandelten Fragestellungen behandeln jeweils Zeiträume, die länger sind als 24 Wochen sind, was für chronische Erkrankungen als adäquat angesehen werden kann. Zudem behandeln beide Studien das Ansprechen der Niere auf die Behandlung, die Operationalisierung der Complete Remission und Renal Response kann dabei als vergleichbar angesehen werden (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

Patientenpopulation

Die Studien AURA-LV und AURORA-1 haben vergleichbare Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-115 und Tabelle 4-116) sowie Patientencharakteristika (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1).

Intervention

Die Interventionen der Studien sind in dem vorliegenden Dossier identisch. In der Studie AURA-LV wurden zwei unterschiedliche Voclosporin-Dosierungen (23,7 mg und 39,5 mg jeweils zweimal täglich) verwendet, für das vorliegende Dossier wurde allerdings aufgrund der zugelassenen Dosierung lediglich 23,7 mg zweimal täglich berücksichtigt. In der AURORA-1 wurde im Behandlungsarm mit 23,7 mg Voclosporin zweimal täglich behandelt. Die Dosierung konnte in beiden Studien in Abhängigkeit zur eGFR reduziert werden. In beiden Studien wurde Voclosporin in Kombination mit MMF mit einer Zieldosis von 2 g/Tag und Prednison mit einem festgelegten Dosisregime verwendet.

Vergleichstherapie

Bei beiden Studien, AURA-LV und AURORA-1 handelt es sich um Placebo-kontrollierte Studien. In beiden Studien wurde die Placebo-Kontrolle in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie gegeben. In der AURA-LV wurde analog zur Intervention lediglich die Placebo-Kontrolle für die 23,7 mg Dosierung berücksichtigt. In beiden Studien wurde analog zur Intervention als immunsuppressive Basistherapie MMF mit einer Zieldosis von 2 g/Tag und Prednison mit einem Dosisregime gegeben.

Endpunkte

In beiden Studien wurden die gleichen Endpunkte bei einer vergleichbaren Operationalisierung verwendet (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

Studiendesign

Bei AURA-LV und AURORA-1 handelt es sich um multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studien.

Fazit

Aufgrund des vergleichbaren Studiendesigns von AURA-LV und AURORA-1 ist davon auszugehen, dass lediglich eine geringe Heterogenität zwischen den beiden Studien besteht. Es wurde dementsprechend eine quantitative metaanalytische Zusammenfassung der Studien gemäß den Vorgaben des IQWiG vorgenommen.

Methodik der im vorliegenden Dossier dargestellten Meta-Analyse

Für die Meta-Analyse werden lediglich die zwei beschriebenen Studien AURA-LV und AURORA-1 herangezogen. Zudem ist das Studiendesign beider Studien vergleichbar, daher ist von einer geringen Heterogenität zwischen den Studien auszugehen. Diese geringe Heterogenität bestätigte sich in den Auswertungen. Die Studien wurden zudem auch von demselben pharmazeutischen Unternehmer gesponsort, was ein konsistentes Vorgehen gewährleistet.

Es wurde daher eine metaanalytische Zusammenfassung mithilfe eines gemischten linearen Modells mit festen Effekten durchgeführt. Zur Berechnung der gepoolten Effektschätzer wurde die Methode der gewichteten inversen-Varianz (inverse-variance weighted method) verwendet. Der Heterogenitätsparameter τ^2 wird mit der Paule-Mandel-Methode berechnet; zusätzlich wird als Heterogenitätsmaß Cochrane's Q und der dazugehörige p-Wert berechnet. Weiterhin wurde das Heterogenitätsmaß I^2 ermittelt.

Die beschriebenen Berechnungen wurden mittels R (Version 4.2.0) und dem R-Paket meta (Version 5.2.0) durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es werden lediglich Sensitivitätsanalysen für den indirekten Vergleich durchgeführt. Diese Sensitivitätsanalysen werden in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

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

Analysierte Subgruppen

Die ausgewählten Subgruppen für den indirekten Vergleich richteten sich nach den veröffentlichten Daten der Studie BLISS-LN. Die untersuchten Subgruppen werden in folgender Tabelle (siehe Tabelle 4-19) dargestellt.

Tabelle 4-19: Subgruppen-Analysen für den indirekten Vergleich von Voclosporin und Belimumab

Subgruppe	Definierte Ausprägung
Begleittherapie	MMF, Cyc/Aza
Lupusnephritis-Klasse	Klasse III oder IV, Klasse III+V oder IV+V, Klasse V
Herkunft	Afrikanisch, Nicht-Afrikanisch, Ost-Asien
Region	Europa, Asien, USA/Kanada, Amerikas (außer USA/Kanada)
Proteinurie	Niedrige Proteinurie (UPCR < 0,5 mg/mg), hohe Proteinurie (UPCR ≥ 0,5 mg/mg)
MMF: Mycophenolatmofetil, Cyc: Cyclophosphamid, Aza: Azathioprin, UPCR: Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (urine protein creatinine ratio)	

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

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

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Im Rahmen der systematischen Studiensuche (siehe Abschnitt 4.2.3) konnte keine direkt vergleichende Studie für die Behandlung der aktiven Lupusnephritis der Klassen III, IV, V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) mit Voclosporin zu Belimumab (siehe Abschnitt 4.2.1) identifiziert werden.

Aufgrund der fehlenden direkt vergleichenden Studien von Voclosporin und Belimumab, jeweils in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie, wird ein indirekter Vergleich durchgeführt. Dazu wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um potenzielle Studien zu identifizieren, die sich für einen indirekten Vergleich gegenüber der Zulassungsstudien (AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2) eignen.

Bei der beschriebenen systematischen Suche wurde die Studie BLISS-LN identifiziert, die Belimumab in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie mit einer entsprechenden Placebo-Kontrolle vergleicht. Placebo in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie kann dementsprechend als Brückenkompator für den indirekten Vergleich von Voclosporin und Belimumab eingesetzt werden.

Die Auswahl der Endpunkte wurde anhand der veröffentlichten Daten der BLISS-LN-Studie durchgeführt und mit entsprechenden Endpunkten der Studien AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3).

Der indirekte Vergleich basiert auf dem Ende der Voclosporin-Studie AURORA-2, die Patienten wurden dabei über den längstmöglichen Zeitraum, also in Summe 3 Jahre (1 Jahr von AURORA-1 und 2 Jahre in AURORA-2), behandelt. Verglichen wurden alle in beiden Studien erhobenen Endpunkte dieser 3-jährigen Studienzeit mit der 2-jährigen Belimumab-Studie BLISS-LN.

Sensitivitätsanalysen

Zusätzlich wurden die folgenden Sensitivitätsanalysen für die Renal Response, UPCR-Reduktion, eGFR-Reduktion und die Notwendigkeit einer Notfallmedikation durchgeführt:

- Ein Vergleich mit den Ergebnissen nach zwei Jahren Behandlungszeit während AURORA-2
- Ein Vergleich mit der Meta-Analyse von AURA-LV und AURORA-1 (siehe Abschnitt 4.2.5.3)

Bei den Endpunkten Gesamtmortalität, Erreichen einer Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag bzw. ≤ 5 mg/Tag sowie SUE und schwere UE wurden lediglich Sensitivitätsanalysen mit den Ergebnissen nach 2 Jahren Behandlungszeit während AURORA-2 durchgeführt. Da die Ergebnisse im Vergleich zu einem Behandlungsjahr zu sehr zugunsten von Voclosporin verzerrt werden würden.

Prüfung der Ähnlichkeit der Studien AURA-LV, AURORA-1, AURORA-2 und BLISS-LN

Die Ähnlichkeit zwischen den eingeschlossenen Studien AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 und der BLISS-LN wird anhand folgender Parameter abgeleitet:

- Komparator
- Patientenpopulation
- Versorgungskontext
- Studienzeitraum
- Operationalisierung der Endpunkte

Eine ausführliche Beschreibung der Studien AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 und BLISS-LN erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.

Komparator

Bei allen den indirekten Vergleich herangezogenen Studien AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 sowie BLISS-LN wurde die Intervention (Voclosporin oder Belimumab) mit einem vergleichbaren Komparator kontrolliert. Weil Voclosporin und Belimumab jeweils als zusätzliche Therapie zur Basistherapie angewandt werden, waren die Studienkomparatoren Placebo in Kombination einer immunsuppressiven Basistherapie. Konkret wurden die Studien AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 mit einer Kombination aus Placebo und einer immunsuppressiven Basistherapie mit MMF und Glucocorticoiden kontrolliert. In der Studie BLISS-LN konnten die Patienten in der Kontrollgruppe zwar eine flexiblere immunsuppressive Basistherapie erhalten, die verwendeten Basistherapeutika waren aber zum größten Teil (etwa 73 %) ebenfalls MMF und Glucocorticoide und damit mit denen der Studien AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 sowie BLISS-LN identisch. Zudem wurde mit der Gesamtpopulation der AURORA-2 für die Renal Response, Subgruppenanalysen der Patienten durchgeführt, die in der Studie BLISS-LN MMF als Basistherapie erhielten.

Insgesamt sind die ausgewählten Komparatoren der Studien AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 sowie BLISS-LN somit hinreichend ähnlich für die Durchführung eines indirekten Vergleichs.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulationen sind in allen Studien vergleichbar. Das Anwendungsgebiet von Voclosporin und Belimumab ist identisch und umfasst erwachsene Patienten mit einer aktiven Lupusnephritis der Klassen III, IV, V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V). Die Ein- und Ausschlusskriterien umfassen dabei ebenfalls die gleichen diagnostischen Parameter, so erfolgte die grundlegende Diagnose des SLE mithilfe der ACR-Kriterien und die Diagnose der Lupusnephritis wurde über eine Nierenbiopsie gesichert.

Die Studien sind hinsichtlich der kritischen demografischen Faktoren bei Patienten mit Lupusnephritis (Alter, Geschlecht und Herkunft) vergleichbar. Das Alter der Patienten unterscheidet sich nicht zwischen den Studien und liegt im Median über alle Studien hinweg bei etwa 31 Jahren. Der Anteil an Patientinnen liegt bei der Studie BLISS-LN bei 88,1 % und ist damit vergleichbar mit dem durchschnittlichen Anteil an Patientinnen von 89,4 % in der Studie AURORA-2. Ebenfalls die Herkunft der Patienten ist in allen Studien weitestgehend ausgeglichen.

Die Patienten weisen in den Studien eine vergleichbare Krankheitsschwere zu Studienbeginn auf. So ist sowohl die UPCR vergleichbar (BLISS-LN: 3,3 mg/mg, AURORA-2: 3,91 mg/mg) als auch die eGFR, welche zur Baseline über alle Studien hinweg durchschnittlich über 90 ml/mg/1,73m² beträgt. Zudem benötigte kein Patient eine Dialyse innerhalb eines Jahres vor dem Beginn der Studien.

Insgesamt sind die Studien in Bezug auf die eingeschlossene Patientenpopulation daher vergleichbar.

Versorgungskontext

Es ist in allen Studien BLISS-LN, AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. In den Studien werden über 30 % der Patienten in Europa oder Nordamerika behandelt. Es wurde in allen Studienzentren die gute Laborpraxis eingehalten, sodass eine Vergleichbarkeit gegeben ist.

Studienzeitraum

Alle Studien umfassen einen Zeitraum von mindestens 24 Wochen und sind daher für die Betrachtung einer chronischen Erkrankung wie Lupusnephritis geeignet. Die Studie BLISS-LN umfasste einen Behandlungszeitraum von 2 Jahren. In der AURORA-2 wurden die Patienten über 3 Jahre behandelt. Durch dieses Vorgehen wird gewährleistet, dass primär der längste Studienzeitraum (3 Jahre in der AURORA-2 und 2 Jahren in der BLISS-LN) für die Bewertung des Zustutzens von Voclosporin dargestellt wird. Um eventuelle Unterschiede durch die Behandlungsdauer zu adressieren, werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dabei wird eine Meta-Analyse der AURA-LV und AURORA-1 berechnet, was einer Behandlungszeit von einem Jahr entspricht; und ein weiterer Datenschnitt nach einem Behandlungsjahr in der AURORA-2, sodass ebenfalls ein Behandlungszeitraum mit Voclosporin von 2 Jahren berücksichtigt wird (siehe Abschnitt „Sensitivitätsanalysen“).

Operationalisierung der Endpunkte

Es handelt sich bei den untersuchten Endpunkten, wie z. B. das UPCR, die Renal Response und renale Flares, um gut etablierte Parameter, die aufgrund der Validität eine Vergleichbarkeit gewährleisten. Der primäre Endpunkt in allen Studien, die Renal Response, bewertet das Ansprechen der Niere auf die Behandlung. Die Renal Response wurde in allen Studien anhand der UPCR und eGFR gemessen. Bei diesen Nierenparameter handelt es sich um valide Endpunkte, welche studienübergreifend gemäß der guten Laborpraxis erhoben wurden.

Weiterhin war die fehlende Einnahme von Notfallmedikationen erforderlich, um eine Renal Response zu erreichen. Die Notfallmedikation umfasste bei allen Studien Immunsuppressiva, die in der Dosierung oder Art nicht in den Studien zugelassen waren. Weiterhin wurde in allen Studien der Anteil an Patienten ermittelt, die ein UE erfahren haben. Als ein UE wurden alle Ereignisse gezählt, die nach der ersten Applikation des Studienmedikamentes auftraten. Weiterhin wurden alle Ereignisse erhoben, die 30 Tage (AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2) bzw. 28 Tage (BLISS-LN) nach der letzten Applikation auftraten.

Fazit

Die Studien BLISS-LN, AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 sind hinsichtlich der beschriebenen Parameter vergleichbar und können daher für einen indirekten Vergleich zwischen Voclosporin und Belimumab herangezogen werden. Es handelt es sich bei allen Studien um prospektive, randomisierte Placebo-kontrollierte, doppelblinde, parallele, internationale, multizentrische Studien. Der Komparator aller Studien umfasst eine immunsuppressive Basistherapie in Kombination mit einem Placebo, analog zur Intervention. Die kritischen demografischen Charakteristika (Geschlecht, Alter und Herkunft) der Patientenpopulation waren studienübergreifend vergleichbar und die Anwendungsgebiete sind identisch. Der Versorgungskontext ist über alle Studien hinweg auf den deutschen Kontext übertragbar. Das primäre Ziel in den Studien war das Ansprechen der Patienten auf die Behandlung anhand des validen Endpunkts Renal Response, der in allen Studien auf eine vergleichbare Weise operationalisiert wurde. Zudem wurden die Patienten in allen Studien mindestens 48 Wochen behandelt. Voclosporin und Belimumab können daher anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkompator Placebo in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie verglichen werden.

Methodik

Es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. durchgeführt. Dabei werden die direkten Schätzer von Voclosporin (A) gegenüber Placebo (B) (Θ_{AB}) und Belimumab (C) gegenüber Placebo (Θ_{BC}) verwendet, um den Effekt von Voclosporin gegenüber Belimumab (Θ_{AC}) über den Brückenkompator (Placebo) zu schätzen.

Zur Berechnung des indirekten Vergleichs wurde die Software „R“ (Version 4.0.3.) mit dem folgenden Pseudo-Code (siehe Tabelle 4-20) verwendet.

Tabelle 4-20: Pseudo-Code zur Berechnung eines indirekten Vergleichs nach Bucher et al.

Algorithmus zur Berechnung eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al.	
Input:	θ_{AB} : Effektschätzer der Behandlung A gegen den Brückenkomparator B LCI_{AB} : Untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls des Effektschätzers θ_{AB} UCI_{AB} : Obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls des Effektschätzers θ_{AB} θ_{CB} : Effektschätzer der Behandlung C gegen den Brückenkomparator B LCI_{CB} : Untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls des Effektschätzers θ_{CB} UCI_{CB} : Obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls des Effektschätzers θ_{CB} Log.Id: Marker, ob es sich um einen relativen Effektschätzer handelt
Output:	θ_{AC} : Indirekt berechneter Effektschätzer der Behandlung A gegen die Behandlung C LCI_{AC} : Untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls des Effektschätzers θ_{AC} UCI_{AC} : Obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls des Effektschätzers θ_{AC} P.val: P-Wert des Effektschätzers θ_{AC}
1	if Log.Id = TRUE
2	then
3	$\log(\theta_{AC}) = \log(\theta_{AB}) - \log(\theta_{CB})$
4	$SE(\log(\theta_{AB})) = (\log(UCI_{AB}) - \log(LCI_{AB})) / (2 * \Phi^{-1}(0.975))$
5	$SE(\log(\theta_{CB})) = (\log(UCI_{CB}) - \log(LCI_{CB})) / (2 * \Phi^{-1}(0.975))$
6	$SE(\log(\theta_{AC})) = \sqrt{SE(\log(\theta_{AB}))^2 + SE(\log(\theta_{CB}))^2}$
7	$LCI_{AC} = \exp(\log(\theta_{AC}) - \Phi^{-1}(0.975) * SE(\log(\theta_{AC})))$
8	$UCI_{AC} = \exp(\log(\theta_{AC}) + \Phi^{-1}(0.975) * SE(\log(\theta_{AC})))$
9	$P.val = 2 * (1 - \Phi^{-1}(\log(\theta_{AC}) / SE(\log(\theta_{AC}))))$
10	$\theta_{AC} = \exp(\log(\theta_{AC}))$
11	else
12	$\theta_{AC} = \theta_{AB} - \theta_{CB}$
13	$SE(\theta_{AB}) = (UCI_{AB} - LCI_{AB}) / (2 * \Phi^{-1}(0.975))$
14	$SE(\theta_{CB}) = (UCI_{CB} - LCI_{CB}) / (2 * \Phi^{-1}(0.975))$
15	$SE(\theta_{AC}) = \sqrt{SE(\theta_{AB})^2 + SE(\theta_{CB})^2}$
16	$LCI = \theta_{AC} - \Phi^{-1}(0.975) * SE(\theta_{AC})$
17	$UCI = \theta_{AC} + \Phi^{-1}(0.975) * SE(\theta_{AC})$
18	$P.val = 2 * (1 - \Phi^{-1}(\theta_{AC} / SE(\theta_{AC})))$
19	End
SE: Standardfehler (Standard error), LCI: Lower confidence interval, UCI: Upper confidence interval	

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-21: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer ggf. Daten-schnitt	Therapiearme
Nicht zutreffend					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-21 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 09.01.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-21 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie

viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

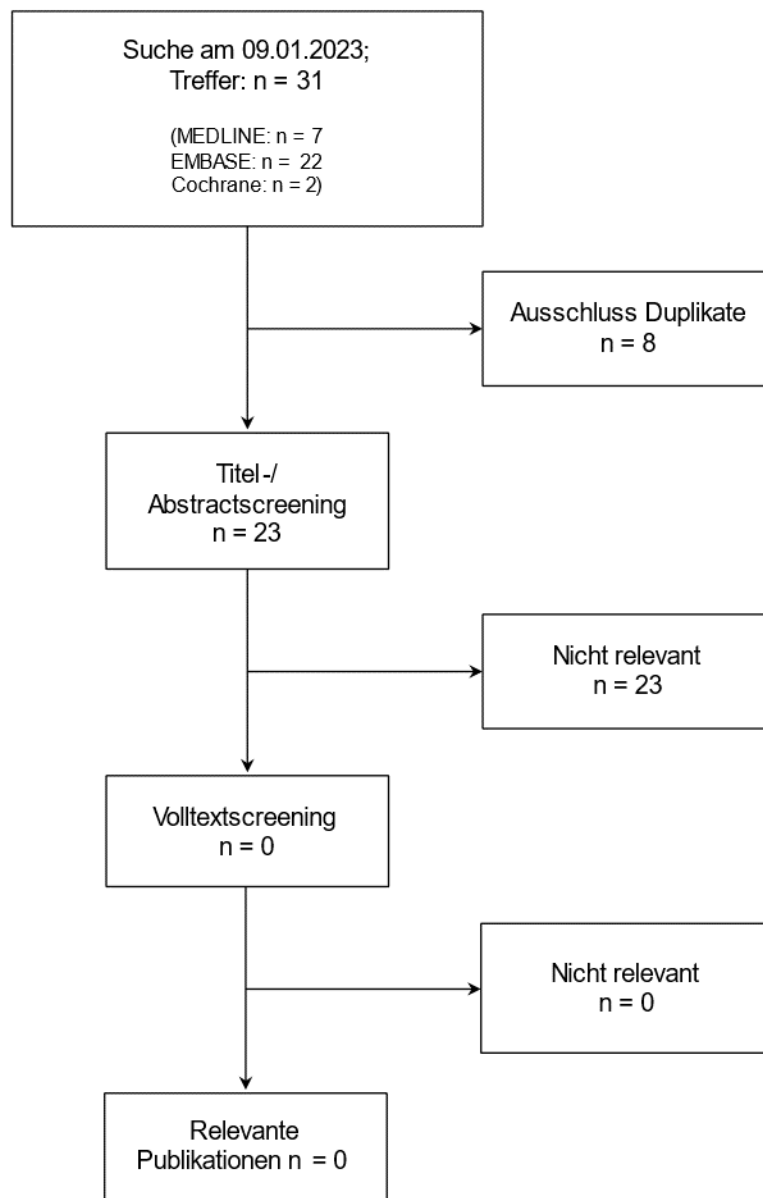


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Voclosporin und Belimumab als Komparator.

Es wurden dabei keine Publikationen gefunden, die allen definierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe RCT für indirekte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Belimumab

) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-23: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend, es wurden keine RCT identifiziert, die Voclosporin und Belimumab direkt verglichen haben.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-23 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information ist der 09.01.2023

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-21) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-24: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern /Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend, da die Suche keine Treffer ergab.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-24 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 23.01.2023.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-25: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-26: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend						

Tabelle 4-27: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Nicht zutreffend			

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.1.3.1 Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies

soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen

zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.2.1). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Meta-Analysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Meta-Analyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann

¹⁶ unbesetzt

die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-34: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend						
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-34 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-35: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend						
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine

Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers

- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

RCT für indirekte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Belimumab

Tabelle 4-36: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Voclosporin

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
AURORA-2	ja	nein ^a	abgeschlossen	104 Wochen	<u>Behandlungsarm:</u> Voclosporin 23,7 mg (3 WK à 7,9 mg) BID MMF (Zieldosis: 2 g/Tag) Glucocorticoide (nach Ermessen des Prüfarztes) <u>Kontrollarm</u> Placebo 3 WK BID

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer ggf. Daten-schnitt	Therapiearme
					MMF (Zieldosis: 2 g/Tag) Glucocorticoide (nach Ermessen des Prüfarztes)
AURORA-1	ja	nein ^a	abgeschlossen	52 Wochen	<u>Behandlungsarm:</u> Voclosporin 23,7 mg BID MMF (Zieldosis: 2 g/Tag) Glucocorticoide (nach empfohlenen Dosierungsschema, siehe Tabelle 4-17) <u>Kontrollarm</u> Placebo MMF (Zieldosis: 2 g/Tag) Glucocorticoide (nach empfohlenen Dosierungsschema, siehe Tabelle 4-17)
AURA-LV	ja	nein ^a	abgeschlossen	48 Wochen	<u>Behandlungsarm:</u> Voclosporin 23,7 mg BID MMF (Zieldosis: 2 g/Tag) Glucocorticoide (nach empfohlenen Dosierungsschema, siehe Tabelle 4-17) <u>Kontrollarm</u> Placebo MMF (Zieldosis: 2 g/Tag) Glucocorticoide (nach empfohlenen Dosierungsschema, siehe Tabelle 4-17)
<p>BID: zweimal täglich, WK: Weichkapseln, MMF: Mycophenolatmofetil a: Die Aurinia Pharmaceuticals Inc. war der Sponsor der drei Studien AURORA-1, AURORA-2 und AURA-LV. Zulassungsinhaber für das Produkt Lupkynis® mit dem Wirkstoff Voclosporin in der EU ist die Otsuka Pharma GmbH.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-36 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 09.01.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-36 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

RCT für indirekte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Belimumab

Tabelle 4-38: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Belimumab

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Es liegen keine Studien von Otsuka für Belimumab vor.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-38 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 09.01.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-38 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Belimumab

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach

Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

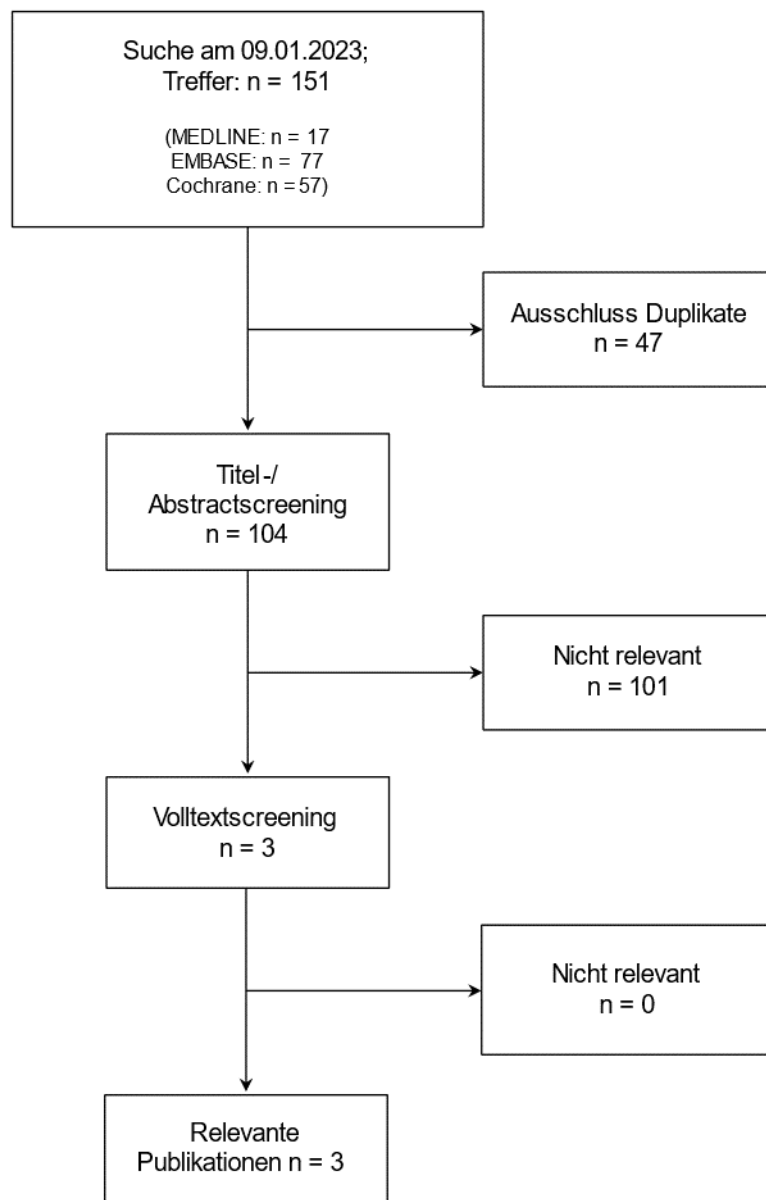


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Voclosporin und Placebo als Komparator.

Es wurden dabei drei Publikationen zu den zwei Zulassungsstudien von Voclosporin AURA-LV und AURORA-1 gefunden. Diese Publikationen entsprechen allen definierten Ein- und Ausschlusskriterien.

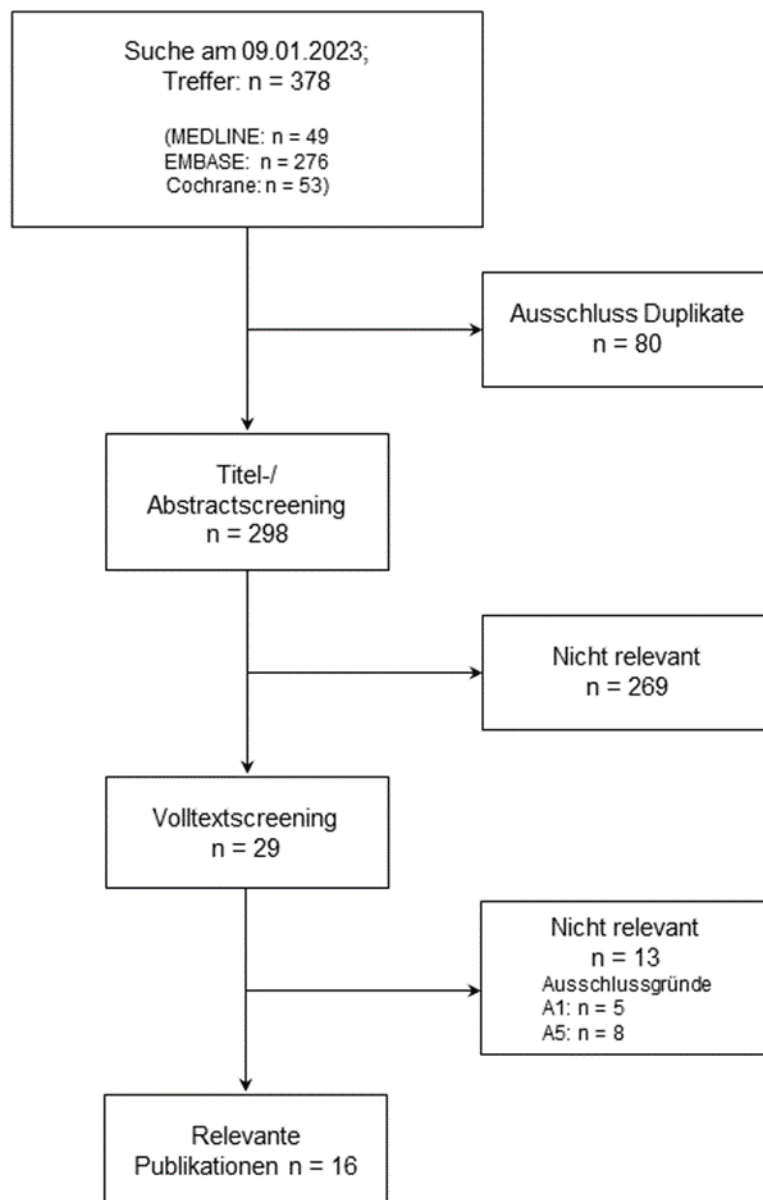


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Belimumab als Intervention und Placebo als Komparator.

Bei dieser systematischen Suche entsprachen 22 Publikationen den definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Diese Publikationen beschreiben die Zulassungsstudie BLISS-LN.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-21) und ob die Studie auch

durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-40: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Voclosporin

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
AURA-LV	Clinicaltrials.gov [42] EU-CTR [43] WHO ICTRP [44-46]	ja	ja	abgeschlossen
AURORA-1	Clinicaltrials.gov [47] EU-CTR [48] WHO ICTRP [49, 50]	ja	ja	abgeschlossen
AURORA-2	Clinicaltrials.gov [51] EU-CTR [52] WHO ICTRP [53-58]	ja	nein	abgeschlossen
EU-CTR: European Union – Clinical Trials Register, WHO ICTRP: World Health Organization Clinical Trials Registry Platform a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Tabelle 4-41: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Belimumab

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
BLISS-LN	Clinicaltrials.gov [59] EU-CTR [60] WHO ICTRP [61]	nein	ja	abgeschlossen
EU-CTR: European Union – Clinical Trials Register, WHO ICTRP: World Health Organization Clinical Trials Registry Platform a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-41 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-40 und Tabelle 4-41 ist der 09.01.2023

4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-36) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-42: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern /Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend, da die Suche keine Treffer ergab.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-42 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 23.01.2023.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit Voclosporin und Belimumab

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-43: Studienpool – RCT mit Voclosporin

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
AURORA-2	ja	nein ^e	ja	ja [62]	ja [51-57]	nein
AURORA-1	ja	nein ^e	ja	ja [63]	ja [47-50]	ja [31, 64]
AURA-LV	ja	nein ^e	ja	ja [65]	ja [42-46]	ja [66]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Die Aurinia Pharmaceuticals Inc. war der Sponsor der drei Studien AURORA-1, AURORA-2 und AURA-LV. Zulassungsinhaber für das Produkt Lupkynis[®] mit dem Wirkstoff Voclosporin in der EU ist die Otsuka Pharma GmbH.</p>						

Tabelle 4-44: Studienpool – RCT mit Belimumab

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
BLISS-LN	nein	nein	ja	nein	ja [59-61]	ja [67-83]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-45: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
AURORA-2	RCT, doppelblind, parallel, 24-monatige Follow-Up-Studie der AURORA-1	Erwachsene Patienten mit aktiver Lupus-nephritis der Klassen III, IV und V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V)	<u>Behandlungsarm:</u> Voclosporin 23,7 mg (3 WK à 7,9 mg) BID + MMF + Glucocorticoide n = 116 <u>Kontrollarm:</u> Placebo (3 WK) BID + MMF + Glucocorticoide n = 100	<u>Screening:</u> Entfällt, da die Patienten aus der AURORA-1 teilnahmen. <u>Behandlung:</u> 24 Monate nach Ende der AURORA-1. <u>Follow-Up:</u> 4 Wochen nach der letzten eingenommenen Dosis. <u>Datenschnitt:</u> Es wird der letzte Datenschnitt nach 12 Monaten verwendet.	<u>Europa:</u> Belarus, Kroatien, Russland, Niederlande, Serbien, Spanien, Türkei, Ukraine <u>Nordamerika:</u> USA <u>Lateinamerika:</u> Argentinien, Brasilien, Chile, Dominikanische Republik, Guatemala, Kolumbien, Mexiko, Peru <u>Asien-Pazifik:</u> Japan, Malaysia, Philippinen, Thailand, Taiwan, Vietnam <u>Südafrika</u> <u>Zeitraum:</u> 9/2019 – 10/2021	<u>Primäre Endpunkte:</u> • Jegliche UE, SUE, schwere UE, Studienabbrüche aufgrund von UE • Jegliche UE, SUE und schwere UE nach SOC und PT <u>Patientenrelevante Endpunkte, die im vorliegenden Dossier dargestellt werden:</u> • Gesamt mortalität • Renal Response • UPCR • eGFR • Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation • Glucocorticoid-Reduktion unter 7,5 mg/Tag • UE
AURORA-1	Prospektive, randomisierte placebo-kontrollierte, doppelblinde,	Erwachsene Patienten mit aktiver Lupus-nephritis der Klassen III, IV und V	<u>Behandlungsarm:</u> Voclosporin 23,7 mg (3 WK à 7,9 mg) BID	<u>Screening</u> 30 Tage	<u>Europa:</u> Belarus, Bulgarien, Kroatien, Niederlande, Polen,	<u>Primärer Endpunkt</u> • Anteil der Patienten mit einer Renal Response

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	parallele, über 52 Wochen, internationale, multizentrische, zweiarmige Phase-III-Vergleichsstudie.	(einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V)	+ MMF + Glucocorticoide n = 179 <u>Placebo-Gruppe</u> Placebo (3 WK) BID + MMF + Glucocorticoide n = 178	<u>Behandlung</u> 52 Wochen <u>Follow-Up</u> 4 Wochen nach der letzten eingenommenen Dosis, sofern die Behandlung nicht in AURORA-2 weitergeführt wird. <u>Datenschnitt:</u> Nicht zutreffend	Russland, Serbien, Spanien, Türkei Ukraine <u>Nordamerika:</u> USA <u>Lateinamerika:</u> Argentinien, Brasilien, Chile, Dominikanische Republik, Guatemala, Kolumbien, Mexiko, Peru <u>Asien-Pazifik</u> Japan, Korea, Malaysia, Philippinen, Thailand, Taiwan, Vietnam <u>Südafrika</u> <u>Zeitraum:</u> 3/2017 – 10/2019	<u>Patientenrelevante Endpunkte, die im vorliegenden Dossier dargestellt werden:</u> <ul style="list-style-type: none">• Gesamtmortalität• UPCR• eGFR• Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation• Glucocorticoid-Reduktion unter 7,5 mg/Tag• UE
AURA-LV	Prospektive, randomisierte placebo-kontrollierte, doppelblinde, parallele, über 48 Wochen, internationale, multizentrische,	Erwachsene Patienten mit aktiver Lupus-nephritis der Klassen III, IV und V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V)	<u>Behandlungsarm^a:</u> Voclosporin 23,7 mg (3 WK à 7,9 mg) BID + MMF + Glucocorticoide n = 88	<u>Screening:</u> 14 Tage <u>Behandlung:</u> 48 Wochen <u>Follow-up:</u>	<u>Nordamerika:</u> USA <u>Lateinamerika:</u> Ecuador Guatemala Mexiko <u>Europa</u> Belarus	<u>Primärer Endpunkt</u> <ul style="list-style-type: none">• Anteil der Patienten mit einer Complete Remission <u>Patientenrelevante Endpunkte, die im vorliegenden Dossier dargestellt werden:</u>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	dreiarmlige Phase II-Vergleichsstudie		<u>Placebo-Gruppe</u> Placebo (3 WK) + MMF + Glucocorticoide n = 88	2 Wochen nach der letzten Visite Datenschnitt: 24 Wochen bis zur Erhebung der primären Endpunkte. Der im vorliegenden Dossier verwendete Datenschnitt liegt bei 48 Wochen.	Bulgarien Georgien Polen Russland Serbien Spanien Ukraine Zeitraum: 07/2014 – 01/2017	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität • UPCR • eGFR • Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation • Glucocorticoid-Reduktion unter 7,5 mg/Tag • UE
BLISS-LN	Multinationalen, multizentrischen, randomisierte, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, parallele, zweiarmlige Phase III-Studie	Erwachsene Patienten mit aktiver Lupus-nephritis der Klassen III, IV und V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V)	<u>Behandlungs-arm 1:</u> Belimumab 10 mg/kg + Cyclophosphamid (initial) und Azathioprin (Erhaltung), mit Glucocorticoiden <u>Behandlungs-arm 2:</u> Belimumab 10 mg/kg + MMF, mit Glucocorticoiden <u>Kontrollarm 1:</u>	<u>Behandlungszeit:</u> 104 Wochen <u>Extensionsphase^b:</u> 28 Wochen	<u>Nordamerika:</u> Kanada USA <u>Lateinamerika:</u> Argentinien Brasilien Kolumbien Mexiko <u>Europa:</u> Belgien Tschechien Frankreich Deutschland Kroatien Niederlande Russland Spanien	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Renal Response (gemessen als PERR) zu Woche 104 <u>Patientenrelevante Endpunkte, die im vorliegenden Dossier dargestellt werden:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität • UPCR • eGFR • Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation • Glucocorticoid-Reduktion unter 7,5 mg/Tag • UE

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Placebo + Cyclophosphamid (initial) und Azathioprin (Erhaltung), mit Glucocorticoiden <u>Kontrollarm 2:</u> Belimumab 10 mg/kg + MMF, mit Glucocorticoiden		Vereinigtes Königreich <u>Asien</u> China Hong Kong Südkorea Taiwan Thailand <u>Zeitraum:</u> 07/2012 – 07/2019	
<p>BID: zweimal täglich (bis in die), MMF: Mycophenolatmofetil, eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate), UPCR: Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (urine protein creatinine ratio), UE: Unerwünschte Ereignisse, SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, SELENA-SLEDAI: Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SOC: System Organ Class, CKD: Chronic Kidney Disease, PCS: Physical Component Summary, MCS: Mental Component Summary</p> <p>a: Ein weiterer Behandlungsarm mit hochdosiertem Voclosporin (39,5 mg, 5 Weichkapseln BID) wurde in der Studie analysiert, wird im vorliegenden Dossier allerdings nicht berücksichtigt.</p> <p>b: Es handelte sich um eine Open-Label Phase in der alle Patienten mit Belimumab behandelt wurden, für das vorliegende Dossier wird diese Phase nicht berücksichtigt.</p>						

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm	Kontrollarm	Immunsuppressive Basistherapie
AURORA-2	<p>Voclosporin 23,7 mg, 3 WK à 7,9 mg BID + MMF + Glucocorticoide</p> <p>Nach 12 Monaten Behandlung in der Aurora-2-Studie (d. h. nach insgesamt 24 Monaten Behandlung) konnten Patienten mit kontrolliertem UPCR (nach Meinung des Prüfarztes die Voclosporin-Dosis von 23,7 mg (3 WK) BID auf 15,8 mg (2 WK) BID reduzieren. Sofern der Prüfarzt dies nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor für angemessen hielt.</p>	<p>Placebo, 3 WK BID + MMF + Glucocorticoide</p>	<p><u>Dosierung der Basistherapie</u></p> <p>Alle Patienten erhielten weiterhin eine immunsuppressive Basistherapie mit MMF und ggf. oralen Glucocorticoiden. Idealerweise beginnend mit der gleichen Dosis wie am Ende der Studie AURORA-1. Wenn es klinisch indiziert war, durften die Patienten die oralen Glucocorticoide vollständig absetzen. Sollte der Prüfarzt die Dosis der oralen Glucocorticoide bei einem Patienten erhöhen wollen, musste dies mit dem medizinischen Monitor besprochen werden.</p>

Studie	Behandlungsarm	Kontrollarm	Immunsuppressive Basistherapie
AURORA-1	Voclosporin 23,7 mg, 3 WK à 7,9 mg BID + MMF + Glucocorticoide	Placebo, 3 Weichkapseln BID + MMF + Glucocorticoide	<p><u>Dosierung der Basistherapie</u></p> <p>Die Patienten erhielten während der gesamten Studie 2 g MMF pro Tag (1 g BID). Andere Dosierungen als 2 g/Tag MMF (eine tägliche Gesamtdosis von 1 – 3 g/Tag) waren mit der Genehmigung des medizinischen Monitors möglich.</p> <p>Die Glucocorticoid-Therapie umfasste Methylprednisolon (bis zu 1 g) i.v. an den Tagen 1 und 2, gefolgt von Prednison p.o., beginnend mit einer Dosis von 25 mg/Tag an Tag 3, die über einen Zeitraum von 16 Wochen nach einem festgelegten Schema auf 2,5 mg/Tag reduziert wurde. Es bestand allerdings die Möglichkeit, dass Patienten mit fehlendem Ansprechen ein 4-wöchiges Intervall keine Dosisreduktion oder eine Dosissteigerung auf die vorherige Dosis für 2 Wochen zu einem beliebigen Studien-Zeitpunkt erhielten. Ausbleibendes Ansprechen war definiert als keine oder minimale Veränderung der UPCR (nach Einschätzung des Prüfarztes) über 3 Visiten oder eine Verschlechterung der UPCR, die noch nicht die Kriterien für einen Studienabbruch erfüllt. Alle Abweichungen vom vorgeschriebenen Dosierungsschema mussten mit dem medizinischen Monitor besprochen und in den Ausgangsdokumenten sowie dem eCRF dokumentiert werden.</p>

Studie	Behandlungsarm	Kontrollarm	Immunsuppressive Basistherapie
AURA-LV	<p>Voclosporin 23,7 mg, 3 WK à 7,9 mg BID + MMF + Glucocorticoide</p> <p>Ein weiterer Behandlungsarm mit hochdosiertem Voclosporin (39,5 mg, 5 Weichkapseln BID) wurde in der Studie analysiert, wird im vorliegenden Dossier allerdings nicht berücksichtigt</p>	<p>Placebo</p> <p>3 Weichkapseln BID oder 5 Weichkapseln BID + MMF + Glucocorticoide</p> <p>Der Kontrollarm wurde in zwei Gruppen aufgeteilt, eine Gruppe erhielt 3 Weichkapseln, die andere Gruppe erhielt 5 Weichkapseln. Beide Gruppen wurden in der Auswertung zusammengefasst.</p>	<p><u>Dosierung der Basistherapie</u></p> <p>Die Dosierung von MMF konnte nach Absprache mit dem medizinischen Monitor erhöht und gesenkt werden. Die Dosierung konnte auf 1 – 3 g angepasst werden. Sollte eine Unterbrechung der MMF-Dosierung nötig sein und diese länger als 14 Tage anhalten, sollte ein vollständiges Absetzen von MMF mit dem medizinischen Monitor diskutiert werden (diese Maßnahme führte nicht zu einem Ausscheiden aus der Studie).</p> <p>Alle Patienten erhielten in Abhängigkeit der Vortherapie und des Gewichts bis zu 1 g Methylprednisolon i.v. in den ersten zwei Tagen. Anschließend erfolgte die orale Glucocorticoid-Therapie nach einem gewichtorientierten Dosierungsschema, was eine Reduktion der Dosis auf 2,5 mg zu Woche 16 vorsah. Sofern es klinisch indiziert war, konnten die Glucocorticoide abgesetzt werden. Es bestand zudem die Möglichkeit, dass Patienten mit fehlendem Ansprechen ein 4-wöchiges Intervall keine Dosisreduktion oder eine Dosissteigerung auf die vorherige Dosis für 2 Wochen zu einem beliebigen Studien-Zeitpunkt erhielten.</p>
BLISS-LN	<p>Belimumab</p> <p>10 mg/kg Belimumab i.v. (an den Tagen 0, 14, 28 und danach alle 28 Tage bis 100 Wochen erreicht wurde)</p> <p>+ MMF + Glucocorticoide oder + Cyc/Aza + Glucocorticoide</p>	<p>Placebo</p> <p>i.v. (an den Tagen 0, 14, 28 und danach alle 28 Tage bis 100 Wochen erreicht wurde)</p> <p>+ MMF + Glucocorticoide oder + Cyc/Aza + Glucocorticoide</p>	<p><u>Dosierung der Basistherapie</u></p> <p>Zunächst wird MMF in der ersten Woche mit 0,5 g BID dosiert, anschließend wird die Dosis auf 1 g BID für die zweite Woche erhöht und letztlich wird MMF mit 1,5 g BID für die dritte und nachfolgenden Wochen dosiert.</p> <p>Cyc wird 500 mg i.v. alle zwei Wochen für 6 Infusionen appliziert. Anschließend wurden die Patienten mit Aza (2 mg/kg/Tag) behandelt.</p> <p>Alle Patienten erhielten in Abhängigkeit der Verträglichkeit eine Stoßtherapie mit 500 mg – 1000 mg Methylprednisolon. Anschließend erfolgte die orale Glucocorticoid-Therapie nach einem Dosierungsschema, was eine Reduktion der Dosis auf 10 mg nach 12 Wochen vorsah. Es war allerdings möglich die Dosisreduktion langsamer vorzunehmen und eine Dosis von 10 mg erst nach 24 Wochen zu erreichen. Ein Patient, der nach 24 Wochen keine 10 mg oder niedriger erreichte galt als Therapieversagen. Ein vollständiges Absetzen der Glucocorticoide war möglich.</p>

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

Studie	Behandlungsarm	Kontrollarm	Immunsuppressive Basistherapie
BID: zweimal täglich, MMF: Mycophenolatmofetil, eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate), UPCR: Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (urine protein creatinine ratio), eCRF: Elektronische Case Report Form, i.v.: intravenös, p.o.: peroral, WK: Weichkapsel, Cyc: Cyclophosphamid, Aza: Azathioprin			

Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	AURORA-2		AURORA-1		AURA-LV	
Studien	Voclosporin 23,7 mg	Placebo	Voclosporin 23,7 mg	Placebo	Voclosporin 23,7 mg	Placebo
N	116	100	179	178	89	88
Demographie und Patientencharakteristika						
Alter (Jahre)						
MW ± SD	32,3 ± 10,31	35,4 ± 11,64	32,8 ± 10,93	33,6 ± 11,00	31,4 ± 11,78	33,1 ± 10,03
Median	30,0	33,0	31,0	31,5	28,0	32,0
Spanne	18 – 59	18 – 72	18 – 62	18 – 72	18 – 66	18 – 65
Geschlecht, n (%)						
Weiblich	105 (90,5)	88 (88,0)	161 (89,9)	152 (85,4)	76 (85,4)	73 (83,0)
Männlich	11 (9,5)	12 (12,0)	18 (10,1)	26 (14,6)	13 (14,6)	15 (17,0)
Gewicht (kg)						
MW ± SD	66,79 ± 16,44	64,92 ± 14,26	66,49 ± 17,07	66,55 ± 16,11	62,5 ± 16,67	65,0 ± 16,26
Median	64,60	63,65	64,60	63,50	60,0	61,9
Spanne	37,0 – 122,5	38,0 – 111,9	36 – 142,0	36,0 – 138,2	38 – 133	40 – 125
Gewicht-Kategorien, n (%)						
< 45 kg	4 (3,4)	6 (6,0)	10 (5,6)	11 (6,2)	NE	NE
≥ 45 kg	112 (96,6)	94 (94,0)	169 (94,4)	167 (93,8)	NE	NE
Körpergröße (cm)						
MW ± SD	160,88 ± 9,04	162,14 ± 7,98	161,16 ± 8,69	162,04 ± 8,66	NE	NE
Median	160,00	160,85	160,50	160,95	NE	NE
Spanne	141,0 – 193,0	147,3 – 185,0	141,0 – 193,0	126,0 – 188,0	NE	NE
Herkunft, n (%)						
Weiß	44 (37,9)	40 (40,0)	68 (38,0)	61 (34,3)	30 (33,7)	42 (47,7)
Asiatisch	30 (25,9)	30 (30,0)	53 (29,6)	56 (31,5)	22 (24,7)	18 (20,5)

	AURORA-2		AURORA-1		AURA-LV	
Studien	Voclosporin 23,7 mg	Placebo	Voclosporin 23,7 mg	Placebo	Voclosporin 23,7 mg	Placebo
N	116	100	179	178	89	88
Asiatisch – indischer Subkontinent	NE	NE	NE	NE	30 (33,7)	18 (20,5)
Afrikanisch	18 (15,5)	7 (7,0)	21 (11,7)	13 (7,3)	3 (3,4)	5 (5,7)
Alaska- oder Amerika- Native	NE	NE	0	4 (2,2)	4 (4,5)	3 (3,4)
Pazifische- Inseln- oder Hawaii-Native	NE	NE	NE	NE	0	1 (1,1)
Verschiedene Herkünfte	NE	NE	0	1 (0,6)	NE	NE
Unbekannte Herkünfte	NE	NE	NE	NE	0	1 (1,1)
Andere	24 (20,7)	23 (23,0)	37 (20,7)	43 (24,2)	NE	NE
Ethnie, n (%)						
Hispanisch oder Lateinamerika	39 (33,6)	33 (33,0)	57 (31,8)	59 (33,1)	9 (10,1)	13 (14,8)
Nicht- Hispanisch oder -Latein- amerika	77 (66,4)	67 (67,0)	122 (68,2)	118 (66,3)	80 (89,9)	75 (85,2)
Unbekannt	NE	NE	0	1 (0,6)	NE	NE
Region, n (%)						
Amerikas	NE	NE	NE	NE	12 (13,5)	19 (21,6)
Nordamerika	15 (12,9)	9 (9,0)	26 (22,4)	26 (14,5)	NE	NE
Lateinamerika	34 (29,3)	27 (27,0)	49 (27,4)	48 (27,0)	NE	NE
Südafrika	5 (4,3)	1 (1,0)	6 (3,4)	1 (0,56)	NE	NE
Europa	32 (27,6)	37 (37,0)	46 (25,7)	51 (28,7)	25 (28,1)	34 (38,6)
Asien	29 (25,0)	27 (27,0)	52 (29,1)	52 (29,2)	52 (58,4)	35 (39,8)
Lupusnephritis-spezifische Charakteristika						
Jahre seit der initialen Lupusnephritis-Diagnose						
MW ± SD	4,8 ± 5,27	5,0 ± 5,23	4,7 ± 4,89	4,6 ± 5,07	4,2 ± 5,14	3,5 ± 4,03
Median	2,0	3,0	2,0	2,0	1,7	1,2
Spanne	1 – 26	1 – 28	1 – 26	1 – 28	0,1 – 31,7	0,1 – 16,7
Jahre seit der ersten signifikanten Proteinurie (UPCR > 0,5 mg/mg)						
n	103	87	161	158	87	86

	AURORA-2		AURORA-1		AURA-LV	
Studien	Voclosporin 23,7 mg	Placebo	Voclosporin 23,7 mg	Placebo	Voclosporin 23,7 mg	Placebo
N	116	100	179	178	89	88
MW ± SD	5,0 ± 5,15	4,7 ± 4,49	4,8 ± 5,20	4,6 ± 4,51	4,5 ± 5,53	3,6 ± 4,06
Median	3,0	3,0	2,0	3,0	1,8	1,4
Spanne	1 – 26	1 – 23	1 – 26	1 – 23	0,1 – 31,7	0,1 – 17,7
Biopsie-Klasse, n (%)						
Klasse III	13 (11,2)	21 (21,0)	18 (10,1)	29 (16,3)	NE	NE
Klasse IV	64 (55,2)	37 (37,0)	91 (50,8)	77 (43,3)	NE	NE
Klasse V	17 (14,7)	14 (14,0)	25 (14,0)	25 (14,0)	12 (13,5)	13 (14,8)
Klasse II/V	NE	NE	0	1 (0,6)	NE	NE
Klasse III/V	11 (9,5)	12 (12,0)	24 (13,4)	20 (11,2)	56 (62,9)	59 (67,0)
Klasse IV/V	10 (8,6)	16 (16,0)	19 (10,6)	26 (14,6)	NE	NE
Klassen außer Klasse V	NE	NE	NE	NE	77 (86,5)	75 (85,2)
Baseline-Wert der eGFR (ml/min/1,73m²)						
MW ± SD	94,1 ± 31,36	92,0 ± 28,04	92,1 ± 30,60	90,4 ± 28,97	95,3 ± 28,4	100,2 ± 27,05
Median	92,5	99,0	91,0	97,0	95,0	99,5
Spanne	39 – 168	25 – 140	39 – 168	25 – 140	41,0 – 148,0	49,0 – 153,0
Baseline-Wert der UPCr (mg/mg)						
MW ± SD	3,94 ± 2,58	3,87 ± 2,48	4,14 ± 2,71	3,87 ± 2,36	5,16 ± 4,15	4,43 ± 3,58
Median	2,811	2,963	3,36	3,13	3,81	3,11
Spanne	0,22 – 13,11	0,79 – 14,47	0,22 – 15,01	0,79 – 14,47	0,8 – 29,7	0,8 – 19,3
Bisherige Dialyse, n (%)						
Ja	1 (0,9)	1 (1,0)	3 (1,7)	3 (1,7)	NE	NE
Nein	115 (99,1)	99 (99,0)	176 (98,3)	175 (98,3)	NE	NE
Jahre seit der letzten Dialyse						
n	1	1	3	2	NE	NE
MW ± SD	2,0 ± NA	15,0 ± NA	2,3 ± 1,53	8,5 ± 9,19	NE	NE
Median	2,0	15,0	2,0	8,5	NE	NE
Spanne	2,0 – 2,0	15,0 – 15,0	1 – 4	2 – 15	NE	NE
Vorherige Lupusnephritis Therapeutika, n (%)						
Glucocorticoide	110 (94,8)	92 (92,0)	168 (94,4)	168 (94,4)	NE	NE
Anti-Malaria-Medikamente	118 (66,3)	121 (68,0)	118 (66,3)	121 (68,0)	NE	NE
MMF	76 (65,5)	54 (54,0)	114 (64,0)	110 (61,8)	31 (34,8)	32 (36,4)

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

	AURORA-2		AURORA-1		AURA-LV	
Studien	Voclosporin 23,7 mg	Placebo	Voclosporin 23,7 mg	Placebo	Voclosporin 23,7 mg	Placebo
N	116	100	179	178	89	88
Cyclophosphamid	44 (37,9)	34 (34,0)	65 (36,5)	58 (32,6)	NE	NE
Azathioprin	47 (26,4)	60 (33,7)	47 (26,4)	60 (33,7)	NE	NE
Biologika	13 (11,2)	9 (9,0)	18 (10,1)	18 (10,1)	NE	NE
CNI	13 (11,2)	6 (6,0)	19 (10,7)	11 (6,2)	NE	NE
Methotrexat	10 (8,6)	5 (5,0)	15 (8,4)	11 (6,2)	NE	NE
andere	33 (18,5)	22 (12,4)	33 (18,5)	22 (12,4)	NE	NE
Ansprechstatus am Ende der Behandlung von AURORA-1						
Ansprechen nach einem Jahr, n (%)						
Ja	61 (52,6)	34 (34,0)	NA	NA	NA	NA
Nein	55 (47,4)	66 (66,0)	NA	NA	NA	NA
Partielles Ansprechen nach einem Jahr, n (%)						
Ja	104 (89,7)	70 (70,0)	NA	NA	NA	NA
Nein	12 (10,3)	30 (30,0)	NA	NA	NA	NA
UPCR ≤ 0,5 mg/mg nach einem Jahr, n (%)						
Ja	63 (54,3)	34 (34,0)	NA	NA	NA	NA
Nein	53 (45,7)	66 (66,0)	NA	NA	NA	NA
UPCR (mg/mg)						
MW ± SD	0,86 ± 1,36	1,47 ± 1,64	NA	NA	NA	NA
Median	0,42	0,75	NA	NA	NA	NA
Spanne	0,1 – 11,6	0,0 – 7,9	NA	NA	NA	NA
eGFR (ml/min/1,73m²)						
MW ± SD	94,4 ± 27,31	101,1 ± 25,43	NA	NA	NA	NA
	93,0	108,0	NA	NA	NA	NA
	43 – 162	42 – 141	NA	NA	NA	NA
MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard deviation), eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate), UPCR: Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (urine protein creatinine ratio), MMF: Mycophenolatmofetil, NA: Nicht anwendbar, NE: Nicht erhoben						

Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

BLISS-LN		
Studien	Belimumab 10 mg/kg	Placebo
N	223	223
Demographie und Patientencharakteristika		
Alter (Jahre)		
MW ± SD	33,7 ± 10,74	33,1 ± 10,64
Median	31,0	31,0
Spanne	18 – 63	18 – 77
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	197 (88,3)	196 (87,9)
Männlich	26 (11,7)	27 (12,1)
BMI (kg/m²)		
MW ± SD	23,84 ± 4,70	24,50 ± 5,57
Spanne	16,05 – 45,74	14,91 – 51,25
Herkunft, n (%)		
Weiß	73 (32,7)	75 (33,6)
Asiatisch	114 (51,1)	109 (48,9)
Afrikanisch	30 (13,5)	31 (13,9)
Alaska- oder Amerika-Native	4 (1,8)	6 (2,7)
Verschiedene Herkünfte	2 (0,9)	2 (0,9)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder Lateinamerika	50 (22,4)	43 (19,3)
Nicht-Hispanisch oder -Lateinamerika	173 (77,6)	180 (80,7)
Region, n (%)		
Amerikas	38 (17,0)	35 (15,7)
Nordamerika	38 (17,0)	38 (17,0)
Europa	41 (18,4)	45 (20,2)
Asien	106 (47,5)	105 (47,1)
Lupusnephritis-spezifische Charakteristika		
Jahre seit der initialen Lupusnephritis-Diagnose		
MW ± SD	2,28 ± 4,26	2,35 ± 4,14
Median	0,19	0,18
Spanne	0,09 – 3,30	0,10 – 3,35

BLISS-LN		
Studien	Belimumab 10 mg/kg	Placebo
N	223	223
Biopsie-Klasse, n (%)		
Klasse III (A)	25 (11,2)	26 (11,7)
Klasse III (A/C)	43 (19,3)	46 (20,6)
Klasse IV-S (A)	12 (5,4)	23 (10,3)
Klasse IV-G (A)	41 (18,4)	40 (17,9)
Klasse IV-S (A/C)	21 (9,4)	15 (6,7)
Klasse IV-G (A/C)	46 (20,6)	37 (16,6)
Klasse V	97 (43,5)	91 (40,8)
Klasse III/V oder IV/V	61 (27,4)	55 (24,7)
eGFR (ml/min/1,73m²)		
MW ± SD	100 ± 37,7	101 ± 42,7
Median	99	98
Spanne	72 – 124	67 – 127
UPCR (mg/mg)		
MW ± SD	3,20 ± 2,75	3,53 ± 3,56
Median	2,61	2,47
Spanne	1,12 – 4,36	1,35 – 4,81
Vorherige Lupusnephritis Therapeutika, n (%)		
MMF	31 (13,9)	34 (15,2)
Cyclophosphamid	43 (19,3)	47 (21,1)
MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung (Standard deviation), eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate), UPCR: Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (urine protein creatinine ratio), MMF: Mycophenolatmofetil, BMI: Body-Mass-Index		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign der Voclosporin-Studien

Bei den Studien AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 handelt es sich um prospektive, randomisierte Placebo-kontrollierte, doppelblinde, parallele, internationale, multizentrische Studien. Das primäre Ziel der in den Studien AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 war das Ansprechen der Patienten anhand der Renal Response (AURORA-1 und AURORA-2) und Complete Remission (AURA-LV) zu untersuchen. Weitere Endpunkte waren die eGFR und UPCR, welche beide Auskünfte über den Zustand der Niere des Patienten geben und die besten Prädiktoren für den langfristigen Verlauf der Lupusnephritis sind. Für die Studie AURORA-2 wurden zudem renale Flares, also schubförmige Verschlechterungen der Erkrankung, untersucht.

Studiendesign der Belimumab-Studie

Bei der Studie BLISS-LN handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, parallele, zweiarmige Phase-III-Studie. Das primäre Ziel der Studie BLISS-LN war das Ansprechen der Patienten anhand des Endpunktes „Primary Efficacy Renal Response“. Weitere Endpunkte waren die eGFR, UPCR und renale Flares.

Behandlungszeit und Studiendauer der Voclosporin-Studien

Die großangelegte Phase-II-Studie AURA-LV hatte eine Behandlungszeit von 48 Wochen. In der Phase-III-Studie AURORA-1 wurden die Patienten 52 Wochen behandelt. Im Anschluss an die AURORA-1 hatten die Patienten zusätzlich die Möglichkeit in der 104-monatigen Long-Term-Follow-Up-Studie AURORA-2 behandelt zu werden.

Insgesamt befanden sich die Patienten in den Phase-III-Studien AURORA-1 und AURORA-2 3 Jahre in Behandlung. Die Patienten, die in beiden Studien AURORA-1 und AURORA-2 behandelt wurden, werden im finalen Datenschnitt der AURORA-2 zusammengefasst.

Behandlungszeit und Studiendauer der Belimumab-Studie

Die Studie BLISS-LN umfasste eine Behandlungsdauer von 104 Wochen.

Studienpopulation der Voclosporin-Studien

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV und V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V). Voraussetzung dafür war eine vorangegangene SLE-Diagnose gemäß den ACR-Kriterien. Sowie eine bestätigte Lupusnephritis-Diagnose mittels einer Nierenbiopsie. Der Patient sollte nach Ansicht des Prüfarztes eine immunsuppressive Basistherapie benötigen und gewillt sein eine Behandlung mit MMF aufzunehmen oder ggf. weiterzuführen.

Studienpopulation der Belimumab-Studie

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV und V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V). Voraussetzung dafür war eine vorangegangene SLE-Diagnose gemäß den ACR-Kriterien. Sowie eine bestätigte Lupusnephritis-Diagnose mittels einer Nierenbiopsie.

Subgruppen der Voclosporin-Studien

Die Subgruppen in der Studie AURA-LV wurden wie folgt definiert:

- Alter: ≤ 30 und > 30 Jahre
- Herkunft: weiß, afrikanisch, asiatisch (indischer Subkontinent), asiatisch (sonstige) und andere
- Region: Nord- und Südamerika, Europa, Asien (indischer Subkontinent) und Asien (sonstige)

Die Subgruppen wurden in den Studien AURORA-1 und AURORA-2 wie folgt präspezifiziert:

- Alter: ≤ 30 oder > 30 Jahre
- Geschlecht: Männlich oder weiblich
- Herkunft: Weiß, asiatisch oder andere
- Region: Asien-Pazifik, Europa + Südafrika, Lateinamerika oder Nordamerika
- Biopsieklasse: Klasse V oder andere
- MMF-Einnahme: ja oder nein
- Maximale MMF-Dosis: ≤ 2 g oder > 2 g

Subgruppen der Belimumab-Studie

In der Studie BLISS-LN wurden folgende Subgruppen präspezifiziert:

- Herkunft: Afrikanisch, Nicht-Afrikanisch
- Basistherapie: Cyclophosphamid/Azathioprin, MMF
- Region: Asien, Europa, USA/Kanada, Amerikas (ausgenommen USA/Kanada)
- Biopsieklasse: Klasse III oder IV, Klasse III/V oder Klasse IV/V, Klasse V
- Baseline C3/C4 Level: C3 oder C4 niedrig, C3 oder C4 nicht niedrig

- Baseline anti-dsDNA: Positiv (≥ 30 IU/ml), Negativ (< 30 IU/ml)

Behandlung der Voclosporin-Studien

Interventionsgruppe

Die Patienten erhielten in der AURA-LV entweder 23,7 mg (3 Weichkapseln à 7,9 mg) BID oder 39,5 mg (5 Kapseln à 7,9 mg) BID Voclosporin. Für das vorliegende Dossier wurde allerdings nur die Interventionsgruppe berücksichtigt, in der die Patienten 23,7 mg BID erhalten haben. Diese Dosierung wurde ebenfalls in den Studien AURORA-1 und AURORA-2 verwendet. Dabei wurde die Dosierung, übereinstimmend mit der Fachinformation [1], nach der folgenden Tabelle (siehe Tabelle 4-49) angepasst.

Tabelle 4-49: Empfohlene Dosisverringering je nach Reduktion der eGFR

Bestätigte eGFR-Verringerung gegenüber Ausgangswert ¹	Empfehlung
Verringerung um ≥ 30 %	Anwendung von Voclosporin beenden. Wenn die eGFR sich erholt hat, Behandlung mit zweimal täglich 7,9 mg (1 Kapsel) wieder aufnehmen und je nach Verträglichkeit auf Grundlage der Nierenfunktion erhöhen.
Verringerung zwischen > 20 % und < 30 %	Verringerung der Dosis von Voclosporin um zweimal täglich 7,9 mg (1 Kapsel). Erneute Messung innerhalb von zwei Wochen. Hat die eGFR-Verringerung sich nicht erholt, Dosis um weitere zweimal täglich 7,9 mg (1 Kapsel) verringern.
Verringerung um ≤ 20 %	Derzeitige Dosis beibehalten und Werte überwachen.
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)	
1: Bleibt die eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m ² , ist keine Maßnahme erforderlich.	

In der Studie AURORA-2 konnte zudem die Voclosporin-Dosis nach einem Jahr (also insgesamt zwei Behandlungsjahren) angepasst werden und bei einem guten Ansprechen des Patienten (gemessen anhand des UPCR) auf 15,8 mg (2 Weichkapseln) BID reduziert werden.

Ergänzend erhielten die Patienten eine immunsuppressive Basistherapie mit MMF und Prednison, um eine Multi-Target-Therapie zu erreichen.

Kontrollgruppe

Die Patienten erhielten in der AURA-LV analog zur Interventionsgruppe 3 Weichkapseln BID oder 5 Weichkapseln BID des Placebos. Für die weiteren Betrachtungen wurden die beiden Gruppen zusammengefasst. In den Studien AURORA-1 und AURORA-2 erhielten die Patienten analog zum Behandlungsarm 3 Weichkapseln mit Placebo.

Zum Placebo erhielten die Patienten analog zum Behandlungsarm eine immunsuppressive Basistherapie mit MMF und Prednison.

Einsatz der immunsuppressiven Basistherapie

Voclosporin wird im Sinne einer Multi-Target-Therapie in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie eingesetzt. Diese Basistherapie bestand in den Studien AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 aus MMF und Glucocorticoiden.

Die Dosierungen der immunsuppressiven Basistherapie im Behandlungs- und Kontrollarm konnten patientenindividuell angepasst werden. Die Zieldosis für MMF war in allen drei Studien 2 g/Tag, diese sollte ggf. bei abweichender Vortherapie einschleichend erreicht werden. Der Prüfarzt konnte zudem aufgrund von Sicherheitsbedenken, wie gastrointestinalen Beschwerden, die MMF-Dosis auf bis zu 1 g/Tag (0,5 g BID) verringern. Ebenfalls war es für den Prüfarzt möglich die Dosierung auf 3 g/Tag zu erhöhen. In beiden Fällen musste die Dosisänderung mit dem medizinischen Monitor abgesprochen werden.

Die Glucocorticoide sollten nach dem folgenden Schema (siehe Tabelle 4-50) eingesetzt werden.

Tabelle 4-50: Dosierungsschema der Glucocorticoide in den Studien AURA-LV und AURORA-1

Zeitraum	Glucocorticoid-Dosierung für Patienten (< 45 kg Körpergewicht)	Glucocorticoid-Dosierung für Patienten (≥ 45 kg Körpergewicht)
Methylprednisolon i.v.		
Tage 1 – 2 ^a	0,25 g	0,5 g
Prednison p.o.		
Tage 3 – 13	20 mg	25 mg
Woche 2	15 mg	20 mg
Woche 4	10 mg	15 mg
Woche 6	10 mg	10 mg
Woche 8	5 mg	5 mg
Woche 12	5 mg	5 mg
Woche 16	2,5 mg	2,5 mg
a: Die ersten Tage bestanden aus einer Stoßtherapie mit Methylprednisolon i.v. mit Berücksichtigung der Vortherapie und der Verträglichkeit. i.v.: intravenös, p.o.: peroral		

Die initiale Stoßtherapie, die in den Studien AURA-LV und AURORA-1 angewendet wurde, erfolgte mit Methylprednisolon und konnte hinsichtlich der Dosis je nach Gewicht und Vortherapie vom Prüfarzt angepasst werden. Anschließend wurden die Patienten in den beiden Studien AURA-LV und AURORA-1 mit einer peroralen Prednison-Therapie behandelt. Wie die vorgegebenen Dosierungen erreicht werden, lag im Ermessen des Prüfarztes. Es bestand zusätzlich die Möglichkeit, dass Patienten, die nicht auf eine Therapie ansprachen (gemessen an einer UPCR-Reduktion) 4 Wochen lang keine Dosisreduktion oder eine Dosissteigerung auf die vorherige Dosis erhielten.

In der Studie AURORA-2 erhielten alle Patienten weiterhin eine immunsuppressive Basistherapie mit MMF und ggf. Prednison. Die Patienten sollten mit der gleichen Dosis wie am Ende der Studie AURORA-1 beginnen. Wenn es klinisch indiziert war, durften die Patienten die oralen Glucocorticoide vollständig absetzen. Sollte der Prüfarzt die Dosis der oralen Glucocorticoide bei einem Patienten erhöhen wollen, musste dies mit dem medizinischen Monitor besprochen werden.

Behandlung der Belimumab-Studie

Interventionsgruppe

Patienten der Interventionsgruppe in der Studie BLISS-LN erhielten 10 mg/kg Belimumab i.v. an den Tagen 0, 14, 28 und danach alle 28 Tage, bis 100 Wochen Behandlungszeit erreicht wurden.

Kontrollgruppe

Die Patienten der Kontrollgruppe wurden mit einem Placebo behandelt, welches analog zu Belimumab in der Interventionsgruppe appliziert wurde. Die Kontrollgruppe wurde ebenfalls mit einer immunsuppressiven Basistherapie behandelt.

Einsatz der immunsuppressiven Basistherapie

Ergänzend zu der Behandlung mit Belimumab (oder der analogen Kontrolle) erhielten alle Patienten eine immunsuppressive Basistherapie in Form von:

- MMF 0,5 g BID für die erste Woche, anschließend 1 g BID für die zweite Woche und 1,5 g BID für die dritte und nachfolgenden Wochen, in Kombination mit Glucocorticoiden oder
- Cyclophosphamid (500 mg, i.v. alle zwei Wochen für 6 Infusionen) und anschließend Azathioprin (2 mg/kg/Tag) in Kombination mit Glucocorticoiden.

Die Glucocorticoide sollten nach dem folgenden Schema (siehe Tabelle 4-51) eingesetzt werden.

Tabelle 4-51: Dosierungsschema der Glucocorticoide in der Studie BLISS-LN

Zeitraum	Glucocorticoid-Dosierung für Patienten
Methylprednisolon i.v.	
Woche 0 ^a	500 mg – 1000 mg
Prednison p.o.	
Woche 0	60 mg
Woche 2	50 mg
Woche 3	45 mg
Woche 4	40 mg
Woche 5	35 mg

Zeitraum	Glucocorticoid-Dosierung für Patienten
Woche 6	30 mg
Woche 7	25 mg
Woche 8	20 mg
Woche 9	17,5 mg
Woche 10	15 mg
Woche 11	12,5 mg
Woche 12	10 mg

a: Die Therapie konnte mit 0 – 3 Stoßtherapien Methylprednisolon beginnen.
i.v.: intravenös, p.o.: peroral

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der Voclosporin-Studien

In den drei Studien AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 wurden etwa ein Drittel (AURA-LV [31,7 %], AURORA-1 [27,1 %] und AURORA-2 [31,9 %]) der Patienten in Europa behandelt (siehe Tabelle 4-47). Zudem wurde mit Hilfe klarer Therapieempfehlungen und -anpassungen an die Schwere der Erkrankung die bestmögliche Vergleichbarkeit zwischen den Behandlungszentren gewährleistet.

Es ist daher von einer vollständigen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der Belimumab-Studie

In der Studie BLISS-LN wurden etwa ein Drittel (36,3 %) der Patienten in Europa (19,3 %) und USA/Kanada (17,0 %) behandelt. Es ist davon auszugehen, dass die Behandlungsstandards in den genannten Regionen vergleichbar und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-52: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
AURA-LV	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig
AURORA-1	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig
AURORA-2	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig
BLISS-LN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei allen drei Studien AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 handelt es sich um groß angelegte, prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, parallele, internationale, multizentrische Vergleichsstudien. Die Behandlungsdauer betrug über den Verlauf der AURORA-1 und AURORA-2 insgesamt 3 Jahre.

Die Randomisierung der AURORA-2 wurde aus der AURORA-1 übernommen. In der AURORA-1 wurde jeder Patient Verhältnis 1:1 mit Hilfe des IWRS (Interaktives Web-Response-Systems) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte zentral stratifiziert nach Biopsieklasse (Klasse V; andere) und nach der MMF-Einnahme beim Screening (ja; nein). In der AURA-LV wurde der hochdosierte Behandlungsarm (39,5 mg), der im vorliegenden Dossier relevante, niedrigdosierte Behandlungsarm (23,7 mg) und die entsprechenden Kontrollarme, nach dem Verhältnis 2:2:1:1 mithilfe des IWRS randomisiert. Die Stratifizierung erfolgte ebenfalls nach Biopsieklasse (Klasse V; andere) und nach der MMF-Einnahme beim Screening (ja; nein).

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden, wie die Voclosporin-Gruppen behandelt. Voclosporin- und Placebokapseln waren in Geschmack, Geruch und Aussehen identisch.

Die Berichterstattung erfolgt ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen endpunktübergreifenden Aspekte vor, die für ein hohes Verzerrungspotenzial sprechen. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studien AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 insgesamt als niedrig bewertet.

Die Studie BLISS-LN ist eine prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, parallele, internationale, multizentrische Vergleichsstudie. Die Behandlungsdauer betrug

2 Jahre. Die Patienten wurden an Tag 1 mittels des IWRS im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme Belimumab- und den Placebo-Behandlungsarm randomisiert. Es wurde nach der Herkunft (Afrikanisch und Nicht-Afrikanisch) sowie der Induktionstherapie (hochdosierte Glucocorticoide plus Cyclophosphamid-Azathioprin und hochdosierte Glucocorticoide plus MMF) stratifiziert. Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Da allerdings lediglich veröffentlichte aggregierte Daten über die Studie und weder ein Studienprotokoll noch ein Studienbericht vorlagen, wird von einer hohen Verzerrung auf Studienebene ausgegangen.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkte	Studien			
	AURA-LV	AURORA-1	AURORA-2	BLISS-LN
Mortalität				
Gesamtmortalität	nein	nein	ja	ja
Morbidität				
Renal Response	ja ^a	ja	ja	ja ^b
UPCR ≤ 0,5 mg/mg	ja	ja	ja	ja
Reduktion der eGFR um mindestens 30 % bzw. 40 %	ja	ja	ja	ja
Renaler Flare	nein	nein	ja	ja
Erreichen einer Prednison-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag	nein	nein	ja	ja
Sicherheit				
Jegliche UE	nein	nein	ja	ja
Schwere UE	nein	nein	ja	ja
SUE	nein	nein	ja	ja
Therapieabbrüche aufgrund von UE	nein	nein	ja	ja
UE nach SOC und PT	nein	nein	ja	ja
UPCR: Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (urine protein creatinine ratio), eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate), UE: Unerwünschte Ereignis, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, SOC: System Organ Class, PT: Preferred Term				

Endpunkte	Studien			
	AURA-LV	AURORA-1	AURORA-2	BLISS-LN
a: Die Renal Response wurde in der AURA-LV als Complete Remission operationalisiert.				
b: Die Renal Response wurde in der BLISS-LN als Primary Efficacy Renal Response operationalisiert.				

4.3.2.1.3.1 Endpunkte

4.3.2.1.3.1.1 Mortalität

4.3.2.1.3.1.1.1 Gesamtmortalität – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-54: Überblick über die verglichenen Studien bei dem Endpunkt „Gesamtmortalität“

Anzahl der Studien	Studie	Voclosporin + immunsuppressive Basistherapie	Belimumab + immunsuppressive Basistherapie	Placebo + immunsuppressive Basistherapie
1	AURORA-2	•		•
1	BLISS-LN		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Voclosporin ↔ Placebo ↔ Belimumab

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
AURORA-2	Die Mortalität wurde in AURORA-2 als Todesfälle im Rahmen der Erfassung von UE untersucht. Die Untersuchung erfolgte kontinuierlich von dem Zeitpunkt der Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach der letzten Visite bzw. 30 Tage nach der letzten Einnahme des Studienmedikamentes (der längere Zeitraum). Es wurde dabei die Safety Population analysiert.
BLISS-LN	Die Mortalität wurde in der Studie BLISS-LN als Todesfälle im Rahmen der Erfassung von UE erhoben. Dabei wurde der Zeitraum von der ersten Injektion bis 28 Tage nach der ersten verpassten oder letzten Injektion in der Safety Population betrachtet.
UE: Unerwünschte Ereignisse	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AURORA-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BLISS-LN	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei AURORA-2 und BLISS-LN um Doppelblindstudien. Die Analysen basierten auf der ITT-Population (AURORA-2) und der mITT-Population (BLISS-LN) und folgten somit dem ITT-Prinzip. Das Ereignis „Tod“ des Endpunktes „Gesamtmortalität“ ist objektiv feststellbar und wird weder von den Ergebnissen noch sonstigen Aspekten beeinflusst. Zudem ist davon auszugehen, dass eine vollständige Berichterstattung im Endpunkt „Gesamtmortalität“ sichergestellt ist.

Daher kann das Verzerrungspotential in beiden Studien, trotz hoher Verzerrung auf Studienebene in der BLISS-LN, auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Gesamtmortalität“ aus RCT für indirekte Vergleiche

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab+ immun-suppressive Basistherapie	Placebo+ immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
Gesamtmortalität					
N	116	100	223	223	
n (%)	0 (0,0)	3 (3,0)	6 (2,7)	5 (2,2)	
RR [95-%-KI]	0,13 [0,02; 0,95]		0,50 [0,05; 5,47]		0,10 [0,01; 1,09]
p-Wert	0,044		> 0,999		0,058
OR [95-%-KI]	0,13 [0,01; 1,15]		0,50 [0,04; 5,53]		0,10 [0,01; 1,29]
p-Wert	0,088		> 0,999		0,078
RD [95-%-KI]	-0,03 [0,3; 0,24]		- 0,004 [-0,02; 0,01]		-0,03 [-0,31; 0,24]
p-Wert	0,830		> 0,999		0,805
n = Todesfälle					
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference					
Model: logit(Verhältnis) = Behandlung + MMF-Vorbehandlung + Biopsie-Klasse + Region + UPCR-Baseline					

In der AURORA-2 verstarben während einer Behandlungszeit von insgesamt 3 Jahren 4 Patienten in der Placebo-Gruppe und kein Patient, der mit Voclosporin behandelt wurde. Daher zeigte sich ein signifikanter Vorteil (Signifikanzniveau 5 %) in den Todesfällen bei der Behandlung von Voclosporin gegenüber Placebo (RR [95-%-KI]: 0,13 [0,02; 0,95], p = 0,044). Bei einer Behandlung mit Belimumab verstarben 6 Patienten, in der Placebo-Gruppe der BLISS-LN verstarben 5 Patienten. Es liegt aber kein statistisch signifikanter Nachteil vor (RR [95-%-KI]: 0,50 [0,05; 5,47], p > 0,999).

Der Vorteil von Voclosporin gegenüber der immunsuppressiven Basistherapie bestätigt sich aber nicht im indirekten Vergleich von Voclosporin gegenüber Belimumab (RR [95-%-KI]: 0,10 [0,01; 1,09], p = 0,058).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analyse (AURORA-1 und AURA-LV)

Nicht zutreffend, da ein indirekter Vergleich mit einem Jahr Behandlungszeit der AURORA-1 und AURA-LV nicht sachgerecht ist.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesigns und den Patientencharakteristika (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) sind die Ergebnisse der Studien AURORA-1 und AURA-LV vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.1.2 Morbidität

4.3.2.1.3.1.2.1 Renal Response – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-58: Überblick über die verglichenen Studien bei dem Endpunkt „Renal Response“

Anzahl der Studien	Studie	Voclosporin + immunsuppressive Basistherapie	Belimumab + immunsuppressive Basistherapie	Placebo + immunsuppressive Basistherapie
1	AURORA-2 ^a	•		•
1	BLISS-LN		•	•

a: Es wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Neben einem weiteren Datenschnitt der AURORA-2 nach 2 Jahren, wurde ebenfalls eine Meta-Analyse nach einem Behandlungsjahr mit den Studien AURA-LV und AURORA-1 herangezogen.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Voclosporin ↔ Placebo ↔ Belimumab

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Renal Response“

Studie	Operationalisierung
AURORA-2	<p>Die Renal Response ist ein zusammengesetzter Endpunkt aus den folgenden Parametern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine UPCR $\leq 0,5$ mg/mg und • keine eGFR < 60 ml/min/1,73m² oder keinen bestätigten Abfall von ≥ 20 % gegenüber der eGFR zu Baseline und • keine Anwendung einer Notfallmedikation und • keine Einnahme von mehr als 10 mg Prednison für ≥ 3 aufeinanderfolgende Tage oder für insgesamt ≥ 7 Tage in den Wochen 44 – 52, unmittelbar vor der Beurteilung der Renal Response. <p>In der AURORA-2 wurde der Endpunkt Renal Response in den Monaten 12, 18, 24, 30 und 36 für die ITT-Population erhoben. Im vorliegenden Dossier wird die Behandlungszeit über die gesamte Zeit von AURORA-1 und AURORA-2 betrachtet und die Ergebnisse nach 36 Monaten dargestellt. Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen für eine Behandlungsdauer von 24 und 12 Monaten durchgeführt.</p>
BLISS-LN	<p>Es handelt sich um einen zusammengesetzten Endpunkt aus den folgenden Parametern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine bestätigte UPCR $\leq 0,7$ mg/mg, • keine bestätigte eGFR < 60 ml/min/1,73m² oder keinen weiteren Abfall von ≥ 20 % unter dem Pre-Flare-Wert und • kein Treatment-Failure <p>Die PERR ist definiert durch ein Ansprechen bei der Visite in Woche 100, das durch eine erneute Messung während der Visite in Woche 104 bestätigt wird.</p>
UPCR: Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (urine protein creatinine ratio), eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate), PERR: Primary Efficacy Renal Response	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Renal Response“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AURORA-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BLISS-LN	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei AURORA-2 und BLISS-LN um Doppelblindstudien. Die Analysen basierten auf der ITT-Population (AURORA-2) und der mITT-Population (BLISS-LN) und folgten somit dem ITT-Prinzip. Der zusammengesetzte Endpunkt „Renal Response“ setzt sich aus objektiven Maßstäben zusammen und wird daher nicht von Ergebnissen oder sonstigen Aspekten verzerrt. Zudem handelte es sich um den primären Endpunkt in der BLISS-LN, sodass auch bei einer hohen Verzerrung auf Studienebene von einer vollumfänglichen Berichterstattung ausgegangen werden kann.

Daher kann das Verzerrungspotential auf Endpunktebene für die Renal Response in den Studien AURORA-2 und BLISS-LN als niedrig eingeschätzt werden. Die selbige Einschätzung gilt für die Studien AURA-LV und AURORA-1, welche für als Meta-Analyse für eine Sensitivitätsanalyse verwendet wurden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Renal Response“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Renal Response“ aus RCT für indirekte Vergleiche

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
Renal Response					
N	116	100	223	223	
n (%)	59 (50,9)	39 (39,0)	96 (43,1)	72 (32,3)	
RR [95%-KI]	1,37 [0,99; 1,91]		1,33 [1,05; 1,70]		1,03 [0,69; 1,55]
p-Wert	0,051		0,024		0,885
OR [95%-KI]	1,74 [1,00; 3,03]		1,59 [1,08; 2,33]		1,10 [0,56; 2,16]
p-Wert	0,051		0,024		0,788
RD [95%-KI]	0,13 [0,00; 0,27]		0,11 [0,02; 0,20]		0,03 [-0,13; 0,19]
p-Wert	0,051		0,024		0,742
Sensitivitätsanalyse (2 Jahre Behandlungszeit)					
N	116	100	223	223	
n (%)	65 (56,0)	43 (43,0)	96 (43,1)	72 (32,3)	
RR [95%-KI]	1,34 [1,01; 1,78]		1,33 [1,05 – 1,70]		1,00 [0,69; 1,46]
p-Wert	0,042		0,024		0,980
OR [95%-KI]	1,81 [1,04; 3,16]		1,59 [1,08 – 2,33]		1,14 [0,58; 2,25]
p-Wert	0,035		0,024		0,695
RD [95%-KI]	0,15 [0,01; 0,28]		0,11 [0,02 – 0,20]		0,04 [-0,12; 0,20]
p-Wert	0,032		0,024		0,627
n = Patienten, die eine Renal Response erreichten					

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference					
Model: logit(Verhältnis) = Behandlung + MMF-Vorbehandlung + Biopsie-Klasse + Region + UPCR-Baseline					

In der AURORA-2 erreichten 59 Patienten bei einer Behandlung mit Voclosporin und 39 Patienten mit einer Placebo-Behandlung eine Renal Response. Der Anteil der Patienten ist im Voclosporin-Studienarm größer als im Placebo-Studienarm (50,9 % vs. 39,0 %), statistisch signifikant ist der Unterschied aber nicht (RR [95%-KI]: 1,37 [0,99; 1,91], $p = 0,051$). In der BLISS-LN erreichten 96 Patienten bei einer Behandlung mit Belimumab und 72 Patienten mit einer Placebo-Behandlung eine Renal Response. Somit erreicht ein größerer Anteil an Patienten eine Renal Response mit Belimumab (43,1 %) im Vergleich zur Placebo-Behandlung (32,3 %), dies resultiert in einem statistisch signifikanten Vorteil von Belimumab (RR [95%-KI]: 1,33 [1,05; 1,70], $p = 0,024$). Im indirekten Vergleich zeigt Voclosporin keinen signifikanten Vorteil gegenüber Belimumab (RR [95%-KI]: 1,03 [0,69; 1,55], $p = 0,885$). Mit Voclosporin und Belimumab kann daher ein ähnliches Ansprechen hinsichtlich der Renal Response erreicht werden. Diese Ergebnisse werden bereits nach 2 Jahren Behandlungszeit mit Voclosporin erreicht. So weisen 65 Patienten mit einer Voclosporin-Behandlung und 43 Patienten mit einer Placebo-Behandlung eine Renal Response auf. Der Anteil der Patienten ist somit im Voclosporin-Studienarm größer als im Placebo-Behandlungsarm (56 % vs. 43,1 %), was in einem signifikanten Vorteil für Voclosporin resultiert (RR [95%-KI]: 1,34 [1,01; 1,78], $p = 0,042$). Dieser Vorteil liegt allerdings im Vergleich zu Belimumab nicht vor (RR [95%-KI]: 1,00 [0,69; 1,46], $p = 0,980$).

Die einzelnen Komponenten werden in den folgenden Dossierabschnitten detailliert dargestellt. Um eine bessere Vergleichbarkeit der einzelnen Komponenten zu gewährleisten werden dabei Endpunkte verwendet, welche für die Studie BLISS-LN veröffentlicht wurden und der Kategorie der Einzelkomponenten entsprechen (d. h. UPCR $\leq 0,5$ mg/mg, eGFR-Reduktion um mindestens 30 % bzw. 40 % und das Erreichen einer Glucocorticoid-Dosis von 7,5 mg/Tag bzw. 5 mg/Tag).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analyse (AURORA-1 und AURA-LV) einschließlich des indirekten Vergleichs zur Studie BLISS-LN

Die Ergebnisse für die Renal Response wurden auf der Grundlage einer Meta-Analyse der Studien AURORA-1 und AURA-LV zusammengefasst. Die Durchführung einer Meta-Analyse ist sachgerecht, da beide Studien ein identisches Studiendesign und eine identische Fragestellung aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Zunächst werden die Ergebnisse in Forest Plots dargestellt (siehe Abbildung 4-4 bis Abbildung 4-6), anschließend werden die Ergebnisse in einem indirekten Vergleich mit der Studie BLISS-LN dem monoklonalen Antikörper Belimumab gegenübergestellt (siehe Tabelle 4-62).

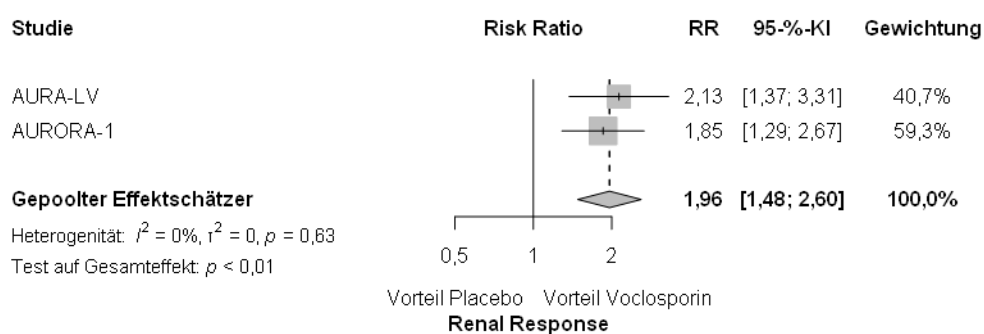


Abbildung 4-4: Risk Ratio für die Meta-Analyse für die Renal Response der Studien AURORA-1 und AURA-LV

RR: Risk Ratio, KI: Konfidenzintervall, I: Heterogenitätsmaß

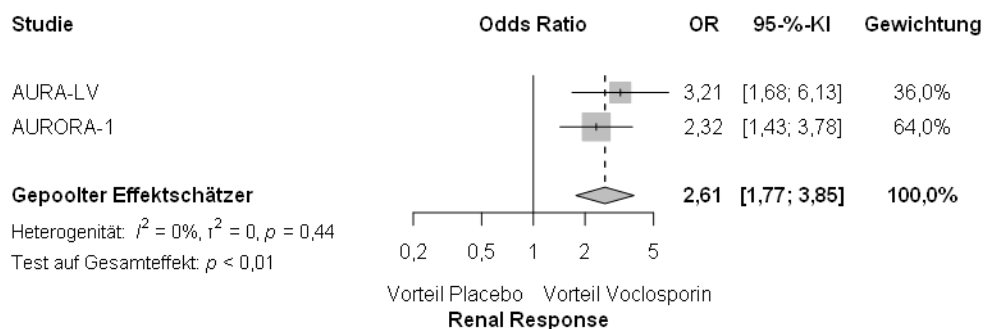


Abbildung 4-5: Odds Ratio für die Meta-Analyse für die Renal Response der Studien AURORA-1 und AURA-LV

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall, I: Heterogenitätsmaß

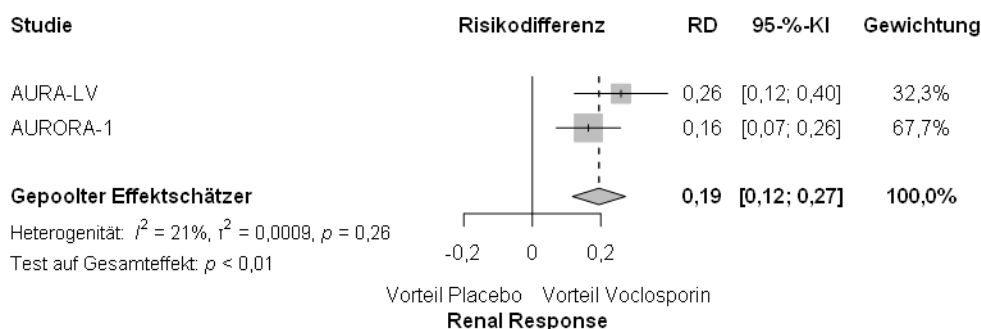


Abbildung 4-6: Risikodifferenz für die Meta-Analyse für die Renal Response der Studien AURORA-1 und AURA-LV

RD: Risk Difference, KI: Konfidenzintervall, I: Heterogenitätsmaß

Um die Heterogenität der Studienergebnisse beurteilen zu können, wurde ein Heterogenitätsmaß basierend auf Cochrans-Q-Test und ein entsprechender p-Wert berechnet. Beide Maße geben keinen Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität der Studien AURORA-1 und AURA-LV. Sodass eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse möglich ist.

Es zeigt sich ein deutlicher und signifikanter Vorteil in der AURA-LV (RR [95%-KI]: 2,13 [1,37; 3,31]) und in der AURORA-1 (RR [95%-KI]: 1,85 [1,29; 2,67]) sowie im gepoolten Effektschätzer (RR [95%-KI]: 1,96 [1,48; 2,69]) gegenüber Placebo (siehe Abbildung 4-4).

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Renal Response“ aus der Meta-Analyse im indirekten Vergleich zu der Studie BLISS-LN

	Meta-Analyse (AURORA-1 und AURA-LV)		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
Sensitivitätsanalyse (Meta-Analyse von AURORA-1 und AURA-LV)					
N	267	266	223	223	
n (%)	110 (41,2)	60 (22,6)	96 (43,1)	72 (32,3)	
RR [95%-KI]	1,96 [1,48; 2,60]		1,33 [1,05; 1,70]		1,47 [1,01; 2,13]
p-Wert	< 0,001		0,024		0,042
OR [95%-KI]	2,61 [1,77; 3,85]		1,59 [1,08; 2,33]		1,65 [0,95; 2,85]
p-Wert	< 0,001		0,024		0,075
RD [95%-KI]	0,19 [0,12; 0,27]		0,11 [0,02; 0,20]		0,09 [-0,03; 0,21]
p-Wert	< 0,001		0,024		0,150
Sensitivitätsanalyse (Vergleich mit der Renal Response nach einem Behandlungsjahr mit Belimumab)					
N	267	266	223	223	

	Meta-Analyse (AURORA-1 und AURA-LV)		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun- suppressive Basistherapie	Placebo + immun- suppressive Basistherapie	Belimumab + immun- suppressive Basistherapie	Placebo + immun- suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
n (%)	110 (41,2)	60 (22,6)	104 (46,6)	79 (35,4)	
RR [95%-KI]	1,96 [1,48; 2,60]		1,32 [1,05; 1,65]		1,49 [1,04; 2,14]
p-Wert	< 0,001		0,021		0,030
OR [95%-KI]	2,61 [1,77; 3,85]		1,59 [1,09; 2,33]		1,64 [0,95; 2,82]
p-Wert	< 0,001		0,021		0,075
RD [95%-KI]	0,19 [0,12; 0,27]		0,11 [0,02; 0,20]		0,08 [-0,04; 0,20]
p-Wert	< 0,001		0,021		0,176
n = Patienten, die eine Renal Response erreichten					
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference					
Model: logit(Verhältnis) = Behandlung + MMF-Vorbehandlung + Biopsie-Klasse + Region + UPCR-Baseline					

Voclosporin zeigt in den frühen Phasen der Behandlung einen signifikanten Vorteil gegenüber Belimumab. Wird die metaanalytische Zusammenfassung von AURORA-1 und AURA-LV (RR [95%-KI]: 1,96 [1,48; 2,60], $p < 0,001$) mit der BLISS-LN verglichen, liegt ein signifikanter Vorteil für Voclosporin gegenüber Belimumab vor (RR [95%-KI]: 1,47 [1,01; 2,13], $p = 0,042$). Dieser Vorteil nach nur einem Behandlungsjahr mit Voclosporin liegt sowohl im Vergleich zur gesamten Behandlungszeit von 2 Jahren mit Belimumab als auch nach einer äquivalenten Behandlungszeit von einem Jahr (RR [95%-KI]: 1,49 [1,04; 2,14], $p = 0,030$) vor. Dieser Vorteil stellt die Effektivität und schnelle Wirkung von Voclosporin deutlich heraus.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesigns noch aus den Patientencharakteristika (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) sind die Ergebnisse der Studien AURORA-1 und AURA-LV vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.1.2.2 UPCR $\leq 0,5$ mg/mg – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Anzahl der Studien	Studie	Voclosporin + immunsuppressive Basistherapie	Belimumab + immunsuppressive Basistherapie	Placebo + immunsuppressive Basistherapie
1	AURORA-2 ^a	•		•
1	BLISS-LN		•	•

a: Es wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Neben einem weiteren Datenschnitt der AURORA-2 nach 2 Jahren, wird ebenfalls eine Meta-Analyse mit den Studien AURA-LV und AURORA-1 herangezogen.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Voclosporin ↔ Placebo ↔ Belimumab

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Operationalisierung von „UPCR ≤ 0,5 mg/mg“

Studie	Operationalisierung
AURORA-2	Das UPCR wurde mithilfe einer Urin-Analyse des Morgenurins in Zentrallaboren mit validierten Standardmethoden bestimmt. Die Untersuchung der UPCR erfolgte bei Visiten alle 3 Monate.
BLISS-LN	Das UPCR wurde in der Studie BLISS-LN ebenfalls mithilfe von Standardmethoden bestimmt. Dabei wurden sowohl Spot-Urin als auch 24h-Sammelurin analysiert. Die UPCR-Werte wurden ab Woche 8 und anschließend in vierwöchigem Abstand bestimmt.

UPCR: Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (urine protein creatinine ratio)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „UPCR \leq 0,5 mg/mg“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AURORA-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BLISS-LN	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei AURORA-2 und BLISS-LN um Doppelblindstudien. Die Analysen basierten auf der ITT-Population (AURORA-2) und der mITT-Population (BLISS-LN) und folgten somit dem ITT-Prinzip. Als Teil der primären Endpunkte ist bei der Reduktion des UPCR von einer ergebnisunabhängigen und vollumfänglichen Berichterstattung auszugehen. Das UPCR ist ein objektiver Maßstab und wird nicht sonstigen Aspekten verzerrt.

Daher kann das Verzerrungspotential auf Endpunktebene für die Renal Response in den Studien AURORA-2 und BLISS-LN als niedrig eingeschätzt werden. Die selbige Einschätzung gilt für die Studien AURA-LV und AURORA-1, welche für als Meta-Analyse für eine Sensitivitätsanalyse verwendet wurden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „UPCR \leq 0,5 mg/mg“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „UPCR \leq 0,5 mg/mg“ aus RCT für indirekte Vergleiche

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
UPCR \leq 0,5 mg/mg					
N	116	100	223	223	
n (%)	63 (54,1)	43 (43,0)	88 (39,5)	64 (28,7)	
RR [95%-KI]	1,31 [0,97; 1,76]		1,38 [1,06; 1,79]		0,95 [0,64; 1,42]
p-Wert	0,071		0,021		0,803
OR [95%-KI]	1,66 [0,96; 2,88]		1,62 [1,09; 2,40]		1,02 [0,52; 2,02]
p-Wert	0,071		0,021		0,944
RD [95%-KI]	0,13 [-0,01; 0,26]		0,11 [0,02 0,20]		0,02 [-0,14; 0,18]
p-Wert	0,071		0,021		0,827

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
Sensitivitätsanalyse (2 Jahre Behandlungszeit)					
N	116	100	223	223	
n (%)	69 (59,5)	44 (44,0)	88 (39,5)	64 (28,7)	
RR [95%-KI]	1,37 [1,05; 1,78]		1,38 [1,06; 1,79]		0,99 [0,68; 1,44]
p-Wert	0,021		0,021		0,972
OR [95%-KI]	1,99 [1,14; 3,45]		1,62 [1,09; 2,40]		1,23 [0,62; 2,42]
p-Wert	0,015		0,021		0,557
RD [95%-KI]	0,17 [0,03; 0,3]		0,11 [0,02; 0,20]		0,06 [-0,10; 0,22]
p-Wert	0,014		0,021		0,456
n = Patienten, die eine UPCR < 0,5 mg/mg erreichten					
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference					
Modell: logit(Verhältnis) = Behandlung + MMF-Vorbehandlung + Biopsie-Klasse + Region + UPCR-Baseline					

In der AURORA-2 erreichten 63 Patienten bei einer Behandlung mit Voclosporin und 43 Patienten mit einer Placebo-Behandlung eine UPCR $\leq 0,5$ mg/mg. Der Anteil der Patienten ist im Voclosporin-Studienarm größer als im Placebo-Studienarm (54,1 % vs. 43 %), statistisch signifikant ist der Unterschied aber nicht (RR [95%-KI]: 1,31 [0,97; 1,76], $p = 0,071$). In der BLISS-LN erreichten 88 Patienten bei einer Behandlung mit Belimumab und 64 Patienten mit einer Placebo-Behandlung eine UPCR $\leq 0,5$ mg/mg. Der Anteil an Patienten mit einer UPCR $\leq 0,5$ mg/mg ist mit Belimumab (39,5 %) größer im Vergleich zur Placebo-Behandlung (28,7 %), dies resultiert in einem statistisch signifikanten Vorteil von Belimumab gegenüber Placebo (RR [95%-KI]: 1,38 [1,06; 1,79], $p = 0,021$). Im indirekten Vergleich zeigt Voclosporin keinen signifikanten Vorteil gegenüber Belimumab (RR [95%-KI]: 0,95 [0,64; 1,42], $p = 0,803$). Mit Voclosporin und Belimumab kann daher ein im ähnlichen Ausmaß eine UPCR $\leq 0,5$ mg/mg erreicht werden. Diese Ergebnisse werden bereits nach 2 Jahren Behandlungszeit mit Voclosporin erreicht. So weisen 69 Patienten mit einer Voclosporin-Behandlung und 44 Patienten mit einer Placebo-Behandlung eine Renal Response auf. Der Anteil der Patienten ist somit im Voclosporin-Studienarm größer als im Placebo-Behandlungsarm (59,5 % vs. 44,0 %), was in einem signifikanten Vorteil für Voclosporin (RR [95%-KI]: 1,37 [1,05; 1,78], $p = 0,021$) resultiert. Im indirekten Vergleich zeigt Voclosporin diesen signifikanten Vorteil gegenüber Belimumab nicht (RR [95%-KI]: 0,99 [0,68; 1,44], $p = 0,972$). Mit Voclosporin und Belimumab kann daher ein im ähnlichen Ausmaß eine UPCR $\leq 0,5$ mg/mg bereits nach 2 Jahren Behandlungszeit erreicht werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analyse (AURORA-1 und AURA-LV) einschließlich des indirekten Vergleichs zur Studie BLISS-LN

Die Ergebnisse für das Erreichen einer UPCR $\leq 0,5$ mg/mg wurden auf der Grundlage einer Meta-Analyse der Studien AURORA-1 und AURA-LV zusammengefasst. Die Durchführung einer Meta-Analyse ist sachgerecht, da beide Studien ein identisches Studiendesign und eine identische Fragestellung aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Zunächst werden die Ergebnisse in Forest Plots dargestellt (siehe Abbildung 4-7 bis Abbildung 4-9), anschließend werden die Ergebnisse in einem indirekten Vergleich mit der Studie BLISS-LN dem monoklonalen Antikörper Belimumab gegenübergestellt (siehe Tabelle 4-66).

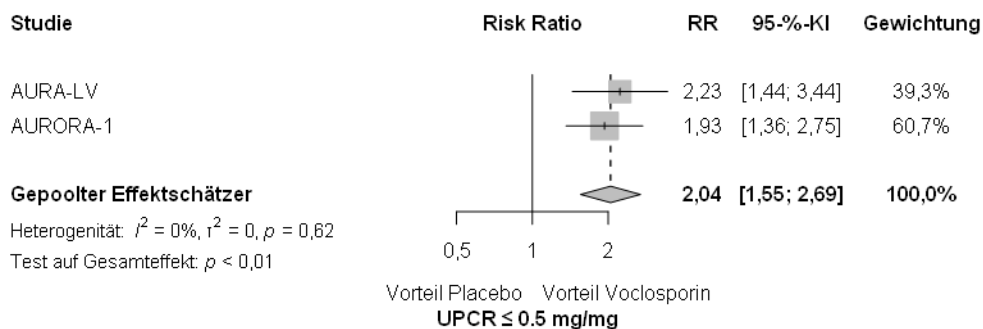


Abbildung 4-7: Risk Ratio für die Meta-Analyse für das Erreichen einer UPCR $\leq 0,5$ mg/mg in den Studien AURORA-1 und AURA-LV

RD: Risk Difference, KI: Konfidenzintervall, I: Heterogenitätsmaß

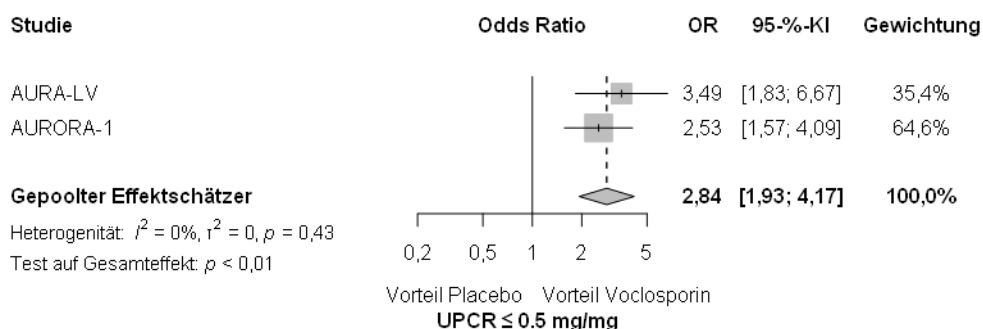


Abbildung 4-8: Odds Ratio für die Meta-Analyse für das Erreichen einer UPCR $\leq 0,5$ mg/mg in den Studien AURORA-1 und AURA-LV

RD: Risk Difference, KI: Konfidenzintervall, I: Heterogenitätsmaß

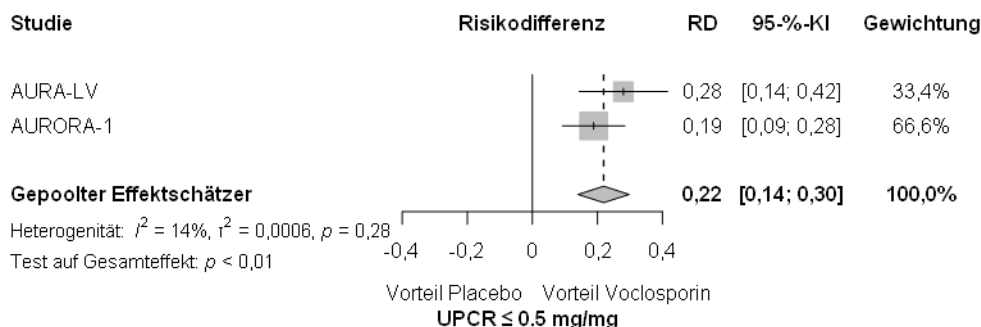


Abbildung 4-9: Risikodifferenz für die Meta-Analyse für das Erreichen einer UPCR ≤ 0,5 mg/mg in den Studien AURORA-1 und AURA-LV

RD: Risk Difference, KI: Konfidenzintervall, I: Heterogenitätsmaß

Um die Heterogenität der Studienergebnisse beurteilen zu können, wurden ein Heterogenitätsmaß basierend auf Cochrans-Q-Test und ein entsprechender p-Wert berechnet. Beide Maße geben keinen Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität der Studien AURORA-1 und AURA-LV. Sodass eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse möglich ist.

Es zeigt sich ein deutlicher Vorteil von Voclosporin gegenüber Placebo in der AURA-LV (RR [95%-KI]: 2,23 [1,44; 3,44]) und in der AURORA-1 (RR [95%-KI]: 1,93 [1,36; 2,75]) sowie im gepoolten Effektschätzer (RR [95%-KI]: 2,04 [1,55; 2,69]) (siehe Abbildung 4-7).

Tabelle 4-66: Ergebnisse für „UPCR ≤ 0,5 mg/mg“ aus der Meta-Analyse im indirekten Vergleich zu der Studie BLISS-LN

	Meta-Analyse (AURORA-1 und AURA-LV)		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	
Sensitivitätsanalyse (Meta-Analyse von AURORA-1 und AURA-LV)					
N	267	266	223	223	
n (%)	118 (44,2)	62 (22,3)	88 (39,5)	64 (28,7)	
RR [95%-KI]	2,04 [1,55; 2,69]		1,38 [1,06; 1,79]		1,49 [1,02; 2,17]
p-Wert	< 0,001		0,021		0,041
OR [95%-KI]	2,84 [1,93; 4,17]		1,62 [1,09; 2,40]		1,75 [1,01; 3,04]
p-Wert	< 0,001		0,021		0,047
RD [95%-KI]	0,22 [0,14; 0,30]		0,11 [0,02; 0,20]		0,17 [-0,01; 0,23]
p-Wert	< 0,001		0,021		0,064

n = Patienten, die eine UPCR < 0,5 mg/mg erreichten
 RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference

	Meta-Analyse (AURORA-1 und AURA-LV)		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun- suppressive Basistherapie	Placebo + immun- suppressive Basistherapie	Belimumab + immun- suppressive Basistherapie	Placebo + immun- suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
Modell: logit(Verhältnis) = Behandlung + MMF-Vorbehandlung + Biopsie-Klasse + Region + UPCR-Baseline					

Voclosporin zeigt in den frühen Phasen der Behandlung einen signifikanten Vorteil gegenüber Belimumab. Wird die metaanalytische Zusammenfassung von AURORA-1 und AURA-LV (RR [95%-KI] 2,04 [1,55; 2,69], $p < 0,001$) mit der BLISS-LN verglichen, liegt ein signifikanter Vorteil für Voclosporin gegenüber Belimumab vor (RR [95%-KI]: 1,49 [1,02; 2,17], $p = 0,041$). Dieser Vorteil nach nur einem Behandlungsjahr im Vergleich zur gesamten Behandlungszeit mit Belimumab stellt die schnelle Wirkung von Voclosporin deutlich heraus.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesign und den Patientencharakteristika (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) sind die Ergebnisse der Studien AURORA-1 und AURA-LV vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.1.2.3 Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-67: Überblick über die verglichenen Studien bei dem Endpunkt „Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation“

Anzahl der Studien	Studie	Voclosporin + immunsuppressive Basistherapie	Belimumab + immunsuppressive Basistherapie	Placebo + immunsuppressive Basistherapie
1	AURORA-2	•		•
1	BLISS-LN		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Voclosporin ↔ Placebo ↔ Belimumab

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Operationalisierung von „Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation“

Studie	Operationalisierung
AURORA-2	<p>Die Patienten, die in der Studie eine Notfallmedikation aufgrund einer Verschlechterung der Erkrankung benötigten galten als Non-Responder. In AURORA-2 galten die folgenden Medikamente als Notfallmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamide • Rituximab • Abatacept • Azathioprine • Eculizumab • Methotrexate • Tacrolimus
BLISS-LN	<p>Die Patienten, die im Protokoll unzulässige Medikamente oder die im Protokoll angegebene Dosis nicht eingenommen haben, wurden in der BLISS-LN als „Treatment-Failure“ bezeichnet. Folgende Medikamente galten als unzulässig:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neue Immunsuppressiva (außer im Rahmen des Induktions- und Erhaltungsschemas). • Verwendung von Glucocorticoiden außerhalb der vorgeschriebenen Dosierungen. • Andere Prüfpräparate (Biologika oder andere). Als Prüfpräparat gilt jedes Arzneimittel, das in dem Land, in dem es verwendet wird, nicht zum Verkauf zugelassen ist. • Anti-TNF (Tumornekrosefaktor)-Therapeutika (z. B. Adalimumab, Etanercept, Infliximab). • Andere Biologika (z. B. Rituximab, Abatacept, Anakinra). • Immunglobuline. • Plasmapherese.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AURORA-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch
BLISS-LN	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei AURORA-2 und BLISS-LN um Doppelblindstudien. Die Analysen basierten auf der ITT-Population (AURORA-2) und der mITT-Population (BLISS-LN) und folgten somit dem ITT-Prinzip. Als Teil der primären Endpunkte wird die Notwendigkeit einer Notfallmedikation ergebnisunabhängig berichtet. Die Entscheidung der Gabe einer Notfallmedikation liegt allerdings bei dem Prüfarzt, der Endpunkt wird daher aufgrund der teilweise subjektiven Entscheidung verzerrt.

Das Verzerrungspotenzial wird somit als hoch eingeschätzt. Die selbige Einschätzung gilt für die Studien AURA-LV und AURORA-1, welche für als Meta-Analyse für eine Sensitivitätsanalyse verwendet wurden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation“ aus RCT für indirekte Vergleiche

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	
Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation					
N	116	100	223	223	
n (%)	105 (90,5)	86 (86,0)	185 (83,0)	166 (74,4)	
RR [95%-KI]	1,06 [0,97; 1,16]		1,11 [1,01; 1,23]		0,95 [0,83; 1,08]
p-Wert	0,209		0,037		0,444
OR [95%-KI]	1,85 [0,77; 4,46]		1,67 [1,05; 2,65]		1,11 [0,41; 2,99]

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
p-Wert	0,172		0,037		0,843
RD [95%-KI]	0,05 [-0,03; 0,13]		0,09 [0,01; 0,16]		-0,03 [-0,14; 0,08]
p-Wert	0,200		0,037		0,546
n = Patienten, die keine Notfallmedikation benötigten					
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference					
Model: logit(Verhältnis) = Behandlung + MMF-Vorbehandlung + Biopsie-Klasse + Region + UPCR-Baseline					

In der AURORA-2 benötigten 105 Patienten bei einer Behandlung mit Voclosporin und 86 Patienten mit einer Placebo-Behandlung keine Notfallmedikation.

Der Anteil der Patienten ist im Voclosporin-Studienarm größer als im Placebo-Studienarm (90,5 % vs. 86,0 %), statistisch signifikant ist der Unterschied aber nicht (RR [95%-KI]: 1,06 [0,97; 1,16], p = 0,209). In der BLISS-LN wurden alle Patienten, die eine Notfallmedikation benötigten als „Treatment Failure“ operationalisiert. Es benötigten 185 Patienten bei einer Behandlung mit Belimumab und 166 Patienten mit einer Placebo-Behandlung keine Notfallmedikation und wurden nicht als „Treatment Failure“ gewertet. Somit benötigt ein größerer Anteil an Patienten keine Notfallmedikation mit Belimumab (83 %) im Vergleich zur Placebo-Behandlung (74,4 %) keine Notfallmedikation, was einem signifikanten Vorteil entspricht (RR [95%-KI]: 1,11 [1,01; 1,23], p = 0,037). Im indirekten Vergleich zeigt Voclosporin keinen signifikanten Vorteil gegenüber Belimumab (RR [95%-KI]: 0,95 [0,83; 1,08], p = 0,444). Die Notwendigkeit einer Gabe von Notfallmedikationen während der Behandlung ist sowohl für Voclosporin als auch für Belimumab ähnlich gering.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analyse (AURORA-1 und AURA-LV) einschließlich des indirekten Vergleichs zur Studie BLISS-LN

Die Ergebnisse für die Notwendigkeit einer Notfallmedikation wurden auf der Grundlage einer Meta-Analyse der Studien AURORA-1 und AURA-LV zusammengefasst. Die Durchführung einer Meta-Analyse ist sachgerecht, da beide Studien ein identisches Studiendesign und eine identische Fragestellung aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Zunächst werden die Ergebnisse in Forest Plots dargestellt (siehe Abbildung 4-10 bis Abbildung 4-12), anschließend werden die Ergebnisse in einem indirekten Vergleich mit der Studie BLISS-LN dem monoklonalen Antikörper Belimumab gegenübergestellt (siehe Tabelle 4-71).

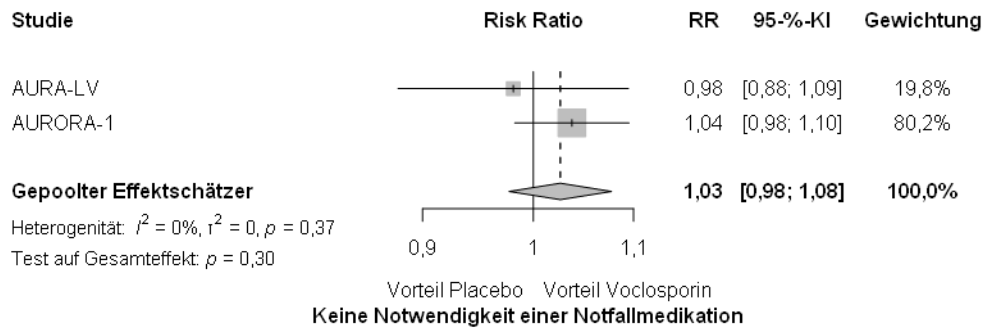


Abbildung 4-10: Risk Ratio für die Meta-Analyse für die Notwendigkeit einer Notfallmedikation in den Studien AURORA-1 und AURA-LV

RD: Risk Difference, KI: Konfidenzintervall, I: Heterogenitätsmaß

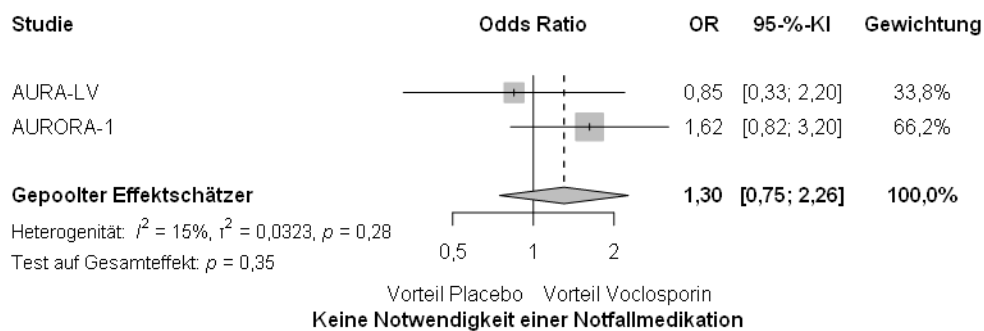


Abbildung 4-11: Odds Ratio für die Meta-Analyse für die Notwendigkeit einer Notfallmedikation in den Studien AURORA-1 und AURA-LV

RD: Risk Difference, KI: Konfidenzintervall, I: Heterogenitätsmaß

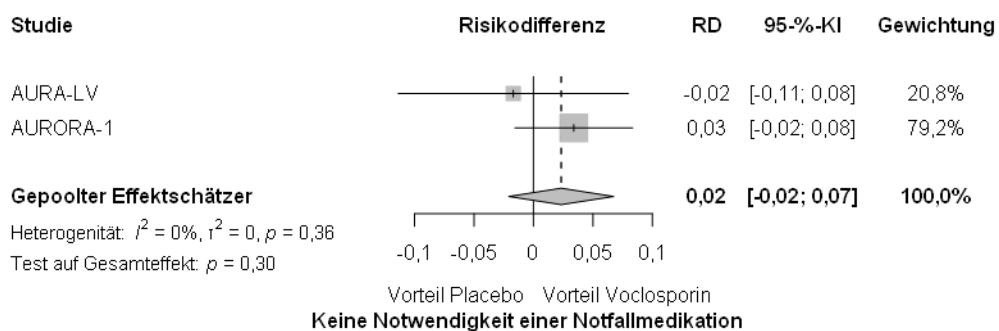


Abbildung 4-12: Risikodifferenz für die Meta-Analyse für die Notwendigkeit einer Notfallmedikation in den Studien AURORA-1 und AURA-LV

RD: Risk Difference, KI: Konfidenzintervall, I: Heterogenitätsmaß

Um die Heterogenität der Studienergebnisse beurteilen zu können, wurde ein Heterogenitätsmaß basierend auf Cochran-Q-Test und ein entsprechender p-Wert berechnet. Beide Maße geben keinen Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität der Studien AURORA-1 und AURA-LV. Sodass eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse möglich ist.

Es zeigt sich kein Vorteil für Voclosporin in der AURA-LV (RR [95%-KI]: 0,98 [0,88; 1,09]) und in der AURORA-1 (RR [95%-KI]: 1,04 [0,98; 1,10]) sowie im gepoolten Effektschätzer (RR [95%-KI]: 1,03 [0,98; 1,08]) (siehe Abbildung 4-10).

Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Notwendigkeit einer Notfallmedikation“ aus der Meta-Analyse im indirekten Vergleich zu der Studie BLISS-LN

	Meta-Analyse (AURORA-1 und AURA-LV)		BLISS-LN		Indirekter Vergleich Voclosporin gegen Belimumab
	Voclosporin + immun- suppressiv Basistherapie	Placebo + immun- suppressiv Basistherapie	Belimumab + immun- suppressiv Basistherapie	Placebo + immun- suppressiv Basistherapie	
Sensitivitätsanalyse (von AURORA-1 und AURA-LV)					
N	267	266	223	223	
n (%)	240 (89,9)	233 (87,6)	185 (83,0)	166 (74,4)	
RR [95%- KI] p-Wert	1,03 [0,98; 1,08] 0,303		1,11 [1,01; 1,23] 0,037		0,92 [0,83; 1,03] 0,136
OR [95%- KI] p-Wert	1,30 [0,75; 2,26] 0,350		1,67 [1,05; 2,65] 0,037		0,78 [0,38; 1,60] 0,496
RD [95%- KI] p-Wert	0,02 [-0,02; 0,07] 0,301		0,09 [0,01; 0,16] 0,037		-0,06 [-0,15; 0,03] 0,166
n = Patienten, die keine Notfallmedikation benötigten RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference Modell: logit(Verhältnis) = Behandlung + MMF-Vorbehandlung + Biopsie-Klasse + Region + UPCR-Baseline					

Wird die metaanalytische Zusammenfassung von AURORA-1 und AURA-LV (RR [95%-KI] 1,03 [0,98; 1,08], p = 0,303) mit der BLISS-LN verglichen, liegt kein signifikanter Vorteil für Voclosporin vor (RR [95%-KI]: 0,92 [0,83; 1,03], p = 0,136). Die Notwendigkeit einer Gabe von Notfallmedikationen während der Behandlung ist sowohl für Voclosporin als auch für Belimumab ähnlich gering.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesign und den Patientencharakteristika (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) sind die Ergebnisse der Studien AURORA-1 und AURA-LV vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.1.2.4 Reduktion der eGFR um mindestens 30 % – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-72: Überblick über die verglichenen Studien bei dem Endpunkt „Reduktion der eGFR um mindestens 30 %“

Anzahl der Studien	Studie	Voclosporin + immunsuppressive Basistherapie	Belimumab + immunsuppressive Basistherapie	Placebo + immunsuppressive Basistherapie
1	AURORA-2 ^a	•		•
1	BLISS-LN		•	•

a: Es wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Neben einem weiteren Datenschnitt der AURORA-2 nach 2 Jahren, wurde ebenfalls eine Meta-Analyse nach einem Behandlungsjahr mit den Studien AURA-LV und AURORA-1 herangezogen.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Voclosporin ↔ Placebo ↔ Belimumab

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Operationalisierung von „Reduktion der eGFR um mindestens 30 %“

Studie	Operationalisierung
AURORA-2	Zunächst wurde der Serumkreatinin-Wert mit validierten Standardmethoden aus einer Blutuntersuchung ermittelt. Die eGFR wurde anschließend über die CKD-EPI-Formel berechnet. Aufgrund der inhärenten Ungenauigkeit bei höheren eGFR-Werten mit dieser Bestimmungsmethode wurden Werte über 90 ml/min/1,73m ² auf eine korrigierte eGFR von 90 ml/min/1,73m ² gerundet. Die Patienten wurden dabei von Baseline der AURORA-1 bis zum Ende der Behandlung in der AURORA-2 über 3 Jahre Behandlungszeit betrachtet. Dabei wurde die eGFR bei jeder Visite erhoben. Eine eGFR-Reduktion wurde definiert als eine 30%-Reduktion der eGFR ausgehend von der Baseline bei den letzten zwei eGFR-Messung während der Zeit der Behandlung.
BLISS-LN	Die eGFR wurde mittels der MDRD-Formel anhand des Serumkreatinin-Wertes bestimmt. Eine eGFR-Reduktion wurde definiert als eine 30%-Reduktion der eGFR ausgehend von der Baseline bei den letzten zwei eGFR-Messung während der Zeit der Behandlung.
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate), CKD-EPI: Chronic-Kidney-Disease-Epidemiology-Collaboration, MDRD: Modification-of-Diet-in-Renal-Disease	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Reduktion der eGFR um mindestens 30 %“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AURORA-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BLISS-LN	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei AURORA-2 und BLISS-LN um Doppelblindstudien. Die Analysen basierten auf der ITT-Population (AURORA-2) und der mITT-Population (BLISS-LN) und folgten somit dem ITT-Prinzip. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrenden Aspekte. Allerdings ist keine vollständige Berichterstattung in der BLISS-LN zu gewährleisten, sodass das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt wird. In der AURORA-2 ist dagegen von einem geringen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auszugehen. Die selbige Einschätzung gilt für die Studien AURA-LV und AURORA-1, welche für als Meta-Analyse für eine Sensitivitätsanalyse verwendet wurden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der eGFR um mindestens 30 %“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Reduktion der eGFR um mindestens 30 %“ aus RCT für indirekte Vergleiche

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
Reduktion der eGFR um mindestens 30 %					
N	116	100	223	223	
n (%)	17 (14,7)	12 (12,0)	19 (8,5)	38 (17,0)	

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
RR [95%-KI]	1,20 [0,57; 2,50]		0,50 [0,30; 0,84]		2,77 [0,82; 9,38]
p-Wert	0,633		0,010		0,102
OR [95%-KI]	1,22 [0,54; 2,75]		0,45 [0,25; 0,81]		3,00 [0,83; 10,77]
p-Wert	0,632		0,010		0,093
RD [95%-KI]	0,02 [-0,05; 0,08]		-0,09 [-0,15; -0,02]		0,07 [0,01; 0,14]
p-Wert	0,631		0,010		0,031
Sensitivitätsanalyse (2 Jahre Behandlungszeit)					
N	116	100	223	223	
n (%)	13 (11,2)	10 (10,0)	19 (8,5)	38 (17,0)	
RR [95%-KI]	1,11 [0,50; 2,50]		0,50 [0,30; 0,84]		1,83 [0,51; 6,59]
p-Wert	0,793		0,010		0,355
OR [95%-KI]	1,13 [0,47; 2,71]		0,45 [0,25; 0,81]		1,96 [0,49; 7,81]
p-Wert	0,793		0,010		0,342
RD [95%-KI]	0,01 [-0,06; 0,08]		-0,09 [-0,15; -0,02]		0,06 [-0,10; 0,22]
p-Wert	0,792		0,010		0,459
n = Patienten, dessen eGFR sich um 30 % reduzierte					
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference					
Modell: logit(Verhältnis) = Behandlung + MMF-Vorbehandlung + Biopsie-Klasse + Region + UPCR-Baseline					

In der AURORA-2 zeigten 17 Patienten bei einer Behandlung mit Voclosporin und 12 Patienten mit einer Placebo-Behandlung eine Reduktion der eGFR um mindestens 30 %. Der Anteil der Patienten ist im Voclosporin-Studienarm kleiner als im Placebo-Studienarm (14,7 % vs. 12,0 %), statistisch signifikant ist der Unterschied aber nicht (RR [95%-KI]: 1,20 [0,57; 2,50], p = 0,633). In der BLISS-LN zeigten 19 Patienten bei einer Behandlung mit Belimumab und 38 Patienten mit einer Placebo-Behandlung eine Reduktion der eGFR um mindestens 30 %. Somit zeigte ein geringerer Anteil an Patienten eine Reduktion der eGFR um mindestens 30 % mit Belimumab (8,5 %) als mit Placebo (17 %), dies resultiert in einem statistisch signifikanten Vorteil von Belimumab gegenüber Placebo (RR [95%-KI]: 0,50 [0,30; 0,84], p = 0,010). Im indirekten Vergleich zeigt Voclosporin keinen signifikanten Vorteil gegenüber Belimumab (RR [95%-KI]: 2,77 [0,82; 9,38], p = 0,102). Mit Voclosporin und Belimumab ist daher eine Reduktion der eGFR um mindestens 30 % im ähnlichen Ausmaß zu erwarten. Diese Ergebnisse werden auch in früheren Behandlungsphasen, nach 2 Jahren Behandlungszeit, mit Voclosporin erreicht. So weisen 13 Patienten mit einer Voclosporin-Behandlung und 10 Patienten mit einer Placebo-Behandlung eine Renal Response auf. Der Anteil der Patienten ist somit im Voclosporin-Studienarm größer als im Placebo-Behandlungsarm (11,2 % vs. 10,0 %), dieser Effekt ist allerdings nicht signifikant (RR [95%-KI]: 1,11 [0,50; 2,50], p = 0,793). Im indirekten Vergleich zeigt Voclosporin ebenfalls keinen signifikanten Vorteil gegenüber Belimumab (RR [95%-KI]: 1,83 [0,51; 6,59], p = 0,355). Mit Voclosporin und Belimumab ist

demnach im ähnlichen Ausmaß eine eGFR-Reduktion um mindestens 30 % nach 2 Jahren Behandlungszeit zu erwarten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analyse (AURORA-1 und AURA-LV) einschließlich des indirekten Vergleichs zur Studie BLISS-LN

Die Ergebnisse für die Reduktion der eGFR um mindestens 30 % wurden auf der Grundlage einer Meta-Analyse der Studien AURORA-1 und AURA-LV zusammengefasst. Die Durchführung einer Meta-Analyse ist sachgerecht, da beide Studien ein identisches Studiendesign und eine identische Fragestellung aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Zunächst werden die Ergebnisse in Forest Plots dargestellt (siehe Abbildung 4-10 bis Abbildung 4-12), anschließend werden die Ergebnisse in einem indirekten Vergleich mit der Studie BLISS-LN dem monoklonalen Antikörper Belimumab gegenübergestellt (siehe Tabelle 4-71).

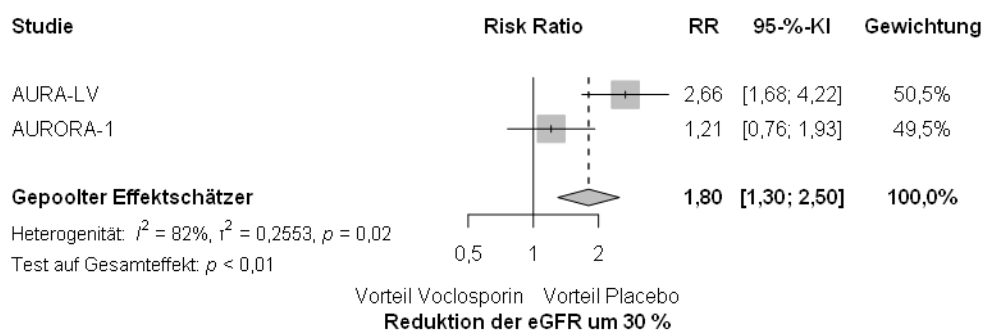


Abbildung 4-13: Risk Ratio für die Meta-Analyse für die Reduktion der eGFR um mindestens 30 % in den Studien AURORA-1 und AURA-LV

RD: Risk Difference, KI: Konfidenzintervall, I: Heterogenitätsmaß

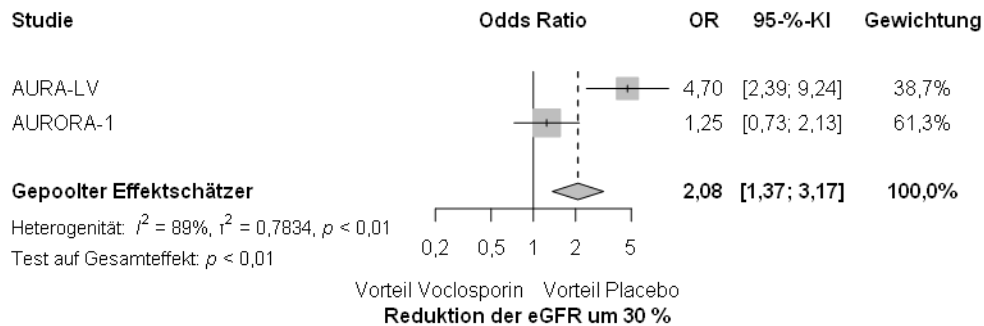


Abbildung 4-14: Odds Ratio für die Meta-Analyse für die Reduktion der eGFR um mindestens 30 % in den Studien AURORA-1 und AURA-LV

RD: Risk Difference, KI: Konfidenzintervall, I: Heterogenitätsmaß

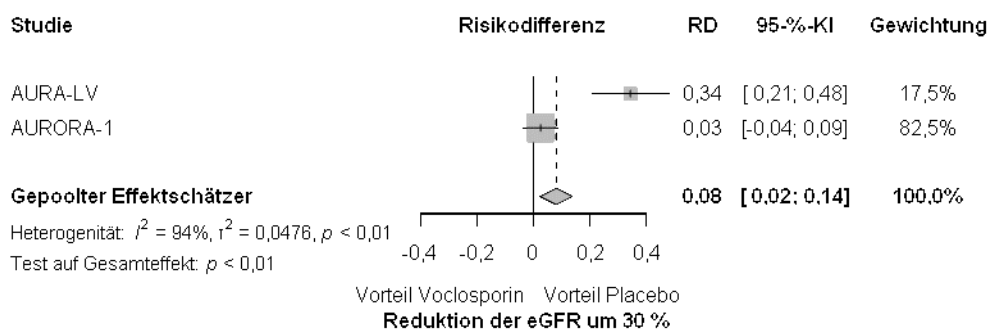


Abbildung 4-15: Risikodifferenz für die Meta-Analyse für die Reduktion der eGFR um mindestens 30 % in den Studien AURORA-1 und AURA-LV

RD: Risk Difference, KI: Konfidenzintervall, I: Heterogenitätsmaß

Um die Heterogenität der Studienergebnisse beurteilen zu können, wurde ein Heterogenitätsmaß basierend auf Cochran-Q-Test und ein entsprechender p-Wert berechnet. Beide Maße geben keinen Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität der Studien AURORA-1 und AURA-LV.

Es zeigt sich ein Nachteil in der AURA-LV (RR [95%-KI]: 2,66 [1,68; 4,22]) und obwohl dieser Nachteil nicht in der AURORA-1 (RR [95%-KI]: 1,21 [0,76; 1,93]) vorliegt, zeigt sich eine Unterlegenheit von Voclosporin gegenüber Belimumab im gepoolten Effektschätzer (RR [95%-KI]: 1,80 [1,30; 2,50]) (siehe Abbildung 4-13).

Tabelle 4-76: Ergebnisse für „Reduktion der eGFR um mindestens 30 %“ aus der Meta-Analyse im indirekten Vergleich zu der Studie BLISS-LN

	Meta-Analyse (AURORA-1 und AURA-LV)		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun- suppressive Basistherapie	Placebo + immun- suppressive Basistherapie	Belimumab + immun- suppressive Basistherapie	Placebo + immun- suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
Sensitivitätsanalyse (von AURORA-1 und AURA-LV)					
N	267	266	223	223	
n (%)	84 (31,5)	48 (18,1)	19 (8,5)	38 (17,0)	
RR [95-%-KI]	1,80 [1,30; 2,50]		0,50 [0,30; 0,84]		3,60 [1,95; 6,65]
p-Wert	< 0,001		0,010		< 0,001
OR [95-%-KI]	2,08 [1,37; 3,17]		0,45 [0,25; 0,81]		4,59 [2,23; 9,44]
p-Wert	0,001		0,010		< 0,001
RD [95-%-KI]	0,08 [0,02; 0,14]		-0,09 [-0,15; -0,02]		0,17 [0,08; 0,25]
p-Wert	0,005		0,010		< 0,001
n = Patienten, dessen eGFR sich anhaltend um mindestens 30 % reduzierte					
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference					
Model: logit(Verhältnis) = Behandlung + MMF-Vorbehandlung + Biopsie-Klasse + Region + UPCR-Baseline					

Wird die metaanalytische Zusammenfassung von AURORA-1 und AURA-LV (RR [95-%-KI] 1,80 [1,30; 2,50], $p < 0,001$) mit der BLISS-LN verglichen, liegt ein signifikanter Nachteil für Voclosporin vor (RR [95-%-KI]: 3,60 [1,95; 6,65], $p < 0,001$). Dieser Nachteil nach nur einem Behandlungsjahr im Vergleich zur gesamten Behandlungszeit mit Belimumab ist bei der Anwendung eines CNI zu erwarten und reduziert sich mit fortlaufender Behandlungsdauer. Diese Verbesserung der eGFR wird deutlich nach 24 und 36 Monaten Behandlungszeit in der AURORA-2 gezeigt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesign und den Patientencharakteristika (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) sind die Ergebnisse der Studien AURORA-1 und AURA-LV vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.1.2.5 Reduktion der eGFR um mindestens 40 % – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-77: Überblick über die verglichenen Studien bei dem Endpunkt „Reduktion der eGFR um mindestens 40 %“

Anzahl der Studien	Studie	Voclosporin + immunsuppressive Basistherapie	Belimumab + immunsuppressive Basistherapie	Placebo + immunsuppressive Basistherapie
1	AURORA-2 ^a	•		•
1	BLISS-LN		•	•

a: Es wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Neben einem weiteren Datenschnitt der AURORA-2 nach 2 Jahren, wird ebenfalls eine Meta-Analyse mit den Studien AURA-LV und AURORA-1 herangezogen.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Voclosporin ↔ Placebo ↔ Belimumab

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Operationalisierung von „Reduktion der eGFR um mindestens 40 %“

Studie	Operationalisierung
AURORA-2	Zunächst wurde der Serumkreatinin-Wert mit validierten Standardmethoden aus einer Blutuntersuchung ermittelt. Die eGFR wurde anschließend über die CKD-EPI-Formel berechnet. Aufgrund der inhärenten Ungenauigkeit bei höheren eGFR-Werten mit dieser Bestimmungsmethode wurden Werte über 90 ml/min/1,73m ² auf eine korrigierte eGFR von 90 ml/min/1,73m ² gerundet. Die Patienten wurden dabei von Baseline der AURORA-1 bis zum Ende der Behandlung in der AURORA-2 über 3 Jahre Behandlungszeit betrachtet. Dabei wurde die eGFR bei jeder Visite erhoben. Eine eGFR-Reduktion wurde definiert als eine 40-%-Reduktion der eGFR ausgehend von der Baseline bei den letzten zwei eGFR-Messung vor Absetzen der Studienmedikation.
BLISS-LN	Die eGFR wurde mittels der MDRD-Formel anhand des Serumkreatinin-Wertes bestimmt. Eine eGFR-Reduktion wurde definiert als eine 40-%-Reduktion der eGFR ausgehend von der Baseline bei den letzten zwei eGFR-Messung vor Absetzen der Studienmedikation.

eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate), CKD-EPI: Chronic-Kidney-Disease-Epidemiology-Collaboration, MDRD: Modification-of-Diet-in-Renal-Disease

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Reduktion der eGFR um mindestens 40 %“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AURORA-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BLISS-LN	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei AURORA-2 und BLISS-LN um Doppelblindstudien. Die Analysen basierten auf der ITT-Population (AURORA-2) und der mITT-Population (BLISS-LN) und folgten somit dem ITT-Prinzip. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrenden Aspekte. Allerdings ist keine vollständige Berichterstattung in der BLISS-LN zu gewährleisten, sodass das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt wird. In der AURORA-2 ist dagegen von einem geringen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auszugehen. Die selbige Einschätzung gilt für die Studien AURA-LV und AURORA-1, welche für als Meta-Analyse für eine Sensitivitätsanalyse verwendet wurden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Reduktion der eGFR um mindestens 40 %“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für „Reduktion der eGFR um mindesten 40 %“ aus RCT für indirekte Vergleiche

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
Reduktion der eGFR um mindestens 40 %					
N	116	100	223	223	
n (%)	7 (6,0)	10 (10,0)	10 (4,5)	26 (11,7)	
RR [95%-KI]	0,59 [0,27; 1,29]		0,38 [0,19; 0,78]		1,97 [0,41; 9,54]
p-Wert	0,190		0,008		0,398
OR [95%-KI]	0,58 [0,23; 1,47]		0,36 [0,17; 0,76]		2,05 [0,39; 10,70]
p-Wert	0,274		0,008		0,395
RD [95%-KI]	-0,02 [-0,17; 0,12]		-0,07 [-0,12; -0,02]		0,04 [-0,14; 0,21]
p-Wert	0,770		0,008		0,686

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
Sensitivitätsanalyse (2 Jahre Behandlungszeit)					
N	116	100	223	223	
n (%)	6 (5,2)	9 (9,0)	10 (4,5)	26 (11,7)	
RR [95-%-KI]	0,56 [0,26; 1,23]		0,38 [0,19; 0,78]		1,96 [0,36; 10,77]
p-Wert	0,149		0,008		0,439
OR [95-%-KI]	0,55 [0,21; 1,45]		0,36 [0,17; 0,76]		2,05 [0,34; 12,33]
p-Wert	0,250		0,008		0,434
RD [95-%-KI]	-0,02 [-0,17; 0,12]		-0,07 [-0,12; -0,02]		0,04 [-0,05; 0,13]
p-Wert	0,761		0,008		0,375
n = Patienten, dessen eGFR sich anhaltend um mindestens 40 % reduzierte RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference Modell: logit(Verhältnis) = Behandlung + MMF-Vorbehandlung + Biopsie-Klasse + Region + UPCR-Baseline					

In der AURORA-2 zeigten 7 Patienten bei einer Behandlung mit Voclosporin und 10 Patienten mit einer Placebo-Behandlung eine Reduktion der eGFR um mindestens 40 %. Der Anteil der Patienten ist im Voclosporin-Studienarm kleiner als im Placebo-Studienarm (6,0 % vs. 10,0 %), statistisch signifikant ist der Unterschied aber nicht (RR [95-%-KI]: 0,59 [0,27; 1,29], p = 0,190). In der BLISS-LN zeigten 10 Patienten bei einer Behandlung mit Belimumab und 26 Patienten mit einer Placebo-Behandlung eine Reduktion der eGFR um mindestens 40 %. Somit zeigte ein geringerer Anteil an Patienten eine Reduktion der eGFR um mindestens 40 % mit Belimumab (4,5 %) als mit Placebo (11,7 %), dies resultiert in einem statistisch signifikanten Vorteil (RR [95-%-KI]: 0,38 [0,19; 0,78], p = 0,008) für Belimumab. Im indirekten Vergleich zeigt Voclosporin keinen signifikanten Vorteil gegenüber Belimumab (RR [95-%-KI]: 1,97 [0,41; 9,54], p = 0,398). Mit Voclosporin und Belimumab ist daher eine Reduktion der eGFR um mindestens 40 % im ähnlichen Ausmaß zu erwarten.

Diese Ergebnisse werden durch Auswertung früherer Behandlungsphasen, nach 2 Jahren Behandlungszeit, mit Voclosporin bestätigt. So weisen 6 Patienten mit einer Voclosporin-Behandlung und 9 Patienten mit einer Placebo-Behandlung eine eGFR-Reduktion um mindestens 40 % auf. Der Anteil der Patienten ist somit im Voclosporin-Studienarm kleiner als im Placebo-Behandlungsarm (5,2 % vs. 9,0 %), dieser Effekt ist allerdings nicht signifikant (RR [95-%-KI]: 0,56 [0,26; 1,23], p = 0,149). Im indirekten Vergleich zeigt Voclosporin ebenfalls keinen signifikanten Vorteil gegenüber Belimumab (RR [95-%-KI]: 1,96 [0,36; 10,77], p = 0,439).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analyse (AURORA-1 und AURA-LV) einschließlich des indirekten Vergleichs zur Studie BLISS-LN

Die Ergebnisse für die Reduktion der eGFR um mindestens 40 % wurden auf der Grundlage einer Meta-Analyse der Studien AURORA-1 und AURA-LV zusammengefasst. Die Durchführung einer Meta-Analyse ist sachgerecht, da die Studien ein identisches Studiendesign und eine identische Fragestellung aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Zunächst werden die Ergebnisse in Forest Plots dargestellt (siehe Abbildung 4-16 bis Abbildung 4-18), anschließend werden die Ergebnisse in einem indirekten Vergleich mit der Studie BLISS-LN dem monoklonalen Antikörper Belimumab gegenübergestellt (siehe Tabelle 4-81).

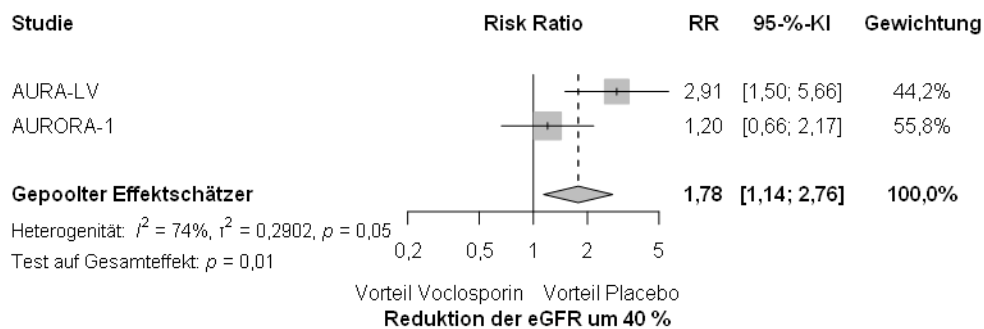


Abbildung 4-16: Risk Ratio für die Meta-Analyse für die Reduktion der eGFR um mindestens 40 % in den Studien AURORA-1 und AURA-LV

RD: Risk Difference, KI: Konfidenzintervall, I: Heterogenitätsmaß

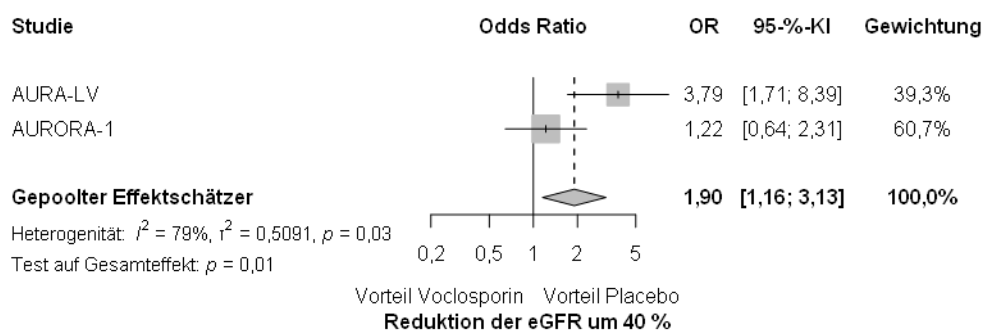


Abbildung 4-17: Odds Ratio für die Meta-Analyse für die Reduktion der eGFR um mindestens 40 % in den Studien AURORA-1 und AURA-LV

RD: Risk Difference, KI: Konfidenzintervall, I: Heterogenitätsmaß

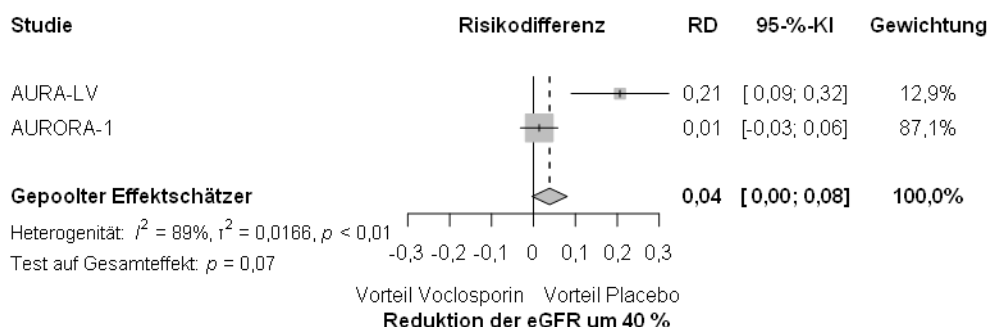


Abbildung 4-18: Risikodifferenz für die Meta-Analyse für die Reduktion der eGFR um mindestens 40 % in den AURORA-1 und AURA-LV

RD: Risk Difference, KI: Konfidenzintervall, I: Heterogenitätsmaß

Um die Heterogenität der Studienergebnisse beurteilen zu können, wurde ein Heterogenitätsmaß basierend auf Cochrans Q-Test und ein entsprechender p-Wert berechnet. Beide Maße geben keinen Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität der Studien AURORA-1 und AURA-LV.

Es zeigt sich ein Nachteil in der AURA-LV (RR [95%-KI]: 2,91 [1,50; 5,66]) und obwohl dieser Nachteil nicht in der AURORA-1 (RR [95%-KI]: 1,20 [0,66; 2,17]) vorliegt, zeigt sich eine Unterlegenheit im gepoolten Effektschätzer (RR [95%-KI]: 1,78 [1,14; 2,76]) (siehe Abbildung 4-16).

Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Reduktion der eGFR um mindestens 40 %“ aus der Meta-Analyse im indirekten Vergleich zu der Studie BLISS-LN

	Meta-Analyse (AURORA-1 und AURA-LV)		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
Sensitivitätsanalyse (Meta-Analyse von AURORA-1 und AURA-LV)					
N	267	266	223	223	
n (%)	53 (19,9)	30 (11,3)	10 (4,5)	26 (11,7)	
RR [95%-KI]	1,78 [1,14; 2,76]		0,38 [0,19; 0,78]		4,62 [2,01; 10,62]
p-Wert	0,011		0,008		0,001
OR [95%-KI]	1,90 [1,16; 3,13]		0,36 [0,17; 0,76]		5,35 [2,16; 13,21]
p-Wert	0,012		0,008		< 0,001
RD [95%-KI]	0,04 [0,00; 0,08]		-0,07 [-0,12; -0,02]		0,11 [0,04; 0,18]
p-Wert	0,072		0,008		0,001
n = Patienten, dessen eGFR sich anhaltend um mindestens 40 % reduzierte					

	Meta-Analyse (AURORA-1 und AURA-LV)		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun- suppressive Basistherapie	Placebo + immun- suppressive Basistherapie	Belimumab + immun- suppressive Basistherapie	Placebo + immun- suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference					
Modell: logit(Verhältnis) = Behandlung + MMF-Vorbehandlung + Biopsie-Klasse + Region + UPCR-Baseline					

Wird die metaanalytische Zusammenfassung von AURORA-1 und AURA-LV (RR [95%-KI] 1,78 [1,14; 2,76], $p = 0,011$) mit der BLISS-LN verglichen, liegt ein signifikanter Nachteil für Voclosporin vor (RR [95%-KI]: 4,62 [2,01; 10,62], $p = 0,001$). Dieser Nachteil nach nur einem Behandlungsjahr im Vergleich zur gesamten Behandlungszeit mit Belimumab ist bei der Anwendung eines CNI zu erwarten und wird mit fortlaufender Behandlungsdauer aufgehoben. Diese Verbesserung der eGFR wird deutlich nach 24 und 36 Monaten Behandlungszeit in der AURORA-2 gezeigt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesign und den Patientencharakteristika (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) sind die Ergebnisse der Studien AURORA-1 und AURA-LV vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.1.2.6 Renaler Flare – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-82: Überblick über die verglichenen Studien bei dem Endpunkt „Renaler Flare“

Anzahl der Studien	Studie	Voclosporin + immunsuppressive Basistherapie	Belimumab + immunsuppressive Basistherapie	Placebo + immunsuppressive Basistherapie
1	AURORA-2	•		•
1	BLISS-LN		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Voclosporin ↔ Placebo ↔ Belimumab

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83: Operationalisierung von „Renaler Flare“

Studie	Operationalisierung
AURORA-2	<p>Das Auftreten renaler Flares wurden in AURORA-2 zu Beginn und jeweils nach einem und zwei Jahren von der CEC beurteilt. Damit ein Flare bestimmt werden konnte, musste zuerst ein adäquates Ansprechen auf die Behandlung festgestellt werden. Dieses Ansprechen wurde ebenfalls von der CEC beurteilt. Als Richtwert galt dabei ein UPCR $\leq 0,7$ mg/mg.</p> <p>Das CEC war gegenüber der Behandlung verblindet und beurteilte die renalen Flares anhand folgender Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine reproduzierbare Erhöhung des UPCR > 1 mg/mg ausgehend von einer UPCR-Baseline von $< 0,2$ mg/mg nach einem Ansprechen auf die Therapie, • Eine Erhöhung des UPCR > 2 mg/mg, wenn das UPCR nach dem Ansprechen zwischen $0,2 - 1,0$ mg/mg lag oder • Eine Verdoppelung des UPCR, wenn das UPCR nach dem Ansprechen > 1 mg/mg lag
BLISS-LN	<p>Lupusnephritis-Flares wurden ab Woche 24 bewertet und definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eingeschränkte Nierenfunktion (d. h. reproduzierbare Abnahme der eGFR um > 20 % gegenüber Woche 24), begleitet von Proteinurie (UPCR von > 1 mg/mg) und/oder zellulären Ablagerungen im Urin (rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen bei Fehlen einer Infektion oder beides), • Anstieg der Proteinurie im Vergleich zu Woche 24 (Anstieg des UPCR um > 1 mg/mg, wenn das UPCR in Woche 24 $< 0,2$ mg/mg war, ein UPCR von $> 2,0$ mg/mg, wenn das UPCR in Woche 24 das UPCR $0,2 - 1$ mg/mg war, oder als Verdoppelung der UPCR, wenn die UPCR in Woche 24 > 1 mg/mg war) oder • Behandlungsversagen aufgrund nierenerkrankungsbedingter Einnahme unzulässiger Medikamente.
UPCR: Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (urine protein creatinine ratio), eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate), CEC: Clinical Efficacy Committee	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Renaler Flare“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AURORA-2	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
BLISS-LN	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei AURORA-2 und BLISS-LN um Doppelblindstudien. Die Analysen basierten auf der mITT-Population (BLISS-LN) und folgten somit dem ITT-Prinzip in der AURORA-2 kamen allerdings nur die Patienten für einen renalen Flare in Betracht, die vorher ein Ansprechen auf die Erkrankung zeigten. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrenden Aspekte. Die Diagnose eines renalen Flares liegt in der BLISS-LN bei dem Prüfarzt, der Endpunkt wird daher aufgrund der teilweise subjektiven Entscheidung verzerrt. In der AURORA-2 erfolgt die Beurteilung über das CEC, was eine möglichst objektive Einschätzung ermöglicht.

Das Verzerrungspotential wird insgesamt als hoch eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Renaler Flare“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für „Renaler Flare“ aus RCT für indirekte Vergleiche

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
Renaler Flare					
N	101	73	223	223	
n (%)	12 (11,9)	6 (8,2)	28 (12,6)	51 (22,9)	
RR [95%-KI]	1,31 [0,49; 3,55]		0,55 [0,36; 0,84]		1,07 [0,69; 1,68]
p-Wert	0,590		0,006		0,755
OR [95%-KI]	1,37 [0,53; 3,54]		0,48 [0,29; 0,80]		1,35 [0,61; 2,97]
p-Wert	0,536		0,006		0,454
RD [95%-KI]	0,03 [-0,02; 0,08]		-0,10 [-0,17; -0,03]		0,06 [-0,08; 0,21]
p-Wert	0,183		0,006		0,389

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
n = Patienten mit einem renalen Flare					
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference					

In der AURORA-2 zeigten 12 Patienten bei einer Behandlung mit Voclosporin und 6 Patienten mit einer Placebo-Behandlung einen renalen Flare. Der Anteil der Patienten ist im Voclosporin-Studienarm größer als im Placebo-Studienarm (11,9 % vs. 8,2 %), statistisch signifikant ist der Unterschied aber nicht (RR [95%-KI]: 1,31 [0,49; 3,55], $p = 0,590$). Es muss dabei beachtet werden, dass in der AURORA-2 ein vorheriges Ansprechen auf die Behandlung vorausgesetzt war, somit verringert sich der Anteil an verfügbaren Patienten für diesen Endpunkt (101 im Voclosporin-Arm und 73 im Placebo-Arm). In der BLISS-LN zeigten 28 Patienten bei einer Behandlung mit Belimumab und 51 Patienten mit einer Placebo-Behandlung einen renalen Flare. Somit trat bei einem geringeren Anteil an Patienten ein renaler Flare mit Belimumab (12,6 %) als bei der Placebo-Behandlung (22,9 %) auf, dies resultiert in einem statistisch signifikanten Vorteil (RR [95%-KI]: 0,55 [0,36; 0,84], $p = 0,006$) für Belimumab. Im indirekten Vergleich zeigt Voclosporin keinen signifikanten Vorteil gegenüber Belimumab (RR [95%-KI]: 1,07 [0,69; 1,68], $p = 0,755$). Mit Voclosporin und Belimumab ist daher eine vergleichbare Rate an renalen Flares zu erwarten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse der Studien AURORA-1 und AURA-LV

Nicht zutreffend, da für die AURORA-1 und die AURA-LV der Endpunkt „Renaler Flare“ nicht erhoben wurde.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesign und den Patientencharakteristika (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) sind die Ergebnisse der Studien AURORA-1 und AURA-LV vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.1.2.7 Erreichen einer Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in

drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-86: Überblick über die verglichenen Studien bei dem Endpunkt „Erreichen einer Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag“

Anzahl der Studien	Studie	Voclosporin + immunsuppressive Basistherapie	Belimumab + immunsuppressive Basistherapie	Placebo + immunsuppressive Basistherapie
1	AURORA-2	•		•
1	BLISS-LN		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Voclosporin ↔ Placebo ↔ Belimumab

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Operationalisierung von „Erreichen einer Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag“

Studie	Operationalisierung
AURORA-2	Die in der Studie AURORA-2 behandelten Patienten wurden, soweit möglich, mit der Dosierung weiter behandelt, mit der sie am Ende der AURORA-1 behandelt wurden. Es war bei der weiteren Behandlung möglich, dass der Prüfarzt die Glucocorticoid-Dosis patientenindividuell erhöht, reduziert oder die Glucocorticoide gänzlich absetzt. Auf Grundlage dessen wurde der Anteil der Patienten ermittelt, die während der Behandlung eine tägliche Dosierung unterhalb der Cushing-Schwelle, also weniger als 7,5 mg an Prednison benötigten.
BLISS-LN	In der Studie BLISS-LN wurden Glucocorticoide nach festem Dosierungsschema eingesetzt. Es wurde der Anteil der Patienten ermittelt, die während der Behandlung eine tägliche Dosierung von weniger als 7,5 mg an Prednison benötigten.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Erreichen einer Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AURORA-2	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
BLISS-LN	hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei AURORA-2 und BLISS-LN um Doppelblindstudien. Die Analysen basierten auf der ITT-Population (AURORA-2) und der mITT-Population (BLISS-LN). Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Allerdings liegt ein verzerrender Aspekt hinsichtlich der Dosierung vor. In der AURORA-2 werden Glucocorticoide patienten-individuell dosiert und in der BLISS-LN wird ein Dosierungsschema verwendet.

Das Verzerrungspotential wird somit in beiden Studien als hoch eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Erreichen einer Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Erreichen einer Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag“ aus RCT für indirekte Vergleiche

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich Voclosporin
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	
Erreichen einer Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag					
N	116	100	223	223	
n (%)	86 (74,1)	65 (65,0)	91 (40,8)	66 (29,6)	
RR [95%-KI]	1,05 [0,95; 1,16]		1,38 [1,07; 1,78]		0,76 [0,58; 1,01]
p-Wert	0,305		0,017		0,055
OR [95%-KI]	1,58 [0,71; 3,51]		1,64 [1,11; 2,43]		0,97 [0,40; 2,34]
p-Wert	0,258		0,017		0,938
RD [95%-KI]	0,05 [-0,04; 0,13]		0,11 [0,02; 0,20]		-0,07 [-0,19; 0,06]
p-Wert	0,293		0,017		0,289
n = Patienten, die eine Prednison-Dosis von weniger als 7,5 mg/Tag erreichten. RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference					

Model: $\text{logit}(\text{Verhältnis}) = \text{Behandlung} + \text{MMF-Vorbehandlung} + \text{Biopsie-Klasse} + \text{Region} + \text{UPCR-Baseline}$
--

In der AURORA-2 erreichten 86 Patienten bei einer Behandlung mit Voclosporin und 65 Patienten mit einer Placebo-Behandlung eine Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag.

Der Anteil der Patienten ist im Voclosporin-Studienarm größer als im Placebo-Studienarm (74,1 % vs. 65,0 %), statistisch signifikant ist der Unterschied aber nicht (RR [95%-KI]: 1,05 [0,95; 1,16], $p = 0,305$). In der BLISS-LN erreichten 91 Patienten bei einer Behandlung mit Belimumab und 66 Patienten mit einer Placebo-Behandlung eine Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag. Somit erreicht ein größerer Anteil an Patienten eine Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag mit Belimumab (40,8 %) als mit Placebo (29,6 %), dies resultiert in einem statistisch signifikanten Vorteil für Belimumab (RR [95%-KI]: 1,38 [1,07; 1,78], $p = 0,017$). Im indirekten Vergleich zeigt Voclosporin keinen signifikanten Vorteil gegenüber Belimumab (RR [95%-KI]: 0,76 [0,58; 1,01], $p = 0,055$). Aufgrund der Behandlung Voclosporin und Belimumab kann die notwendige Prednison-Dosis bei vergleichbar vielen Patienten unter die Cushing-Schwelle von 7,5 mg/Tag verringert werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analyse (AURORA-1 und AURA-LV) einschließlich des indirekten Vergleichs zur Studie BLISS-LN

Die Ergebnisse für die Reduktion der Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag wurden auf der Grundlage einer Meta-Analyse der Studien AURORA-1 und AURA-LV zusammengefasst. Die Durchführung einer Meta-Analyse ist sachgerecht, da die Studien ein identisches Studiendesign und eine identische Fragestellung aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Zunächst werden die Ergebnisse in Forest Plots dargestellt (siehe Abbildung 4-19 bis Abbildung 4-21), anschließend werden die Ergebnisse in einem indirekten Vergleich mit der Studie BLISS-LN dem monoklonalen Antikörper Belimumab gegenübergestellt (siehe Tabelle 4-90).

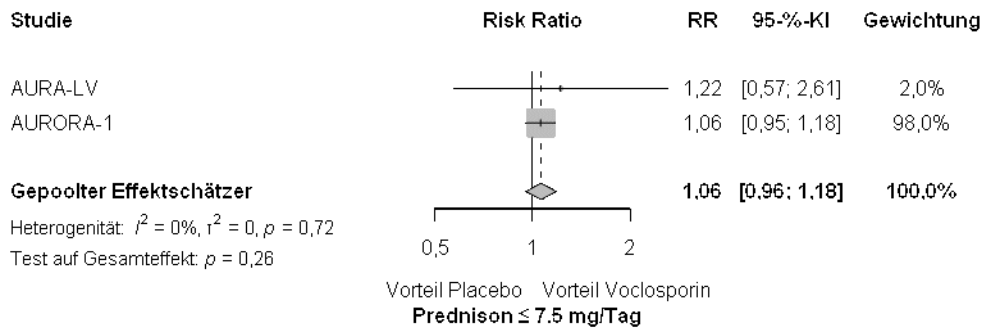


Abbildung 4-19: Risk Ratio für die Meta-Analyse für das Erreichen einer Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag in den Studien AURORA-1 und AURA-LV

RD: Risk Difference, KI: Konfidenzintervall, I: Heterogenitätsmaß

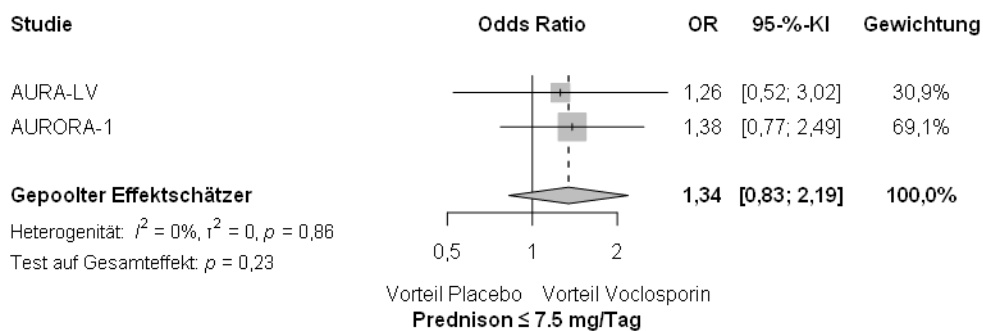


Abbildung 4-20: Odds Ratio für die Meta-Analyse für das Erreichen einer Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag in den Studien AURORA-1 und AURA-LV

RD: Risk Difference, KI: Konfidenzintervall, I: Heterogenitätsmaß

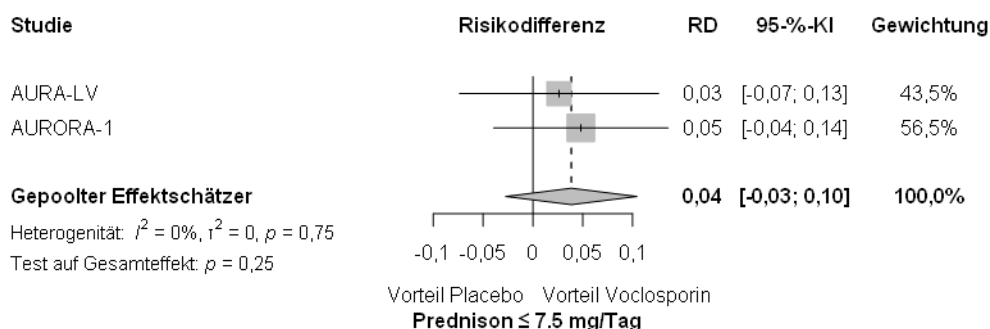


Abbildung 4-21: Risikodifferenz für die Meta-Analyse für das Erreichen einer Prednison-Dosis \leq 7,5 mg/Tag in den Studien AURORA-1 und AURA-LV

RD: Risk Difference, KI: Konfidenzintervall, I: Heterogenitätsmaß

Um die Heterogenität der Studienergebnisse beurteilen zu können, wurde ein Heterogenitätsmaß basierend auf Cochran-Q-Test und ein entsprechender p-Wert berechnet. Beide Maße geben keinen Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität der Studien AURORA-1 und AURA-LV.

Es zeigt Voclosporin keinen Vorteil gegenüber der alleinigen Basistherapie in der AURA-LV (RR [95%-KI]: 1,22 [0,57; 2,61]) und in der AURORA-1 (RR [95%-KI]: 1,06 [0,95; 1,18]) sowie gegenüber Belimumab im gepoolten Effektschätzer (RR [95%-KI]: 1,06 [0,96; 1,18]) (siehe Abbildung 4-19).

Tabelle 4-90: Ergebnisse für „Erreichen einer Prednison-Dosis \leq 7,5 mg/Tag“ aus der Meta-Analyse im indirekten Vergleich zu der Studie BLISS-LN

	Meta-Analyse (AURORA-1 und AURA-LV)		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun- suppressive Basistherapie	Placebo + immun- suppressive Basistherapie	Belimumab + immun- suppressive Basistherapie	Placebo + immun- suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
Erreichen einer Prednison-Dosis \leq 7,5 mg/Tag					
N	267	266	223	223	
n (%)	141 (52,8)	132 (49,6)	91 (40,8)	66 (29,6)	
RR [95%-KI]	1,06 [0,96; 1,18]		1,38 [1,07; 1,78]		0,77 [0,58; 1,02]
p-Wert	0,261		0,017		0,068
OR [95%-KI]	1,34 [0,83; 2,19]		1,64 [1,11; 2,43]		0,82 [0,44; 1,53]
p-Wert	0,235		0,017		0,532
RD [95%-KI]	0,04 [-0,03; 0,10]		0,11 [0,02; 0,20]		-0,07 [-0,18; 0,04]
p-Wert	0,252		0,017		0,190
n = Patienten, die eine Prednison-Dosis von weniger als 7,5 mg/Tag erreichten.					

	Meta-Analyse (AURORA-1 und AURA-LV)		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun- suppressive Basistherapie	Placebo + immun- suppressive Basistherapie	Belimumab + immun- suppressive Basistherapie	Placebo + immun- suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference					
Model: logit(Verhältnis) = Behandlung + MMF-Vorbehandlung + Biopsie-Klasse + Region + UPCR-Baseline					

Wird die metaanalytische Zusammenfassung von AURORA-1 und AURA-LV (RR [95%-KI] 1,06 [0,96; 1,18], $p = 0,261$) mit der BLISS-LN verglichen, liegt kein signifikanter Vorteil für Voclosporin vor (RR [95%-KI]: 0,77 [0,58; 1,02], $p = 0,068$). Aufgrund der Behandlung Voclosporin und Belimumab kann die notwendige Prednison-Dosis bei vergleichbar vielen Patienten unter die Cushing-Schwelle von 7,5 mg/Tag verringert werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) lässt sich ableiten, dass die Ergebnisse der Studien AURORA-1 und AURA-LV nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.1.3.1.2.8 Erreichen einer Prednison-Dosis ≤ 5 mg/Tag – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-91: Überblick über die verglichenen Studien bei dem Endpunkt „Erreichen einer Prednison-Dosis ≤ 5 mg/Tag“

Anzahl der Studien	Studie	Voclosporin + immunsuppressive Basistherapie	Belimumab + immunsuppressive Basistherapie	Placebo + immunsuppressive Basistherapie
1	AURORA-2	•		•
1	BLISS-LN		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Voclosporin ↔ Placebo ↔ Belimumab

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-92: Operationalisierung von „Erreichen einer Prednison-Dosis ≤ 5 mg/Tag“

Studie	Operationalisierung
AURORA-2	Die in der Studie AURORA-2 behandelten Patienten wurden, soweit möglich, mit der Dosierung weiter behandelt, mit der sie am Ende der AURORA-1 behandelt wurden. Es war bei der weiteren Behandlung möglich, dass der Prüfarzt die Glucocorticoid-Dosis patientenindividuell erhöht, reduziert oder die Glucocorticoide gänzlich absetzt. Auf Grundlage dessen wurde der Anteil der Patienten ermittelt, die während der Behandlung eine tägliche Dosierung unterhalb 5 mg Prednison benötigten.
BLISS-LN	In der Studie BLISS-LN wurden Glucocorticoide nach festem Dosierungsschema eingesetzt. Es wurde der Anteil der Patienten ermittelt, die während der Behandlung eine tägliche Dosierung von weniger als 5 mg an Prednison benötigten.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Erreichen einer Prednison-Dosis ≤ 5 mg/Tag“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AURORA-2	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
BLISS-LN	Hoch	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei AURORA-2 und BLISS-LN um Doppelblindstudien. Die Analysen basierten auf der ITT-Population (AURORA-2) und der mITT-Population (BLISS-LN). Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Allerdings liegt ein verzerrender Aspekt hinsichtlich der Dosierung vor. In der AURORA-2 werden Glucocorticoide patientenindividuell dosiert und in der BLISS-LN wird ein Dosierungsschema verwendet.

Das Verzerrungspotential wird somit in beiden Studien als hoch eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Erreichen einer Prednison-Dosis ≤ 5 mg/Tag“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Erreichen einer Prednison-Dosis ≤ 5 mg/Tag“ aus RCT für indirekte Vergleiche

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
Erreichen einer Prednison-Dosis ≤ 5 mg/Tag					
N	116	100	223	223	
n (%)	86 (74,1)	65 (65,0)	82 (36,8)	62 (27,8)	
RR [95%-KI]	1,05 [0,95; 1,16]		1,32 [1,01; 1,74]		0,80 [0,60; 1,06]
p-Wert	0,305		0,054		0,123
OR [95%-KI]	1,58 [0,71; 3,51]		1,51 [1,01; 2,25]		1,05 [0,43; 2,55]
p-Wert	0,258		0,054		0,917
RD [95%-KI]	0,05 [-0,04; 0,13]		0,09 [0,00; 0,18]		-0,04 [-0,17; 0,08]
p-Wert	0,293		0,054		0,478
n = Patienten, die eine Prednison-Dosis von weniger als 5 mg/Tag erreichten. RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference Model: logit(Verhältnis) = Behandlung + MMF-Vorbehandlung + Biopsie-Klasse + Region + UPCR-Baseline					

In der AURORA-2 erreichten 86 Patienten bei einer Behandlung mit Voclosporin und 65 Patienten mit einer Placebo-Behandlung eine Prednison-Dosis ≤ 5 mg/Tag. Der Anteil der Patienten ist im Voclosporin-Studienarm größer als im Placebo-Studienarm (74,1 % vs. 65,0 %), statistisch signifikant ist der Unterschied aber nicht (RR [95%-KI]: 1,05 [0,95; 1,16], $p = 0,305$). In der BLISS-LN erreichten 82 Patienten bei einer Behandlung mit Belimumab und 62 Patienten mit einer Placebo-Behandlung eine Prednison-Dosis ≤ 5 mg/Tag. Somit erreicht ein größerer Anteil an Patienten eine Prednison-Dosis ≤ 5 mg/Tag mit Belimumab (36,8 %) im Vergleich zur Placebo-Behandlung (27,8 %), dies resultiert in keinem statistisch signifikanten Vorteil für Belimumab (RR [95%-KI]: 1,32 [1,01; 1,74], $p = 0,054$). Im indirekten Vergleich zeigt Voclosporin keinen signifikanten Vorteil gegenüber Belimumab (RR [95%-KI]: 0,80 [0,60; 1,06], $p = 0,123$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analyse (AURORA-1 und AURA-LV) einschließlich des indirekten Vergleichs zur Studie BLISS-LN

Die Ergebnisse für die Reduktion der Prednison-Dosis ≤ 5 mg/Tag wurden auf der Grundlage einer Meta-Analyse der Studien AURORA-1 und AURA-LV zusammengefasst. Die Durchführung einer Meta-Analyse ist sachgerecht, da die Studien ein identisches Studiendesign und eine identische Fragestellung aufweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Zunächst werden die Ergebnisse in Forest Plots dargestellt (siehe Abbildung 4-22 bis Abbildung 4-24), anschließend werden die Ergebnisse in einem indirekten Vergleich mit der Studie BLISS-LN dem monoklonalen Antikörper Belimumab gegenübergestellt (siehe Tabelle 4-95).

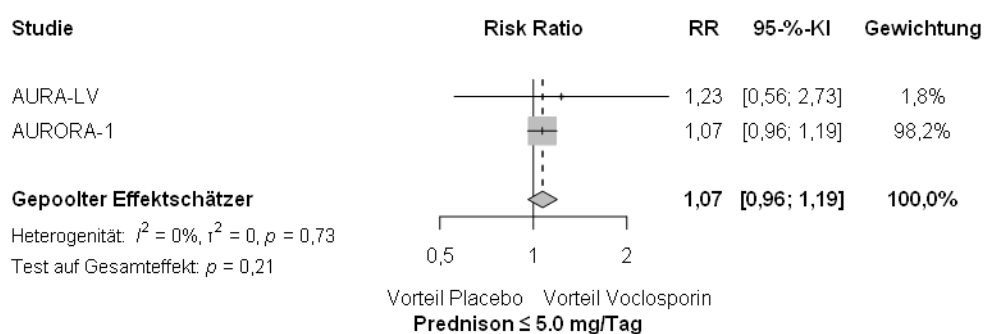


Abbildung 4-22: Risk Ratio für die Meta-Analyse für das Erreichen einer Prednison-Dosis ≤ 5 mg/Tag in den Studien AURORA-1 und AURA-LV

RD: Risk Difference, KI: Konfidenzintervall, I: Heterogenitätsmaß

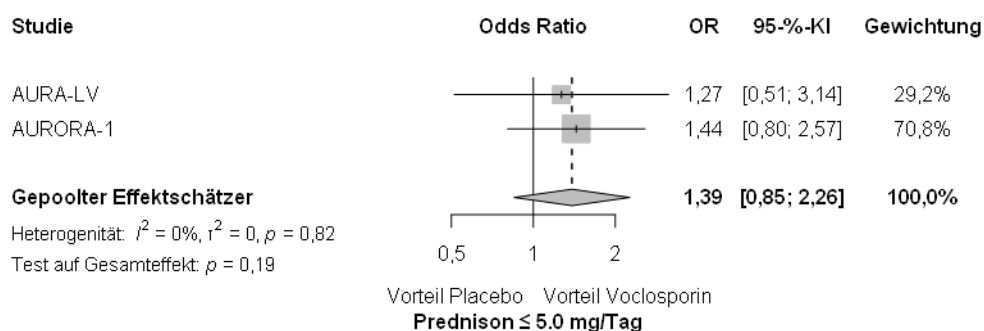


Abbildung 4-23: Odds Ratio für die Meta-Analyse für das Erreichen einer Prednison-Dosis ≤ 5 mg/Tag in den Studien AURORA-1 und AURA-LV

RD: Risk Difference, KI: Konfidenzintervall, I: Heterogenitätsmaß

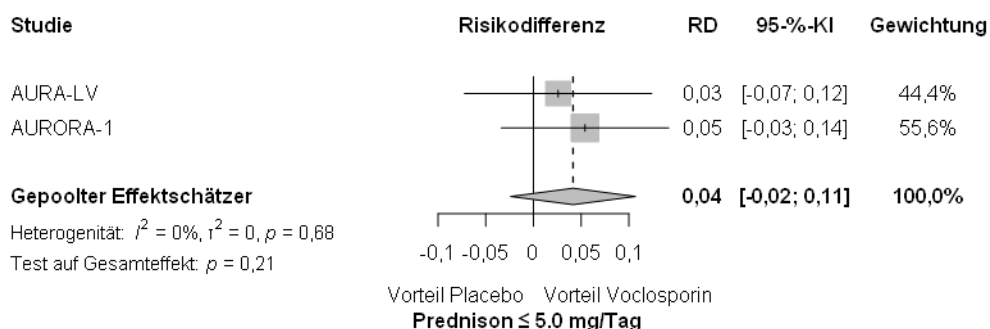


Abbildung 4-24: Risikodifferenz für die Meta-Analyse für das Erreichen einer Prednison-Dosis \leq 5 mg/Tag in den Studien AURORA-1 und AURA-LV

RD: Risk Difference, KI: Konfidenzintervall, I: Heterogenitätsmaß

Um die Heterogenität der Studienergebnisse beurteilen zu können, wurde ein Heterogenitätsmaß basierend auf Cochrans-Q-Test und ein entsprechender p-Wert berechnet. Beide Maße geben keinen Hinweis auf eine bedeutsame Heterogenität der Studien AURORA-1 und AURA-LV.

Voclosporin zeigt keinen Vorteil gegenüber der alleinigen Basistherapie in der AURA-LV (RR [95%-KI]: 1,23 [0,56; 2,73]) und in der AURORA-1 (RR [95%-KI]: 1,07 [0,96; 1,19]) sowie im gepoolten Effektschätzer gegenüber Belimumab (RR [95%-KI]: 1,07 [0,96; 1,19]) (siehe Abbildung 4-22).

Tabelle 4-95: Ergebnisse für „Erreichen einer Prednison-Dosis \leq 5 mg/Tag“ aus der Meta-Analyse im indirekten Vergleich zu der Studie BLISS-LN

	Meta-Analyse (AURORA-1 und AURA-LV)		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun- suppressive Basistherapie	Placebo + immun- suppressive Basistherapie	Belimumab + immun- suppressive Basistherapie	Placebo + immun- suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
Erreichen einer Prednison-Dosis \leq 5 mg/Tag					
N	267	266	223	223	
n (%)	140 (52,4)	130 (48,9)	82 (36,8)	62 (27,8)	
RR [95%-KI]	1,07 [0,96; 1,19]		1,32 [1,01; 1,74]		0,81 [0,60; 1,09]
p-Wert	0,213		0,054		0,159
OR [95%-KI]	1,39 [0,85; 2,26]		1,01 [1,01; 2,25]		0,92 [0,49; 1,73]
p-Wert	0,192		0,054		0,790
RD [95%-KI]	0,04 [-0,02; 0,11]		0,09 [0,00; 0,18]		-0,05 [-0,16; 0,06]
p-Wert	0,215		0,054		0,383
n = Patienten, die eine Prednison-Dosis von weniger als 5 mg/Tag erreichten.					

	Meta-Analyse (AURORA-1 und AURA-LV)		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun- suppressive Basistherapie	Placebo + immun- suppressive Basistherapie	Belimumab + immun- suppressive Basistherapie	Placebo + immun- suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference					

Wird die metaanalytische Zusammenfassung von AURORA-1 und AURA-LV (RR [95%-KI] 1,07 [0,96; 1,19], $p = 0,213$) mit der BLISS-LN verglichen, liegt kein signifikanter Vorteil für Voclosporin vor (RR [95%-KI]: 0,81 [0,60; 1,09], $p = 0,159$). Aufgrund der Behandlung Voclosporin und Belimumab kann die notwendige Prednison-Dosis bei vergleichbar vielen Patienten unter 5 mg/Tag verringert werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesign und den Patientencharakteristika (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) sind die Ergebnisse der Studien AURORA-1 und AURA-LV vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.1.3 Sicherheit

4.3.2.1.3.1.3.1 UE – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-96: Übersicht der verglichenen Studien bei dem Endpunkt „UE-Gesamtraten“

Anzahl der Studien	Studie	Voclosporin + immunsuppressive Basistherapie	Belimumab + immunsuppressive Basistherapie	Placebo + immunsuppressive Basistherapie
1	AURORA-2 ^a	•		•
1	BLISS-LN		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Voclosporin ↔ Placebo ↔ Belimumab

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-97: Operationalisierung von „UE – Gesamtraten“

Studie	Operationalisierung
AURORA-2	<p>Ein UE, welches im Zusammenhang mit der Behandlung steht, wurde in der AURORA-2 definiert als jedes Ereignis, dass nach der ersten Einnahme des Studienmedikamentes bis 30 Tage nach der letzten Einnahme auftritt. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden folgende UE-Gesamtraten dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • SUE • Schwere UE • Therapieabbrüche aufgrund von UE <p>SUE im Sinne dieses vorliegenden Dossiers waren, gemäß der üblichen ICH-Definition, Ereignisse, die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren, zu Einweisung oder zu einem verlängerten Aufenthalt im Krankenhaus führten, Behinderungen nach sich zogen oder zu Geburtsfehlern bzw. angeborene Anomalien führten.</p> <p>Darüber hinaus werden UE auch nach SOC und PT kategorisiert dargestellt. Die Kodierung folgte den internationalen Standards zur Kodierung UE gemäß MedDRA. Die Auswahl der UE erfolgte anhand der verfügbaren Daten der Belimumab-Studie BLISS-LN.</p>
BLISS-LN	<p>Als ein UE wurden alle Ereignisse gezählt, die nach der ersten Applikation des Studienmedikamentes auftraten. Weiterhin wurden alle Ereignisse erhoben, die 28 Tage nach der letzten Applikation auftraten.</p> <p>Darüber hinaus werden UE ebenfalls nach SOC und PT kategorisiert dargestellt. Die Kodierung folgte ebenfalls den internationalen Standards zur Kodierung UE gemäß MedDRA. Die UE nach SOC und PT wurden in den Kategorien „SUE nach SOC und PT“ und „AUE nach SOC und PT“ aufgeteilt und veröffentlicht. Im vorliegenden Dossier wird diese Einteilung beibehalten.</p>
<p>UE: Unerwünschtes Ereignis, SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis, ICH: International Council for Harmonisation, SOC: System Organ Class, PT: Preferred Term, AUE: Andere Unerwünschte Ereignisse</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „UE – Gesamtraten“ in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ¹	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AURORA-2	Niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch/niedrig ²
BLISS-LN	Hoch	ja	ja	ja	ja	hoch/niedrig ²

1: Die Datenauswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Diese Population enthält alle Patienten und entspricht somit dem ITT-Prinzip.
2: Das Verzerrungspotenzial wird für die SUE als niedrig eingeschätzt. Für jegliche UE, schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE dagegen als hoch.
ITT: Intention-to-Treat, SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: Unerwünschte Ereignisse

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei AURORA-2 und BLISS-LN um Doppelblindstudien. Die Analysen basierten auf der Safety-Population (AURORA-2 und BLISS-LN), welche alle Patienten der Studien umfasst, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben, und somit dem ITT-Prinzip entsprach. Die UE werden durch die Patienten selbst an den Prüfarzt berichtet. Durch diese teilweise subjektive Einschätzung der UE wird der Endpunkt verzerrt. Für die Endpunkte zu SUE ist jedoch nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse auszugehen, da es sich um schwerwiegende und objektiv erfassbare Kriterien handelt (z. B. Tod, Einweisung ins Krankenhaus).

Das Verzerrungspotential der jeglichen UE, schweren UE und Studienabbrüchen aufgrund von UE wird somit in beiden Studien als hoch eingeschätzt, das Verzerrungspotenzial der SUE als niedrig.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „UE – Gesamtraten“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für „UE – Gesamtraten“ aus RCT für indirekte Vergleiche

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
Jegliche UE					
N	116	100	224	224	
n (%)	100 (86,2)	80 (80,0)	214 (95,5)	211 (94,2)	

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
RR [95-%-KI] p-Wert	1,04 [0,96; 1,14] 0,335		1,01 [0,97; 1,06] 0,669		1,03 [0,93; 1,13] 0,565
OR [95-%-KI] p-Wert	1,47 [0,70; 3,09] 0,308		1,32 [0,57; 3,07] 0,669		1,12 [0,36; 3,44] 0,849
RD [95-%-KI] p-Wert	0,04 [-0,04; 0,11] 0,328		0,01 [-0,03; 0,05] 0,669		0,02 [-0,06; 0,11] 0,579
Schwere UE					
N	116	100	224	224	
n (%)	14 (12,1)	15 (15,0)	54 (24,1)	48 (21,4)	
RR [95-%-KI] p-Wert	0,81 [0,41; 1,59] 0,538		1,13 [0,80; 1,58] 0,573		0,72 [0,34; 1,53] 0,393
OR [95-%-KI] p-Wert	0,78 [0,35; 1,72] 0,538		1,16 [0,75; 1,81] 0,573		0,67 [0,27; 1,66] 0,386
RD [95-%-KI] p-Wert	-0,03 [-0,13; 0,07] 0,543		0,03 [-0,05 – 0,10] 0,573		-0,06 [-0,18; 0,07] 0,370
Schwere UE (Sensitivitätsanalyse für 2 Jahre Behandlungszeit)					
N	116	100	224	224	
n (%)	8 (6,9)	11 (11,0)	54 (24,1)	48 (21,4)	
RR [95-%-KI] p-Wert	0,63 [0,29; 1,38] 0,251		1,13 [0,80; 1,58] 0,573		0,56 [0,24; 1,32] 0,186
OR [95-%-KI] p-Wert	0,59 [0,24; 1,45] 0,270		1,16 [0,75; 1,81] 0,573		0,51 [0,19; 1,38] 0,184
RD [95-%-KI] p-Wert	-0,05 [-0,15; 0,04] 0,273		0,03 [-0,05 – 0,10] 0,573		-0,08 [-0,20; 0,04] 0,201
SUE					
N	116	100	224	224	
n (%)	21 (18,1)	17 (17,0)	58 (25,9)	67 (29,9)	
RR [95-%-KI] p-Wert	0,77 [0,46; 1,30] 0,333		0,87 [0,64; 1,17] 0,399		0,89 [0,49; 1,63] 0,711
OR [95-%-KI] p-Wert	0,72 [0,37; 1,40] 0,333		0,82 [0,54; 1,24] 0,399		0,88 [0,40; 1,93] 0,743
RD [95-%-KI] p-Wert	-0,06 [-0,17; 0,06] 0,337		-0,04 [-0,12; 0,04] 0,399		-0,02 [-0,16 – 0,13] 0,816
SUE (Sensitivitätsanalyse für 2 Jahre Behandlungszeit)					
N	116	100	224	224	

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
n (%)	13 (11,2)	17 (17,0)	58 (25,9)	67 (29,9)	
RR [95-%-KI]	0,63 [0,32; 1,23]		0,87 [0,64; 1,17]		0,72 [0,35; 1,52]
p-Wert	0,176		0,399		0,392
OR [95-%-KI]	0,58 [0,26; 1,27]		0,82 [0,54; 1,24]		0,71 [0,29; 1,72]
p-Wert	0,175		0,399		0,446
RD [95-%-KI]	-0,07 [-0,17; 0,03]		-0,04 [-0,12; 0,04]		-0,03 [-0,16; 0,10]
p-Wert	0,186		0,399		0,678
Therapieabbrüche aufgrund von UE					
N	116	100	224	224	
n (%)	11 (9,5)	17 (17,0)	29 (13,0)	29 (13,0)	
RR [95-%-KI]	0,55 [0,27; 1,15]		1,00 [0,62; 1,62]		0,55 [0,23; 1,33]
p-Wert	0,115		> 0,999		0,187
OR [95-%-KI]	0,52 [0,23; 1,17]		1,00 [0,58; 1,74]		0,52 [0,19; 1,38]
p-Wert	0,113		> 0,999		0,189
RD [95-%-KI]	-0,06 [-0,15; 0,02]		0,00 [-0,06; 0,06]		-0,06 [-0,17; 0,04]
p-Wert	0,136		> 0,999		0,231
n = Patienten mit einem entsprechenden UE 95-%-KI: 95-%-Konfidenzintervall, RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference, UE: Unerwünschte Ereignisse, SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					

Voclosporin konnte in der Studie AURORA-2 nach 3 Behandlungsjahren ein sehr gutes Sicherheitsprofil vorweisen. Es erlitten ebenso wenige Patienten bei der Behandlung mit Voclosporin ein UE wie bei der Placebo-Behandlung. Hinsichtlich der Kategorien „jegliche UE“, „schwere UE“ und „schwerwiegende UE“ zeigten sich ähnliche Raten in der Behandlungs- und Kontrollgruppe (siehe Tabelle 4-99). Therapieabbrüche aufgrund von UE traten in der AURORA-2 bei 11 Patienten während der Behandlung mit Voclosporin und bei 17 Patienten mit einer Placebo-Behandlung als ein solches Ereignis auf. Somit brach ein kleinerer Anteil an Patienten die Therapie aufgrund einer UE ab, wenn die Behandlung mit Voclosporin erfolgte (9,5 %) im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo (17,0 %), allerdings ist der Unterschied nicht signifikant (RR [95-%-KI]: 0,55 [0,27; 1,15], p = 0,115). Voclosporin in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie zeigt somit keine Nachteile gegenüber der alleinigen immunsuppressiven Basistherapie. In der Studie BLISS-LN zeigte Belimumab ebenfalls ein sehr gutes Sicherheitsprofil und analog zu Voclosporin, zeigte Belimumab keine Nachteile gegenüber der alleinigen Basistherapie.

Im indirekten Vergleich sind keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich „jeglicher UE“, „schwerer UE“, „SUE“ und „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ zu beobachten. Es ist aller-

dings zu beachten, dass aufgrund der 3 Behandlungsjahre mit Voclosporin ein längerer Zeitraum als die 2 Jahre mit Belimumab vorliegen und somit die Sicherheit von Voclosporin für einen längerfristigen Zeitraum gezeigt werden konnte. Zusammenfassend zeigen allerdings sowohl Voclosporin als auch Belimumab ein vergleichbares und sehr gutes Sicherheitsprofil.

UE nach SOC und PT

Folgende Tabelle 4-100 stellt jegliche UE nach SOC und PT dar. Die Auswahl der UE erfolgte anhand der veröffentlichten Daten der BLISS-LN. Davon abgegrenzt werden die SUE nach SOC und PT (siehe Tabelle 4-102) dargestellt. Da die schweren UE nach SOC und PT für Belimumab nicht differenziert vorliegen, werden diese UE nicht mit Voclosporin verglichen.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für „UE nach SOC und PT“ aus RCT für indirekte Vergleiche

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
Jegliche UE					
PT – Harnwegsinfektion					
N	116	100	224	224	
n (%)	14 (12,1)	8 (8,0)	73 (32,6)	72 (32,1)	
RR [95%-KI]	1,27 [0,49; 3,29]		1,01 [0,78; 1,33]		1,26 [0,47; 3,36]
p-Wert	0,555		> 0,999		0,648
OR [95%-KI]	1,32 [0,54; 3,20]		1,02 [0,69; 1,52]		1,29 [0,49; 3,41]
p-Wert	0,555		> 0,999		0,606
RD [95%-KI]	0,03 [-0,01; 0,07]		0,00 [-0,08; 0,09]		0,02 [-0,07; 0,12]
p-Wert	0,555		> 0,999		0,610
PT – Infektionen der oberen Atemwege					
N	116	100	224	224	
n (%)	10 (8,6)	3 (3,0)	159 (71,0)	134 (59,8)	
RR [95%-KI]	2,52 [0,74; 8,54]		1,19 [1,04; 1,36]		2,12 [0,62; 7,25]
p-Wert	0,105		0,017		0,231
OR [95%-KI]	2,68 [0,83; 8,60]		1,64 [1,11; 2,43]		1,63 [0,48; 5,58]
p-Wert	0,105		0,017		0,437
RD [95%-KI]	0,06 [-0,02; 0,13]		0,11 [0,02; 0,20]		-0,05 [-0,17; 0,06]
p-Wert	0,105		0,017		0,360
PT – Diarrhoe					
N	116	100	224	224	
n (%)	10 (8,6)	5 (5,0)	59 (26,3)	56 (25,0)	
RR [95%-KI]	1,62 [0,58; 4,51]		1,05 [0,77; 1,44]		1,54 [0,53; 4,49]
p-Wert	0,362		0,829		0,430

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
OR [95%-KI]	1,65 [0,59; 4,59]		1,07 [0,70; 1,64]		1,54 [0,51; 4,66]
p-Wert	0,362		0,829		0,446
RD [95%-KI]	0,02 [0,02; 0,02]		0,01 [-0,07; 0,09]		0,00 [-0,08; 0,08]
p-Wert	0,362		0,829		0,932
PT – Bluthochdruck					
N	116	100	224	224	
n (%)	10 (8,62)	6 (6,0)	14 (6,3)	23 (10,3)	
RR [95%-KI]	1,40 [0,49; 3,97]		0,61 [0,32; 1,15]		2,30 [0,68; 7,80]
p-Wert	0,527		0,169		0,181
OR [95%-KI]	1,42 [0,55; 3,69]		0,58 [0,29; 1,16]		2,44 [0,75; 7,92]
p-Wert	0,492		0,169		0,138
RD [95%-KI]	0,01 [-0,10; 0,13]		-0,04 [-0,09; 0,01]		0,05 [-0,07; 0,18]
p-Wert	0,805		0,169		0,392
PT – Kopfschmerz					
N	116	100	224	224	
n (%)	8 (6,9)	5 (5,0)	51 (22,8)	57 (25,5)	
RR [95%-KI]	1,27 [0,45; 3,58]		0,89 [0,64; 1,24]		1,42 [0,48; 4,21]
p-Wert	0,647		0,581		0,524
OR [95%-KI]	1,29 [0,46; 3,63]		0,86 [0,56; 1,33]		1,50 [0,49; 4,59]
p-Wert	0,650		0,581		0,481
RD [95%-KI]	0,01 [0,01; 0,02]		-0,03 [-0,11; 0,05]		0,04 [-0,04; 0,12]
p-Wert	< 0,001		0,581		0,315
PT – Arthralgie					
N	116	100	224	224	
n (%)	7 (6,1)	3 (3,0)	44 (19,6)	52 (23,2)	
RR [95%-KI]	1,82 [1,80; 1,83]		0,85 [0,59; 1,21]		2,15 [1,50; 3,07]
p-Wert	< 0,001		0,420		< 0,001
OR [95%-KI]	1,86 [0,57; 6,06]		0,81 [0,51; 1,27]		2,30 [0,65; 8,14]
p-Wert	0,339		0,420		0,197
RD [95%-KI]	0,02 [0,01; 0,03]		-0,04 [-0,11; 0,04]		0,06 [-0,02; 0,13]
p-Wert	< 0,001		0,420		0,144
PT – Anämie					
N	116	100	224	224	
n (%)	7 (6,0)	0 (0,0)	16 (7,1)	26 (11,6)	
RR [95%-KI]	19,66 [9,30; 41,53]		0,62 [0,34; 1,12]		31,94 [12,29; 83,05]

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

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
p-Wert	< 0,001		0,144		< 0,001
OR [95-%-KI]	20,67 [1,55; 276,14]		0,59 [0,31; 1,12]		35,29 [2,44; 511,08]
p-Wert	0,005		0,144		0,009
RD [95-%-KI]	0,05 [-0,69; 0,79]		-0,04 [-0,10; 0,01]		0,09 [-0,65; 0,83]
p-Wert	0,896		0,144		0,804
PT – Gastroenteritis					
N	116	100	224	224	
n (%)	5 (4,3)	2 (2)	24 (10,7)	28 (12,5)	
RR [95-%-KI]	1,89 [0,47; 7,58]		0,86 [0,51; 1,43]		2,20 [0,50; 9,69]
p-Wert	0,370		0,658		0,296
OR [95-%-KI]	1,92 [0,51; 7,19]		0,84 [0,47; 1,50]		2,29 [0,54; 9,66]
p-Wert	0,382		0,658		0,260
RD [95-%-KI]	0,02 [-0,09; 0,13]		-0,02 [-0,08; 0,04]		0,04 [-0,09; 0,16]
p-Wert	0,757		0,658		0,581
PT – Bronchitis					
N	116	100	224	224	
n (%)	5 (4,3)	4 (4,0)	24 (10,7)	26 (11,6)	
RR [95-%-KI]	1,06 [0,34; 3,32]		0,92 [0,55; 1,56]		1,15 [0,33; 4,03]
p-Wert	0,916		0,881		0,825
OR [95-%-KI]	1,07 [0,34; 3,33]		0,91 [0,51; 1,65]		1,17 [0,32; 4,21]
p-Wert	0,921		0,881		0,814
RD [95-%-KI]	0,00 [0,00; 0,01]		-0,01 [-0,07; 0,05]		0,01 [-0,05; 0,07]
p-Wert	0,045		0,881		0,697
PT – Herpes zoster					
N	116	100	224	224	
n (%)	4 (3,4)	7 (7,0)	17 (7,6)	20 (8,93)	
RR [95-%-KI]	0,50 [0,18; 1,36]		0,85 [0,46; 1,58]		0,58 [0,18; 1,91]
p-Wert	0,174		0,732		0,374
OR [95-%-KI]	0,48 [0,16; 1,45]		0,84 [0,43; 1,64]		0,58 [0,16; 2,09]
p-Wert	0,227		0,732		0,404
RD [95-%-KI]	-0,03 [-0,17; 0,12]		-0,01 [-0,06; 0,04]		-0,01 [-0,16; 0,14]
p-Wert	0,729		0,732		0,878
PT – Ödem peripher					
N	116	100	224	224	
n (%)	4 (3,5)	8 (8,0)	23 (10,3)	17 (7,6)	

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
RR [95-%-KI]	0,45 [0,17; 1,17]		1,35 [0,74; 2,46]		0,33 [0,11; 1,03]
p-Wert	0,102		0,408		0,056
OR [95-%-KI]	0,42 [0,14; 1,22]		1,39 [0,72; 2,69]		0,30 [0,09; 1,06]
p-Wert	0,131		0,408		0,061
RD [95-%-KI]	-0,06 [-0,18; 0,06]		0,03 [-0,03; 0,08]		-0,09 [-0,22; 0,04]
p-Wert	0,324		0,408		0,193
PT – Übelkeit					
N	116	100	224	224	
n (%)	3 (2,6)	5 (5,0)	28 (12,5)	33 (14,7)	
RR [95-%-KI]	0,55 [0,17; 1,79]		0,85 [0,53; 1,36]		0,65 [0,18; 2,31]
p-Wert	0,320		0,582		0,502
OR [95-%-KI]	0,54 [0,16; 1,78]		0,83 [0,48; 1,42]		0,65 [0,17; 2,42]
p-Wert	0,361		0,582		0,520
RD [95-%-KI]	-0,02 [-0,05; 0,01]		-0,02 [-0,09; 0,04]		0,00 [-0,07; 0,07]
p-Wert	0,199		0,582		0,962
PT – Fieber					
N	116	100	224	224	
n (%)	3 (2,6)	1 (1)	14 (6,3)	20 (8,9)	
RR [95-%-KI]	2,07 [0,29; 14,77]		0,70 [0,36; 1,35]		2,96 [0,37; 23,49]
p-Wert	0,467		0,373		0,304
OR [95-%-KI]	2,13 [0,45; 10,12]		0,68 [0,33; 1,38]		3,14 [0,57; 17,36]
p-Wert	0,415		0,373		0,190
RD [95-%-KI]	0,03 [-0,30; 0,36]		-0,03 [-0,08; 0,02]		0,05 [-0,28; 0,39]
p-Wert	0,871		0,373		0,750
PT – Rückenschmerzen					
N	116	100	224	224	
n (%)	3 (2,6)	1 (1,0)	24 (10,7)	17 (7,6)	
RR [95-%-KI]	1,72 [0,36; 8,27]		1,41 [0,78; 2,55]		1,22 [0,23; 6,53]
p-Wert	0,499		0,326		0,818
OR [95-%-KI]	1,75 [0,37; 8,31]		1,46 [0,76; 2,80]		1,20 [0,22; 6,48]
p-Wert	0,550		0,326		0,831
RD [95-%-KI]	0,02 [0,00; 0,04]		0,03 [-0,02; 0,08]		-0,01 [-0,07; 0,05]
p-Wert	0,068		0,326		0,695
PT – Husten					
N	116	100	224	224	

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

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
n (%)	3 (2,6)	4 (4,0)	38 (17,0)	23 (10,3)	
RR [95%-KI]	0,67 [0,19; 2,34]		1,65 [1,02; 2,68]		0,41 [0,11; 1,55]
p-Wert	0,532		0,053		0,188
OR [95%-KI]	0,65 [0,19; 2,29]		1,79 [1,03; 3,11]		0,37 [0,09; 1,44]
p-Wert	0,553		0,053		0,150
RD [95%-KI]	-0,03 [-0,03; -0,02]		0,07 [0,00; 0,13]		-0,09 [-0,16; -0,03]
p-Wert	< 0,001		0,053		0,004
PT – Leukopenie					
N	116	100	224	224	
n (%)	3 (2,6)	1 (1,0)	28 (12,5)	29 (13,0)	
RR [95%-KI]	2,04 [0,44; 9,46]		0,97 [0,59; 1,57]		2,11 [0,42; 10,56]
p-Wert	0,364		> 0,999		0,364
OR [95%-KI]	2,07 [0,38; 11,38]		0,96 [0,55; 1,67]		2,15 [0,36; 12,94]
p-Wert	0,487		> 0,999		0,402
RD [95%-KI]	0,02 [-0,80; 0,83]		0,00 [-0,07; 0,06]		0,02 [-0,80; 0,84]
p-Wert	0,971		> 0,999		0,963
PT – Ausschlag					
N	116	100	224	224	
n (%)	3 (2,6)	2 (2,0)	31 (13,8)	18 (8,0)	
RR [95%-KI]	1,23 [0,29; 5,13]		1,72 [0,99; 2,99]		0,71 [0,15; 3,30]
p-Wert	0,780		0,068		0,664
OR [95%-KI]	1,24 [0,31; 4,92]		1,84 [1,00; 3,39]		0,67 [0,15; 3,05]
p-Wert	0,796		0,068		0,608
RD [95%-KI]	0,01 [-0,04; 0,06]		0,06 [0,00; 0,12]		-0,05 [-0,12; 0,03]
p-Wert	0,722		0,068		0,205
PT – Schwindel					
N	116	100	224	224	
n (%)	2 (1,7)	1 (1,0)	18 (8,0)	21 (9,4)	
RR [95%-KI]	1,48 [1,19; 1,85]		0,86 [0,47; 1,56]		1,73 [0,91; 3,28]
p-Wert	0,001		0,738		0,095
OR [95%-KI]	1,49 [0,30; 7,48]		0,84 [0,44; 1,63]		1,76 [0,31; 10,08]
p-Wert	0,704		0,738		0,526
RD [95%-KI]	0,00 [-0,20; 0,20]		-0,01 [-0,07; 0,04]		0,02 [-0,19; 0,22]
p-Wert	0,969		0,738		0,869

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
PT – Erbrechen					
N	116	100	224	224	
n (%)	2 (1,7)	2 (2,0)	25 (11,2)	21 (9,4)	
RR [95-%-KI]	0,64 [0,14; 2,85]		1,19 [0,69; 2,06]		0,54 [0,11; 2,64]
p-Wert	0,555		0,641		0,442
OR [95-%-KI]	0,63 [0,14; 2,88]		1,21 [0,66; 2,24]		0,52 [0,10; 2,67]
p-Wert	0,622		0,641		0,433
RD [95-%-KI]	-0,01 [-0,05; 0,03]		0,02 [-0,04; 0,07]		-0,03 [-0,10; 0,04]
p-Wert	0,661		0,641		0,447
PT – Schmerzen Oberbauch					
N	116	100	224	224	
n (%)	2 (1,7)	1 (1,0)	16 (7,1)	7 (3,1)	
RR [95-%-KI]	1,37 [0,29; 6,59]		2,29 [0,96; 5,45]		0,60 [0,10; 3,61]
p-Wert	0,693		0,085		0,577
OR [95-%-KI]	1,38 [0,29; 6,63]		2,38 [0,96; 5,91]		0,58 [0,09; 3,55]
p-Wert	0,750		0,085		0,555
RD [95-%-KI]	0,01 [0,00; 0,01]		0,04 [0,00; 0,08]		-0,03 [-0,07; 0,01]
p-Wert	< 0,001		0,085		0,114
PT – Schlaflosigkeit					
N	116	100	224	224	
n (%)	2 (1,7)	2 (2,0)	10 (4,5)	19 (8,5)	
RR [95-%-KI]	0,72 [0,15; 3,37]		0,53 [0,25; 1,11]		1,36 [0,25; 7,58]
p-Wert	0,674		0,123		0,723
OR [95-%-KI]	0,72 [0,15; 3,36]		0,50 [0,23; 1,11]		1,42 [0,25; 8,06]
p-Wert	0,735		0,123		0,692
RD [95-%-KI]	0,00 [0,00; 0,00]		-0,04 [-0,09; 0,01]		0,04 [-0,01; 0,08]
p-Wert	0,028		0,123		0,104
PT – Konjunktivitis					
N	116	100	224	224	
n (%)	1 (0,9)	0 (0,0)	13 (5,8)	5 (2,2)	
RR [95-%-KI]	2,14 [0,23; 19,68]		2,60 [0,94; 7,17]		0,82 [0,07; 9,44]
p-Wert	0,501		0,090		0,876
OR [95-%-KI]	2,17 [0,27; 17,28]		2,70 [0,95; 7,70]		0,80 [0,08; 8,22]
p-Wert	0,617		0,090		0,854
RD [95-%-KI]	0,01 [-0,16; 0,19]		0,04 [0,00; 0,07]		-0,02 [-0,20; 0,15]

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
p-Wert	0,890		0,090		0,795
PT – Nasopharyngitis					
N	116	100	224	224	
n (%)	1 (0,9)	0 (0,0)	60 (26,8)	50 (22,3)	
RR [95%-KI]	2,46 [0,32; 19,04]		1,20 [0,87; 1,66]		2,05 [0,26; 16,28]
p-Wert	0,388		0,323		0,497
OR [95%-KI]	2,51 [0,32; 19,35]		1,27 [0,83; 1,96]		1,97 [0,24; 15,90]
p-Wert	0,543		0,323		0,525
RD [95%-KI]	0,02 [0,02; 0,02]		0,04 [-0,03; 0,12]		-0,03 [-0,11; 0,05]
p-Wert	< 0,001		0,323		0,501
PT – Abdominalschmerzen					
N	116	100	224	224	
n (%)	1 (0,9)	2 (2,0)	15 (6,7)	13 (5,8)	
RR [95%-KI]	0,49 [0,10; 2,38]		1,15 [0,56; 2,37]		0,43 [0,08; 2,41]
p-Wert	0,380		0,846		0,336
OR [95%-KI]	0,49 [0,10; 2,35]		1,16 [0,54; 2,51]		0,42 [0,07; 2,41]
p-Wert	0,473		0,846		0,329
RD [95%-KI]	-0,02 [-0,02; -0,01]		0,01 [-0,04; 0,05]		-0,02 [-0,07; 0,02]
p-Wert	< 0,001		0,846		0,293
PT – Dyspepsie					
N	116	100	224	224	
n (%)	1 (0,9)	0 (0,0)	10 (4,5)	18 (8,0)	
RR [95%-KI]	2,34 [0,06; 89,05]		0,56 [0,26; 1,18]		4,21 [0,10; 173,04]
p-Wert	0,647		0,171		0,448
OR [95%-KI]	2,38 [0,31; 18,43]		0,53 [0,24; 1,19]		4,45 [0,49; 40,02]
p-Wert	0,562		0,171		0,183
RD [95%-KI]	0,02 [-0,49; 0,52]		-0,04 [-0,08; 0,01]		0,05 [-0,46; 0,56]
p-Wert	0,952		0,171		0,843
PT – Ermüdung					
N	116	100	224	224	
n (%)	0 (0,0)	2 (2,0)	12 (5,4)	15 (6,7)	
RR [95%-KI]	0,13 [0,01; 1,33]		0,80 [0,38; 1,67]		0,16 [0,01; 1,85]
p-Wert	0,085		0,692		0,142
OR [95%-KI]	0,13 [0,01; 1,20]		0,79 [0,36; 1,73]		0,16 [0,01; 1,73]
p-Wert	0,130		0,692		0,132

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
RD [95%-KI]	-0,01 [-0,36; 0,34]		-0,01 [-0,06; 0,03]		0,00 [-0,35; 0,36]
p-Wert	0,954		0,692		0,986
PT – Muskelspasmen					
N	116	100	224	224	
n (%)	0 (0,0)	1 (1,0)	25 (11,2)	18 (8,0)	
RR [95%-KI]	0,27 [0,12; 0,60]		1,39 [0,78; 2,47]		0,19 [0,07; 0,52]
p-Wert	0,001		0,336		0,001
OR [95%-KI]	0,26 [0,03; 2,03]		1,44 [0,76; 2,72]		0,18 [0,02; 1,56]
p-Wert	0,356		0,336		0,120
RD [95%-KI]	-0,02 [-0,51; 0,47]		0,03 [-0,02; 0,09]		-0,05 [-0,54; 0,44]
p-Wert	0,942		0,336		0,844
PT – Hypokaliaemie					
N	116	100	224	224	
n (%)	0 (0,0)	2 (2,0)	36 (16,1)	23 (10,3)	
RR [95%-KI]	0,22 [0,03; 1,67]		1,57 [0,96; 2,55]		0,14 [0,02; 1,13]
p-Wert	0,142		0,093		0,065
OR [95%-KI]	0,21 [0,03; 1,62]		1,67 [0,96; 2,93]		0,13 [0,02; 1,04]
p-Wert	0,229		0,093		0,055
RD [95%-KI]	-0,03 [-0,03; -0,03]		0,06 [0,00; 0,12]		-0,09 [-0,15; -0,03]
p-Wert	< 0,001		0,093		0,005
n = Patienten mit einem UE					
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference, UE: Unerwünschtes Ereignis					
Die Reihenfolge dieser Liste richtet sich nach der absteigenden Häufigkeit von Patienten im einem UE im Voclosporin-Studienarm der AURORA-2					
Model: logit(Verhältnis) = Behandlung + MMF-Vorbehandlung + Biopsie-Klasse + Region + UPCR-Baseline					

Es liegen lediglich signifikante Unterschiede zwischen Voclosporin und Belimumab für die PT „Arthralgie“ (RR [95%-KI]: 2,15 [1,50; 3,07], $p < 0,001$), „Anämie“ (RR [95%-KI]: 31,94 [12,29; 83,05], $p < 0,001$) und „Muskelspasmen“ (RR [95%-KI]: 0,19 [0,07; 0,52], $p = 0,001$) vor. Diese UE sind aufgrund des Schweregrades (gemeinsame Auswertung der UE jeglichen Schweregrades), der längeren Beobachtungszeit in der Studie AURORA-2 und den geringen Fallzahlen weder klinisch bedeutsam, noch patientenrelevant.

Tabelle 4-101: SUE nach SOC und PT

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich Voclosporin gegen Belimumab
	Voclosporin + immun- suppressive Basistherapie	Placebo + immun- suppressive Basistherapie	Belimumab + immun- suppressive Basistherapie	Placebo + immun- suppressive Basistherapie	
SUE nach SOC und PT					
PT – Pneumonie					
N	116	100	224	224	
n (%)	1 (0,9)	1 (1,0)	11 (4,9)	11 (4,91)	
RR [95%-KI] p-Wert	0,55 [0,09; 3,17] 0,503		1,00 [0,44; 2,26] > 0,999		0,55 [0,08; 3,80] 0,543
OR [95%-KI] p-Wert	0,54 [0,09; 3,30] 0,613		1,00 [0,42; 2,36] > 0,999		0,54 [0,07; 4,00] 0,547
RD [95%-KI] p-Wert	-0,01 [-0,11; 0,09] 0,780		0,00 [-0,04; 0,04] > 0,999		-0,01 [-0,12; 0,09] 0,795
PT – Harnwegsinfektion					
N	116	100	224	224	
n (%)	2 (1,7)	0 (0,0)	4 (1,8)	2 (0,9)	
RR [95%-KI] p-Wert	4,73 [0,00; 144227,66] 0,768		2,00 [0,37; 10,81] 0,685		2,37 [0,00; 82699,01] 0,872
OR [95%-KI] p-Wert	4,86 [0,49; 47,87] 0,247		2,02 [0,37; 11,13] 0,685		2,41 [0,14; 41,82] 0,546
RD [95%-KI] p-Wert	0,03 [-0,02; 0,07] 0,236		0,01 [-0,01; 0,03] 0,685		0,02 [-0,03; 0,06] 0,495
PT – Arthralgie					
N	116	100	224	224	
n (%)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)	2 (0,9)	
RR [95%-KI] p-Wert	0,26 [0,03; 1,98] 0,191		0,50 [0,05; 5,47] > 0,999		0,51 [0,02; 11,91] 0,676
OR [95%-KI] p-Wert	0,25 [0,03; 2,07] 0,358		0,50 [0,04; 5,53] > 0,999		0,50 [0,02; 12,35] 0,674
RD [95%-KI] p-Wert	-0,02 [-0,18; 0,14] 0,814		0,00 [-0,02; 0,01] > 0,999		-0,02 [-0,18; 0,15] 0,857
PT – Bluthochdruck					
N	116	100	224	224	
n (%)	0 (0,0)	1 (1,0)	2 (0,9)	1 (0,5)	
RR [95%-KI] p-Wert	0,18 [0,02; 1,86] 0,150		2,00 [0,18; 21,90] > 0,999		0,09 [0,00; 2,55] 0,158
OR [95%-KI]	0,17 [0,02; 1,88]		2,01 [0,18; 22,32]		0,09 [0,00; 2,56]

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
p-Wert	0,298		> 0,999		0,157
RD [95-%-KI]	-0,02 [-0,17; 0,12]		0,00 [-0,01; 0,02]		-0,03 [-0,17; 0,12]
p-Wert	0,763		> 0,999		0,719
PT – Gastritis					
N	116	100	224	224	
n (%)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)	2 (0,9)	
RR [95-%-KI]	0,26 [0,04; 1,94]		0,50 [0,05; 5,47]		0,53 [0,02; 11,89]
p-Wert	0,190		> 0,999		0,687
OR [95-%-KI]	0,26 [0,03; 2,01]		0,50 [0,04; 5,53]		0,52 [0,02; 12,26]
p-Wert	0,354		> 0,999		0,683
RD [95-%-KI]	-0,02 [-0,16; 0,11]		0,00 [-0,02; 0,01]		-0,02 [-0,15; 0,12]
p-Wert	0,732		> 0,999		0,783
n = Patienten mit einem SUE					
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference, UE: Unerwünschtes Ereignis					
Die Reihenfolge richtet sich nach der Anzahl Patienten in der Voclosporin-Gruppe					
Modell: logit(Verhältnis) = Behandlung + MMF-Vorbehandlung + Biopsie-Klasse + Region + UPCR-Baseline					

Keine der SUE nach SOC und PT zeigen statistisch signifikante Ergebnisse im indirekten Vergleich von Voclosporin und Belimumab. Dabei ist zu beachten, dass Voclosporin mit 3 Jahren Behandlungszeit einen längerfristigen Zeitraum umfasst als die 2 Jahre Behandlungszeit mit Belimumab. Dieser längere Zeitraum wirkt sich trotz dessen nicht nachteilig für Voclosporin aus.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse der Studien AURORA-1 und AURA-LV

Nicht zutreffend, da aufgrund der kürzeren Behandlungszeit in der AURORA-1 und AURA-LV ein Vergleich mit den 2 Jahren Behandlungszeit in der BLISS-LN hinsichtlich der UE nicht sachgerecht wäre.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesigns noch aus den Patientencharakteristika (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) sind die Ergebnisse der Studien AURORA-1 und AURA-LV vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

4.3.2.1.3.2.1 Durchgeführte Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Im vorliegenden Dossier wurden Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte Renal Response durchgeführt. Die Subgruppen werden dabei anhand der veröffentlichten Daten zu Subgruppen aus der BLISS-LN ausgewählt. Es wurden daher Subgruppenanalysen für die Renal Response und renalen Flares berechnet.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen werden in folgender Tabelle (siehe Tabelle 4-102) dargestellt.

Tabelle 4-102: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Herkunft	Region	MMF-Therapie	Biopsieklasse
Indirekter Vergleich von AURORA-2 und BLISS-LN				
Renal Response	○	○	○	○
Renale Flares	n. d.	n. d.	○	○
Indirekter Vergleich der Meta-Analyse (AURORA-1 und AURA-LV) und BLISS-LN				
Renal Response	○	○	○	○
MMF: Mycophenolatmofetil, n. d.: nicht durchgeführt, ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse				

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-103 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich von AURORA-2 und BLISS-LN hinsichtlich der Renal Response sowie den renalen Flares

Endpunkt	Herkunft	Region	MMF-Therapie	Biopsieklasse
Renal Response	0,922	0,968	n. a.	0,822
Renaler Flare	n. d.	n. d.	n. a.	0,751
MMF: Mycophenolatmofetil, n. d.: nicht durchgeführt, n. a.: nicht anwendbar				

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich von der Meta-Analyse von AURORA-1 und AURA-LV und BLISS-LN hinsichtlich der Renal Response

Endpunkt	Herkunft	Region	MMF-Therapie	Biopsieklasse
Renal Response	0,691	0,969	n. a.	0,767
MMF: Mycophenolatmofetil, n. d.: nicht durchgeführt, n. a.: nicht anwendbar				

4.3.2.1.3.2.2 Interaktionsterme der Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da keine Subgruppenanalyse einen signifikanten Interaktionsterm aufweist, werden die Ergebnisse aus diesen Analysen lediglich tabellarisch in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

AURORA-2

- Studienbericht [62]
- Studienprotokoll [84]
- Statistischer Analyseplan [85]
- Registereinträge [51-58]

AURORA-1

- Studienbericht [63]
- Studienprotokoll [86]
- Statistischer Analyseplan [87]
- Studienpublikation [31, 64]
- Registereinträge [47-50]

AURA-LV

- Studienbericht [65]
- Studienprotokoll [88]
- Statistischer Analyseplan [89]
- Studienpublikation [66]
- Registereinträge [42-46]

BLISS-LN

- European Public Assessment Report [78]
- Studienpublikationen oder Abstracts [67-77, 79-83]
- Registereinträge [59-61]

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1**

(Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend, es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend, es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend, es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	Nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend, es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend, es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-108: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend, es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend, es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend, es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend, es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend, es werden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend, es werden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-109: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend, es werden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-110: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend, es werden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend, es werden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, es werden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend, es werden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend, es werden keine weiteren Untersuchungen herangezogen.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Nutzenbewertung von Voclosporin zur Behandlung von aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV und V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) erfolgt auf Grundlage eines indirekten Vergleichs mit Belimumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Da keine direkt vergleichenden Studien von Voclosporin und Belimumab vorliegen, wurde ein adjustierter indirekter Vergleich auf Grundlage der randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Studien AURORA-2, AURORA-1 und AURA-LV und sowie BLISS-LN über den gemeinsamen Brückenkomparator Placebo in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie berechnet. Die Auswertung basiert primär auf dem indirekten Vergleich zwischen den Studien AURORA-2 und BLISS-LN. Um die Aussagekraft des indirekten Vergleiches zu erhöhen, wurden weiterhin Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dafür wurde eine Meta-Analyse der Studien AURA-LV und AURORA-1 berechnet und die Ergebnisse eines zusätzlichen Zeitpunktes der AURORA-2 nach insgesamt 2 Jahren Behandlungszeit (die gleiche Behandlungszeit wie die BLISS-LN) herangezogen. Die Ergebnisse wurden anschließend ebenfalls in einem adjustierten indirekten Vergleich betrachtet. Durch dieses Vorgehen wird gewährleistet, dass primär der längste Studienzeitraum (3 Jahre in der AURORA-2 und 2 Jahren in der BLISS-LN) für die Bewertung des Zusatznutzens von Voclosporin dargestellt wird (siehe Abschnitt „Studienzeitraum“).

Aufgrund der vollständig dargestellten Evidenz, der hohen Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib für die Einzelstudien und Ia für die Meta-Analysen), langen verblindeten Behandlungsphasen und Beobachtungszeiten, einer guten Studienqualität der einbezogenen Studien, der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte und überwiegend geringen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist die Aussagekraft der Studien sehr hoch. Die Studien AURA-LV und AURORA-1 sind hinsichtlich des Designs, der

Fragestellung, Patientencharakteristika, Intervention, Vergleichstherapie und Endpunkte vergleichbar und werden somit metaanalytisch zusammengefasst und als Sensitivitätsanalyse zum indirekten Vergleich von Voclosporin und Belimumab herangezogen. Die beiden Studien sind ebenfalls sehr gut mit der BLISS-LN vergleichbar, wie in Abschnitt 4.2.5.6 erläutert. Für die BLISS-LN kann aufgrund der fehlenden Studienunterlagen eine potenzielle Verzerrung nicht ausgeschlossen werden, dieser Unsicherheit wird aber mit verschiedenen Sensitivitätsanalysen und einer Meta-Analyse entgegengewirkt. Daher ist die Aussagekraft dieser in diesem Dossier dargestellten Evidenz zum Nachweis des Zusatznutzens als „Hinweis“ einzustufen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Im Folgenden wird der medizinische Zusatznutzen von Voclosporin, einschließlich dessen Ausmaß, für erwachsene Patienten mit einer aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) dargestellt. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht auf den gemäß der Verfahrensordnung des G-BA festgelegten Endpunktkategorien.

Ausmaß des Zusatznutzen

Eine Übersicht der wesentlichen Studienergebnisse von Endpunkten, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, wird in folgender Tabelle (siehe Tabelle 4-111) dargestellt. Die Auswahl belief sich dabei auf patientenrelevanten Endpunkten, die für die Studie BLISS-LN veröffentlicht wurden. Dargestellt wird die primäre Analyse, also der adjustierte indirekte Vergleich von Voclosporin und Belimumab anhand der Studien AURORA-2 und BLISS-LN.

Tabelle 4-111: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Voclosporin (AURORA-2) vs. Belimumab (BLISS-LN) Risk Ratio [95%-KI] ^a p-Wert	Voclosporin (Meta-Analyse) vs. Belimumab (BLISS-LN) Risk Ratio [95%-KI] ^a p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Gesamtmortalität	0,26 [0,01; 5,82] 0,394	Berechnung nicht sachgerecht	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität			
Renal Response	1,03 [0,69; 1,55] 0,885	1,49 [1,04; 2,14] 0,030	Zusatznutzen nicht belegt
UPCR ≤ 0,5 mg/mg	0,95 [0,64; 1,42] 0,803	1,49 [1,02; 2,17] 0,041	Zusatznutzen nicht belegt
Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation	0,95 [0,83; 1,08] 0,444	0,92 [0,83; 1,03] 0,136	Zusatznutzen nicht belegt
Reduktion der eGFR um mindestens 30 %	2,77 [0,82; 9,38] 0,102	3,60 [1,95; 6,65] < 0,001	Zusatznutzen nicht belegt
Reduktion der eGFR um mindestens 40 %	1,97 [0,41; 9,54] 0,398	4,62 [2,01; 10,62] 0,001	Zusatznutzen nicht belegt
Renaler Flare	1,07 [0,69; 1,68] 0,755	Nicht erhoben	Zusatznutzen nicht belegt
Erreichen einer Prednison-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag	0,76 [0,58; 1,01] 0,055	0,77 [0,58; 1,02] 0,068	Zusatznutzen nicht belegt
Erreichen einer Prednison-Dosis ≤ 5 mg/Tag	0,80 [0,60; 1,06] 0,123	0,81 [0,60; 1,09] 0,159	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit			
Jegliche UE	1,03 [0,93; 1,13] 0,565	Berechnung nicht sachgerecht	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE	0,72 [0,34; 1,53] 0,393		Zusatznutzen nicht belegt
SUE	0,89 [0,49; 1,63] 0,711		Zusatznutzen nicht belegt
Therapieabbrüche aufgrund von UE	0,55 [0,23; 1,33] 0,187		Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Bei folgenden Endpunkten zeigt ein RR > 1 einen Nachteil für Voclosporin an: Reduktion der eGFR um mindestens 30 % bzw. 40 %.</p> <p>95%-KI: 95%-Konfidenzintervall, UPCR: Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (urine protein creatinine ratio), UE: Unerwünschtes Ereignis, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)</p>			

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie AURORA-2 verstarben 4 Patienten, welche mit dem Placebo behandelt wurden. In der Studie BLISS-LN verstarben 3 Patienten, davon wurden 2 Patienten mit Belimumab und 1 Patient mit Placebo behandelt. Dies führte im indirekten Vergleich jedoch nicht zu einem statistisch signifikanten Vorteil von Voclosporin. Da es sich bei der Lupusnephritis auch nicht um eine akut letale Erkrankung handelt, sondern um ein langwieriges chronisches Leiden, wurde kein Unterschied in der Gesamtmortalität erwartet [2, 3].

Fazit zur Mortalität

Es besteht kein signifikanter Vorteil für Voclosporin im Vergleich zu Belimumab hinsichtlich der Mortalität. Der Zusatznutzen von Voclosporin in der Endpunktkategorie Mortalität gilt somit als nicht belegt.

Morbidität

Die Morbidität wurde in den Studien AURORA-2 und BLISS-LN anhand der folgenden Endpunkte untersucht und verglichen:

- Renal Response,
- UPCR $\leq 0,5$ mg/mg,
- fehlende Notwendigkeit einer Notfallmedikation,
- Reduktion der eGFR um mindestens 30 % bzw. 40 %,
- renale Flares und
- Erreichen einer täglichen Prednison-Dosierung von $\leq 7,5$ mg/Tag bzw. ≤ 5 mg/Tag.

Renal Response

Die Renal Response ist ein zusammengesetzter Endpunkt und zeigt ein Ansprechen der Niere auf die Behandlung an. Der Endpunkt setzt sich in der AURORA-2 aus den folgenden Einzelkomponenten zusammen:

- eine UPCR $\leq 0,5$ mg/mg und
- keine eGFR < 60 ml/min/1,73m² oder keinen bestätigten Abfall von ≥ 20 % gegenüber der eGFR zu Baseline und
- keine Anwendung einer Notfallmedikation und
- keine Einnahme von mehr als 10 mg Prednison für ≥ 3 aufeinanderfolgende Tage oder für insgesamt ≥ 7 Tage in den Wochen 44 – 52, unmittelbar vor der Beurteilung der Renal Response.

In der BLISS-LN besteht die Renal Response aus den folgenden Komponenten:

- eine bestätigte $UPCR \leq 0,7$ mg/mg,
- keine bestätigte $eGFR < 60$ ml/min/1,73m² oder keinen weiteren Abfall von ≥ 20 % unter dem Pre-Flare-Wert und
- kein Treatment-Failure

Das Ansprechen der Niere ist ein essentielles Therapieziel der Lupusnephritis, das anhand der Renal Response bestimmt werden kann. Die Lupusnephritis ist eine renale Komplikation der SLE und Nierenerkrankungen verlaufen zu Beginn häufig ohne spürbare Symptome [3, 6]. Eine fortschreitende Verschlechterung der Niere führt meist erst dann zu spürbaren Symptomen, wenn die Glomeruli bereits irreversibel geschädigt wurden und die Niere daher keine ausreichende Filtrationsleistung mehr erbringen kann [4]. In der klinischen Praxis werden daher die Parameter der Renal Response konstant geprüft, um somit einschränkende Symptome, wie Übelkeit, Erbrechen oder Erschöpfungszustände, welche bei fortschreitendem Funktionsverlust der Niere vermehrt auftreten, zu verhindern. Bleibt die Lupusnephritis unkontrolliert, verschlechtert sich der Zustand der Patienten progredient zu einem terminalen Nierenversagen (end-stage renal disease [ESRD]) [3, 5-7]. Patienten in diesem Stadium sind auf schwere invasive Eingriffe, wie Dialyse oder Nierentransplantation angewiesen [5, 6, 8].

In einem indirekten Vergleich von Voclosporin und Belimumab zeigt sich, dass beide Behandlungsmethoden vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Renal Response aufweisen können. Am Ende der jeweiligen Studien nach 2 Jahren (BLISS-LN) und 3 Jahren (AURORA-2) zeigen die beiden zielgerichteten Wirkstoffe in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie einen deutlichen Vorteil gegenüber der alleinigen Basistherapie. So erhöht eine Behandlung mit Voclosporin die Chance einer Renal Response um 37 % und die Behandlung mit Belimumab die Chance um 33 %, sodass bei den betroffenen Patienten die schweren chronischen Verläufe der Lupusnephritis abgemildert werden. Auch bei einer Sensitivitätsanalyse nach 2 Jahren Behandlungsdauer zeigt Voclosporin eine vergleichbare Wirksamkeit gegenüber Belimumab. Zudem ist vor allem auch der frühe Wirkeintritt von Voclosporin hervorzuheben. Im ersten Behandlungsjahr (untersucht in der Meta-Analyse von AURA-LV und AURORA-1) zeigen Patienten, die mit Voclosporin behandelt wurden, eine um 47 % erhöhte Chance eine Renal Response zu erreichen im Vergleich zu den Patienten, welche zwei Jahre mit Belimumab behandelt wurden. Im Vergleich zu einem Behandlungsjahr mit Belimumab zeigten die Patienten mit einer Voclosporin Behandlung sogar eine um 49 % erhöhte Chance für das Erreichen einer Renal Response. Die Behandlungseffekte treten somit bereits im frühen Behandlungsstadium ein und werden langfristig erhalten. Aufgrund der ähnlich hohen Effektivität beider Wirkstoffe im gesamten Verlauf der Behandlung gilt der Zusatznutzen von Voclosporin gegenüber Belimumab entsprechend den Kriterien des G-BA aber als nicht belegt.

$UPCR \leq 0,5$ mg/mg

Die Reduktion des UPCR ist eine wichtige Einzelkomponente der Renal Response und stellt eine lang etablierte Methode und einen der wichtigsten Parameter zur Bestimmung des

Nierenzustands dar [9]. Bei Patienten mit einer Lupusnephritis wird die Blut-Harn-Schranke aufgrund entzündlicher Prozesse beschädigt. Aufgrund dessen gehen essentielle Bluteiweiße über den Harn verloren, was zudem zu einer Hypertrophie der Niere und somit zu einer zusätzlichen Nierenschädigung führen kann [10]. Dieser Verlust an Proteinen tritt bereits im frühen Krankheitsstadium auf und muss schnell und effektiv behandelt werden [11]. Diese schnelle Reduktion der UPRC gilt als bester Prädiktor für den langfristigen Therapieerfolg (die Verminderung des Risikos einer ESRD oder Tod) [12-14].

Patienten, die mit Voclosporin und Belimumab behandelt wurden, zeigten eine ähnlich gute Reduktion des UPCR $\leq 0,5$ mg/mg über den gesamten Behandlungsverlauf. Im ersten Jahr der Behandlung zeigte sich ein Vorteil bei einer Behandlung mit Voclosporin, die Chance, dass der Patient eine UPCR $\leq 0,5$ mg/mg erreichte, war im Vergleich zu Belimumab um 49 % erhöht. Nach zwei Jahren Behandlungszeit zeigten beide Therapeutika eine vergleichbar gute Reduktion der UPCR gegenüber der alleinigen Basistherapie und erhöhten die Chance einer klinisch relevanten UPCR-Reduktion um 37 % (Voclosporin) bzw. 38 % (Belimumab). Im indirekten Vergleich zeigte sich daher eine vergleichbare Wirksamkeit. Auch am Ende der jeweiligen Studien waren die Ergebnisse von Voclosporin und Belimumab vergleichbar, sodass beide Wirkstoffe die Proteinurie verbessern und die Niere langfristig vor eskalierenden Schäden schützen und den Gesamtzustand des Patienten, v. a. hinsichtlich des Risikos einer ESRD, verbessern. Entsprechend den Kriterien des G-BA gilt durch die ähnliche Wirksamkeit über den gesamten Behandlungsverlauf der Zusatznutzen von Voclosporin gegenüber Belimumab als nicht belegt.

Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation

Die Verwendung einer Notfallmedikation ist zum einen ein Anzeichen auf eine Verschlechterung des Patientenzustandes und zum anderen erhöht die Gabe von Notfallmedikation das Risiko für weitere Nebenwirkungen und wird daher auch bei der Renal Response berücksichtigt.

Voclosporin und Belimumab zeigen in einem vergleichbaren Ausmaß, dass keine Notfallmedikation aufgrund einer Verschlechterung der Erkrankung benötigt wird. Der Zusatznutzen hinsichtlich des Endpunktes „Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation“ gilt somit als nicht belegt.

Reduktion der eGFR um mindestens 30 % bzw. 40 %

Die eGFR ist ein wichtiger Parameter zur Abschätzung der Nierenfunktion und daher Teil der Renal Response. Eine Reduktion der eGFR entspricht einer Verschlechterung der Nierenleistung, sodass es das Ziel ist die eGFR über die Behandlung möglichst bei hohen Werten zu halten. Um die bestmögliche Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wird die Reduktion um mindestens 30 % bzw. 40 % bei einer Behandlung mit Voclosporin oder Belimumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie herangezogen. Aufgrund des asymptomatischen Nierenfunktionsabfalls ist die Bestimmung der eGFR der einzige Parameter zur Früherkennung einer nachlassenden Filtrationsleistung. Dies ermöglicht eine Intervention, bevor sich der Zustand der Niere zu einer ESRD verschlechtert. Diese frühzeitige Behandlung

der ESRD ist wichtig, da Patienten mit einer langanhaltend verringerten eGFR ein erhöhtes Risiko für Hospitalisierungen, kardiovaskuläre-bedingte Tode und eine verringerte Lebensqualität aufweisen [15].

Die Reduktion der eGFR um mindestens 30 % bzw. 40 % tritt bei der Behandlung mit Voclosporin in einem vergleichbaren Ausmaß auf wie bei einer Behandlung mit Belimumab. Diese Vergleichbarkeit liegt sowohl nach einer Behandlungszeit mit Voclosporin von 3 Jahren als auch nach 2 Jahren vor. Dies ist vor allem hervorzuheben, da es sich bei Voclosporin um einen Calcineurin-Inhibitor (CNI) handelt. Diese Substanzklasse weist häufig eine Reduktion der eGFR auf. Dies wird in dem Nachteil von Voclosporin nach einem Behandlungsjahr gegenüber der Behandlung mit Belimumab deutlich. Dieser Nachteil liegt allerdings nur bei der Betrachtung von einem Behandlungsjahr und wird nach 2 bzw. 3 Behandlungsjahren aufgehoben. Die frühe Reduktion der eGFR ist daher transient, kontrollierbar und stellt keinen pathologischen und langanhaltenden Funktionsverlust der Niere dar. Der Zusatznutzen hinsichtlich des Endpunktes „Reduktion der eGFR“ gegenüber Belimumab gilt somit über den gesamten Behandlungsverlauf als nicht belegt.

Renaler Flare

Ein Flare ist der Schub einer Autoimmunerkrankung und damit eine rapide Verschlechterung der Erkrankung. Ein solcher Flare führt in vielen Fällen zu zusätzlichen Behandlungen und Hospitalisierungen [16]. Zudem ist das Auftreten eines renalen Flares ein Prädiktor für die Progression der CKD-Stufe (eine CKD-Stufe von 5 entspricht einer ESRD). Je nach Anzahl und Stärke der Flares lässt sich ableiten wie rapide und in welchem Ausmaß sich der Zustand der Niere verschlechtert [17].

Die Vermeidung der Flares ist bei der Behandlung mit Voclosporin in einem ähnlichen Ausmaß gegeben wie bei der Behandlung mit Belimumab. Der Zusatznutzen hinsichtlich des Endpunktes „Renaler Flare“ gilt somit als nicht belegt.

Erreichen einer Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/mg bzw. ≤ 5 mg/mg

Glucocorticoide, wie Prednison, sind ein essentieller Bestandteil der immunsuppressiven Basistherapie und werden häufig bei Autoimmunerkrankungen, wie Lupusnephritis, eingesetzt [18, 19]. Allerdings belasten Glucocorticoide den Patienten durch viele und z. T. sehr schwerwiegende Nebenwirkungen, wie Muskelatrophie, Abnahme der Leistungsfähigkeit, Katarakte, Osteopenie und Ödembildung [20-24]. Zudem führt die dauerhafte Einnahme von Glucocorticoiden über der Cushing-Schwelle (7,5 mg Prednison-Äquivalenten pro Tag), zum gleichnamigen Cushing-Syndrom. Dabei handelt es sich um eine chronische Körperformänderung, mit Fetteinlagerungen im Nacken-, Stamm- und Gesichtsbereich, zudem wird das Risiko einer Osteoporose und Diabetes erhöht [25, 26]. Da ein klares Behandlungsziel der Lupusnephritis die Reduktion der Glucocorticoid-Dosis ist [27], wurde primär die Reduktion unter 7,5 mg/Tag und zusätzlich die Reduktion unter 5 mg/Tag betrachtet.

Sowohl bei der Therapie mit Voclosporin als auch mit Belimumab kann der Glucocorticoid-Anteil der immunsuppressiven Basistherapie niedrig gehalten werden, ohne den Therapieerfolg

zu gefährden. Das Ausmaß der Glucocorticoid-Reduktion ist in beiden Fällen vergleichbar. Der Zusatznutzen hinsichtlich der Reduktion von Glucocorticoiden gilt somit als nicht belegt.

Fazit zur Morbidität

Durch die Behandlung mit Voclosporin zeigen die Patienten eine Verbesserung hinsichtlich des Zustandes der Niere, erkennbar durch die Renal Response und die Reduktion des UPCR. Weiterhin findet eine Reduktion der eGFR, eine charakteristische Nebenwirkung der CNI, in einem ähnlichen Ausmaß wie bei der Behandlung mit Belimumab statt. In der Sensitivitätsanalyse mithilfe einer Meta-Analyse von AURORA-1 und AURA-LV konnte ein Vorteil von Voclosporin gegenüber Belimumab hinsichtlich der Renal Response und des Erreichens einer $UPCR \leq 0,5$ mg/mg beobachtet werden. Dieser Vorteil zeigt die schnelle Wirksamkeit von Voclosporin. Über den anschließend gesamten Therapieverlauf liegt eine vergleichbare Wirksamkeit von Belimumab und Voclosporin vor. Daher gilt der Zusatznutzen für Voclosporin gegenüber Belimumab insgesamt als nicht belegt.

Sicherheit

Voclosporin und Belimumab zeigen ein ähnliches Sicherheitsprofil, welches in allen betrachteten Kategorien auf dem Niveau der immunsuppressiven Basistherapie liegt. Bei der Betrachtung der Gesamtraten aller UE zeigen die beiden Wirkstoffe vergleichbare Ergebnisse. Auch bei den Gesamtraten zu UE, die zu Therapieabbrüchen führten, sind ähnliche Anteile zu beobachten. Letztlich führt die Behandlung von Voclosporin in einem vergleichbaren Ausmaß wie die Behandlung mit Belimumab zu schwerwiegenden UE und SUE. Es ist dabei hervorzuheben, dass diese vergleichbaren Ergebnisse sowohl nach gleicher Behandlungsdauer von 2 Jahren auftreten, als auch beim Vergleich von 3 Jahren Behandlungszeit mit Voclosporin und lediglich 2 Jahren Belimumab-Behandlung.

Die Auswahl der UE nach SOC und PT erfolgte nach der Verfügbarkeit von veröffentlichten Daten der Studie BLISS-LN. Dabei wies keines der SUE nach SOC und PT signifikante Ergebnisse im indirekten Vergleich auf.

Damit zeigt sich, dass Voclosporin mit einem sehr guten Sicherheitsprofil, im Sinne einer Multitarget-Therapie, eingesetzt werden kann, ohne dass die behandelten Patienten durch zusätzliche Nebenwirkungen belastet werden. Das Sicherheitsprofil ist dabei mit Belimumab vergleichbar und zeigt hinsichtlich aller betrachteten Sicherheitsparametern „jegliche UE (nach SOC und PT)“, „SUE (nach SOC und PT)“ und „Schwere UE“ und „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ ähnliche Fallzahlen. Entsprechend den Kriterien des G-BA gilt durch das ähnliche Sicherheitsprofil der Zusatznutzen von Voclosporin gegenüber Belimumab als nicht belegt.

Ergebnisse zu Subgruppenanalysen

Es liegen keine Subgruppenanalysen mit einem signifikanten Interaktionsterm vor.

Schlussfolgerung zum Zusatznutzen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Lupusnephritis ist eine einschränkende und potenziell lebensbedrohliche Komplikation des SLE. Die betroffenen Patienten sind meist junge Erwachsene, deren Familienplanung und Karriereziele unter der Lupusnephritis leiden. Im späteren Krankheitsverlauf sind bereits alltägliche Aufgaben für die Patienten oft eine Herausforderung, was ihre Lebensqualität stark einschränkt [28-30]. Wenn die Lupusnephritis nicht frühzeitig kontrolliert wird, verschlechtert sich die Lage der Patienten progressiv. Die Leistung der Niere nimmt – anfänglich wenig spürbar – ab, bis es zu einem irreversiblen Schaden und Funktionsverlust der Niere kommt [3, 5-7]. Das Resultat sind schwere invasive Eingriffe, wie die Dialyse oder eine Nierentransplantation. Die bisherigen Behandlungsoptionen beruhen vielfach auf nebenwirkungsreichen und nicht-selektiven Off-Label-Therapeutika, die lediglich eine Basistherapie darstellen. Es werden dementsprechend Kombinationstherapeutika benötigt, die im Sinne einer Multitarget-Therapie verschiedene Wirkmechanismen kombinieren und somit die Wirksamkeit der gesamten Therapie erhöhen. Bisher erfüllt diese Rolle lediglich der subkutan oder intravenös verfügbare monoklonale Antikörper Belimumab, sodass weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf für schnell wirksame und sichere Therapieoptionen mit hoher Evidenz vorliegt.

Voclosporin ist ein neuartiger und innovativer Wirkstoff aus der Substanzklasse der CNI, welcher als einziger Vertreter für die Behandlung der Lupusnephritis zugelassen ist. Voclosporin inhibiert das Enzym Calcineurin, was die T-Zell-Rezeptor-vermittelte Immunantwort hemmt [31, 32]. Dadurch werden die mit Autoimmunerkrankungen zusammenhängenden eskalativen Gewebeschädigungen verhindert und die Funktion der Podozyten zur Aufrechterhaltung der Blut-Harn-Schranke erhalten. Für Voclosporin liegt ein sehr umfangreiches Studienprogramm mit den Studien AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 vor. Dabei zeigte Voclosporin über eine Behandlungsdauer von insgesamt 3 Jahren eine sehr gute Wirksamkeit gegenüber der immunsuppressiven Basistherapie. Während der Behandlung mit Voclosporin wiesen die Patienten bereits in den frühen Phasen der Behandlung (nach einem Jahr) eine 96 % höhere Chance für eine Renal Response auf. Das gleiche galt für das Erreichen einer UPCR \leq 0,5 mg/mg, dessen Chance um 104 % erhöht wurde, wenn ein Patient eine Behandlung mit Voclosporin erhielt. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Voclosporin eine effektive und schnelle Wirksamkeit gegenüber der immunsuppressiven Basistherapie vorweisen kann.

Voclosporin wird in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie zur Behandlung der Lupusnephritis eingesetzt. Somit stellt es neben Belimumab die zweite zugelassene Therapieoption im Sinne einer Multitarget-Therapie dar. Daraus folgt, dass Belimumab die einzige sachgerechte zweckmäßige Vergleichstherapie ist. Da keine direkt vergleichenden RCT für Voclosporin und Belimumab vorliegen, wurde im vorliegenden Dossier ein indirekter Vergleich der Studien AURORA-2 und BLISS-LN durchgeführt.

In diesem indirekten Vergleich zwischen Voclosporin und Belimumab zeigen beide Wirkstoffe ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil über den gesamten Behandlungszeitraum. In den frühen Behandlungsphasen ist Voclosporin Belimumab allerdings überlegen. Bei langfristigen Behandlungen führen beide Wirkstoffe in einem vergleichbaren Maße dazu, dass

sich der Zustand der Niere des Patienten mit Lupusnephritis verbessert. Somit sinkt das langfristige Risiko, eine ESRD zu entwickeln sowie das Risiko auf schwere invasive Behandlungen, wie Dialyse und Nierentransplantationen angewiesen zu sein. Dieser Effekt kann zudem mit einer geringeren Dosierung an nebenwirkungsreichen Glucocorticoiden erreicht werden und führt nicht zu zusätzlichen Nebenwirkungen. Dabei kann der Patient Voclosporin eigenständig oral einnehmen und wird somit weder auf zusätzliche Visiten und Applikationshilfen angewiesen sein, noch mit Injektions-bedingten Nebenwirkungen belastet werden.

Zusammenfassend weist Voclosporin ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Belimumab auf und stellt somit eine wichtige neue Therapieoption für alle Patienten mit Lupusnephritis dar. Vor allem in den frühen Phasen der Behandlung von Lupusnephritis zeigt Voclosporin eine sehr gute Wirksamkeit und Überlegenheit gegenüber Belimumab. Aufgrund der ähnlich hohen Effektivität beider Wirkstoffe über den gesamten Behandlungszeitraum gilt der Zusatznutzen von Voclosporin gegenüber Belimumab entsprechend den Kriterien des G-BA aber als nicht belegt.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-112: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV und V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V).	Zusatznutzen gegenüber Belimumab nicht belegt

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV und V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) wird Voclosporin gemäß Fachinformation in Kombination mit MMF verwendet [1]. Zusätzlich werden im Sinne einer Multi-Target-Therapie verschiedene Wirkmechanismen kombiniert, sodass Voclosporin in der therapeutischen Realität in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie verwendet wird. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie muss dementsprechend eine zugelassenes Kombinationstherapeutikum darstellen. Der einzige Wirkstoff, der diese Eigenschaften aufweist, ist der monoklonale Antikörper Belimumab [78]. Belimumab ist für die Behandlung von aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV und V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) zugelassen und wird in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie verwendet.

Da keine Studien vorliegen, die Voclosporin und Belimumab direkt vergleichen, wurde im vorliegenden Dossier ein indirekter Vergleich durchgeführt. Die Begründung für die Eignung der Studien für einen indirekten Vergleich wird in den Abschnitten 4.2.5.6, 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.1.1.3 ausgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Otsuka Pharma GmbH (2022): Lupkynis 7,9 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: 02.2023 [Zugriff: 28.01.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman D, et al. (2006): Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*; 54(8):2550-7.
3. Yap DY, Tang CS, Ma MK, Lam MF, Chan TM (2012): Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*; 27(8):3248-54.
4. Sakhi H, Moktefi A, Bouachi K, Audard V, Hénique C, Remy P, et al. (2019): Podocyte injury in lupus nephritis. *Journal of clinical medicine*; 8(9):1340.
5. Mahajan A, Amelio J, Gairy K, Kaur G, Levy RA, Roth D, et al. (2020): Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus*; 29(9):1011-20.
6. Kostopoulou M, Adamichou C, Bertias G (2020): An update on the diagnosis and management of lupus nephritis. *Current Rheumatology Reports*; 22(7):1-12.
7. Reppe Moe S, Haukeland H, Molberg Ø, Lerang K (2021): Long-Term Outcome in Systemic Lupus Erythematosus; Knowledge from Population-Based Cohorts. *Journal of clinical medicine*; 10(19):4306.
8. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM (2016): Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971–2015: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Arthritis & rheumatology*; 68(6):1432-41.
9. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S (1983): Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *New England Journal of Medicine*; 309(25):1543-6.
10. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I (1988): The progression of renal disease. *New England Journal of Medicine*; 318(25):1657-66.
11. Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, Waldherr R, Ho A, Andrassy K (2003): Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Annals of the rheumatic diseases*; 62(5):435-9.
12. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, Straub L, Houssiau FA, Cervera R, et al. (2015): Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis & rheumatology*; 67(5):1305-13.
13. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall'Era M, Mackay M, Rovin B, Cervera R, et al. (2015): A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus science & medicine*; 2(1):e000123.
14. G-BA (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis. [Zugriff: 07.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2916/2017-04-11_AM-RL-VI-SN_MMF-Lupusnephritis.pdf.

15. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS, et al. (2016): Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PloS one*; 11(7):e0158765.
16. Parikh SV, Nagaraja HN, Hebert L, Rovin BH (2014): Renal flare as a predictor of incident and progressive CKD in patients with lupus nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*; 9(2):279-84.
17. Sprangers B, Monahan M, Appel GB (2012): Diagnosis and treatment of lupus nephritis flares—an update. *Nature Reviews Nephrology*; 8(12):709-17.
18. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders H-J, Aringer M, Bajema I, et al. (2020): 2019 update of the joint European league against rheumatism and European renal association–European Dialysis and transplant association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Annals of the rheumatic diseases*; 79(6):713-23.
19. Rovin BH, Floege J, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, et al. (2021): KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney International*; 100(4):S1-S276.
20. Kung A, Chan T, Lau C, Wong R, Yeung S (1999): Osteopenia in young hypogonadal women with systemic lupus erythematosus receiving chronic steroid therapy: a randomized controlled trial comparing calcitriol and hormonal replacement therapy. *Rheumatology*; 38(12):1239-44.
21. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M (2000): Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*; 43(8):1801-8.
22. Lateef A, Petri M (2012): Unmet medical needs in systemic lupus erythematosus. *Arthritis research & therapy*; 14(4):1-9.
23. Sabio J, Vargas-Hitos J, Navarrete N, Hidalgo-Tenorio C, Jiménez-Alonso J (2010): Effects of low or medium-dose of prednisone on insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical & Experimental Rheumatology*; 28(4):483.
24. Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells G (2016): Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC medicine*; 14(1):1-12.
25. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Simeoli C, Colao A (2017): Cushing’s disease: the burden of illness. *Endocrine*; 56(1):10-8.
26. Pivonello R, De Leo M, Vitale P, Cozzolino A, Simeoli C, De Martino MC, et al. (2010): Pathophysiology of diabetes mellitus in Cushing’s syndrome. *Neuroendocrinology*; 92(Suppl. 1):77-81.
27. Tamirou F, D’Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Fiehn C, et al. (2016): Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*; 75:526-31.
28. Almaani S, Meara A, Rovin BH (2016): Update on lupus nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*; 12(5):825-35.
29. Wang H, Ren Y-L, Chang J, Gu L, Sun L-Y (2018): A systematic review and meta-analysis of prevalence of biopsy-proven lupus nephritis. *Archives of rheumatology*; 33(1):17-25.
30. Kent T, Davidson A, Newman D, Buck G, D’Cruz D (2017): Burden of illness in systemic lupus erythematosus: results from a UK patient and carer online survey. *Lupus*; 26(10):1095-100.

31. Rovin BH, Teng YO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J, et al. (2021): Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*; 397(10289):2070-80.
32. Moroni G, Ponticelli C (2021): AURORA 1 reports efficacy of voclosporin in lupus nephritis. *Nature Reviews Nephrology*:1-2.
33. G-BA (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-406 – Voclosporin - VERTRAULICH.
34. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. *Journal of the Medical Library Association*; 94(1):41.
35. Moroni G, Depetri F, Ponticelli C (2016): Lupus nephritis: when and how often to biopsy and what does it mean? *Journal of autoimmunity*; 74:27-40.
36. IQWiG (2022): Allgemeine Methoden - Version 6.1 Stand: 24.01.2022 URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
37. CHMP (2015): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis [Zugriff: 08.11.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-systemic-lupus-erythematosus-lupus_en.pdf.
38. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. (2007): Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clinical chemistry*; 53(4):766-72.
39. Habermann R, Perez-Chada L, Chandran V, Rosen C, Ritchlin C, Eder L, et al. (2020): ACR Convergence 2020 abstract supplement: a Delphi consensus study to standardize terminology for the pre-clinical phase of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*; 72:Abstract 0305.
40. Mejía-Vilet JM, Ayoub I (2021): The use of glucocorticoids in lupus nephritis: new pathways for an old drug. *Frontiers in medicine*; 16(8):62225.
41. Bruce IN, O'Keefe AG, Farewell V, Hanly JG, Manzi S, Su L, et al. (2015): Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Annals of the rheumatic diseases*; 74(9):1706-13.
42. Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2014): NCT02141672 - AURA-LV: Aurinia Urinary Protein Reduction Active - Lupus With Voclosporin (AURA-LV) (AURA-LV). [Zugriff: 23.06.2022]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02141672?term=voclosporin+OR+orelvo+OR+ISA-247+OR+ISATX-247+OR+LX-211+OR+ISA-247&draw=3&rank=12>.
43. Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2017): 2012-003364-51 - A Randomized, Controlled Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Voclosporin (23.7 mg BID, or 39.5 mg BID) with Placebo in Achieving Remission in Patients with Active Lupus Nephritis. [Zugriff: 23.06.2022]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003364-51/results>.
44. Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2015): SLCTR/2015/001 - Clinical study comparing the efficacy in the achievement of the remission (measured as reduction of proteinuria) and safety of two different doses of voclosporin and non active drug (placebo) in patients

- suffering from active lupus nephritis. [Zugriff: 23.06.2022]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2015/001>.
45. Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2014): EUCTR2012-003364-51-ES - Clinical study comparing the efficacy in the achievement of the remission (measured as reduction of proteinuria) and safety of two different doses of voclosporin and non active drug (placebo) in patients suffering from active lupus nephritis. [Zugriff: 23.06.2022]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003364-51-ES>.
46. Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2017): NCT02141672 - AURA-LV: Aurinia Urinary Protein Reduction Active - Lupus With Voclosporin (AURA-LV) AURA-LV. [Zugriff: 23.06.2022]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141672>.
47. Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2017): NCT03021499 - Aurinia Renal Response in Active Lupus With Voclosporin (AURORA). [Zugriff: 23.06.2022]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03021499?term=voclosporin+OR+orelvo+OR+ISA-247+OR+ISATX-247+OR+LX-211+OR+ISA-247&draw=3&rank=9>.
48. Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2017): 2016-004045-81 - A Randomized, Controlled Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Orelvo (voclosporin) (23.7 mg Twice Daily) with Placebo in Achieving Renal Response in Subjects with Active Lupus Ne... [Zugriff: 23.06.2022]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004045-81>.
49. Aurinia Pharmaceutical Inc. (2017): PER-023-17 - A CLINICAL STUDY TO ASSESS THE EFFICACY OF ORELVO (VOCLOSPORIN) COMPARED WITH PLACEBO IN ACHIEVING RENAL RESPONSE AFTER 24 WEEKS OF THERAPY IN SUBJECTS WITH ACTIVE LUPUS NEPHRITIS (LN). [Zugriff: 23.06.2022]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-023-17>.
50. Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2018): JPRN-JapicCTI-183821 - Aurinia Renal response in Active Lupus with Voclosporin (AURORA). [Zugriff: 23.06.2022]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183821>.
51. Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2018): Aurinia Renal Assessments 2: Aurinia Renal Response in Lupus With Voclosporin (AURORA2). [Zugriff: 23.06.2022]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03597464?term=voclosporin+OR+orelvo+OR+ISA-247+OR+ISATX-247+OR+LX-211+OR+ISA-247&draw=3&rank=6>.
52. Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2018): 2016-004046-28 - A Randomized, Controlled, Double-blind, Continuation Study Comparing the Long-term Safety and Efficacy of Orelvo (voclosporin) (23.7 mg Twice Daily) with Placebo in Subjects with Lupus Nephritis. [Zugriff: 23.06.2022]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004046-28>.
53. Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2018): JPRN-JapicCTI-184112 - AURORA 2: Aurinia Renal Response in Lupus Nephritis with Orelvo (voclosporin). [Zugriff: 23.06.2022]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184112>.
54. Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2018): PER-018-18 - AURORA (AURINIA ORELVO RENAL ASSESSMENTS) 2: AURINIA RENAL RESPONSE IN LUPUS NEPHRITIS WITH ORELVO. [Zugriff: 2022]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-018-18>.
55. Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2018): EUCTR2016-004046-28-ES - A clinical study to assess the long-term safety and efficacy of Orelvo (voclosporin) compared with placebo in subjects with active lupus nephritis (LN). [Zugriff: 23.06.2022]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004046-28-ES>.

56. Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2018): NCT03597464 - Aurinia Renal Assessments 2: Aurinia Renal Response in Lupus With Voclosporin AURORA2. [Zugriff: 23.06.2022]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03597464>.
57. Aurinia Pharmaceuticals I (2018): EUCTR2016-004046-28-BG - A clinical study to assess the long-term safety and efficacy of Orelvo (voclosporin) compared with placebo in subjects with active lupus nephritis (LN). [Zugriff: 23.06.2022]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004046-28-BG>.
58. Aurinia Pharmaceuticals Inc (2017): AUR-VCS-2016-01 - A Randomized, Controlled Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Voclosporin (23.7 mg Twice Daily) With Placebo in Achieving Renal Response in Subjects With Active Lupus Nephritis - WHO ICTRP (NCT03021499). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 12.08.2022]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03021499>
59. GlaxoSmithKline GmbH (2012): Efficacy and Safety of Belimumab in Patients With Active Lupus Nephritis (BLISS-LN). [Zugriff: 12.07.2022]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01639339?term=belimumab+or+benlysta+or+lymphotox-b&draw=3&rank=24>.
60. GlaxoSmithKline GmbH (2020): A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab plus Standard of Care versus Placebo plus Standard of Care in Adult Subjects with Active Lupus Nephritis [Zugriff: 12.07.2022]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004570-28/results>.
61. GlaxoSmithKline GmbH (2014): A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab Plus Standard of Care Versus Placebo Plus Standard of Care in Adult Subjects With Active Lupus Nephritis. [Zugriff: 12.07.2022]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006413>.
62. Aurinia Pharmaceuticals GmbH (2022): Final Clinical Study Report – AUR-VCS-2016-02 (AURORA 2) – A Randomized, Controlled Double-blind Continuation Study Comparing the Long-term Safety and Efficacy of Voclosporin (23.7 mg Twice Daily) with Placebo in Subjects with Lupus Nephritis.
63. Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2020): Final Clinical Study Report – AUR-VCS-2016-01 (AURORA 1) – A Randomized, Controlled Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Orelvo (voclosporin) (23.7 mg Twice Daily) with Placebo in Achieving Renal Response in Subjects with Active Lupus Nephritis.
64. Rubio J, Kyttaris V (2021): Journal Club: Efficacy and Safety of Voclosporin Versus Placebo for Lupus Nephritis (AURORA 1): A Double-Blind, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *ACR Open Rheumatology*; 3(12):827-31.
65. Aurinia Pharmaceuticals GmbH (2018): Clinical Study Report - AUR-VCS-2012-01 - A Randomized, Controlled Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Voclosporin (23.7 mg BID, or 39.5 mg BID) with Placebo in Achieving Remission in Patients with Active Lupus Nephritis - VERTRAULICH.
66. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft III WF, Dooley MA, Tumlin J, Romero-Diaz J, et al. (2019): A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney international*; 95(1):219-31.
67. Liu T, Neuner R, Thompson A, Pottackal G, Petullo D, Liu J, et al. (2022): Clinical pharmacology considerations for the approval of belimumab for the treatment of adult patients with active lupus nephritis: A regulatory perspective. *Lupus*; 31(4):424-32.

68. Rovin BH, Furie R, Teng YO, Contreras G, Malvar A, Yu X, et al. (2022): A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney international*; 101(2):403-13.
69. Rojas-Rivera J, Ortiz A, Carriazo S (2021): Belimumab in Lupus Nephritis. *The New England Journal of Medicine*; 384(2):187-.
70. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YO, Contreras G, et al. (2020): Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *New England Journal of Medicine*; 383(12):1117-28.
71. Ward M, Tektonidou MG (2020): Belimumab as add-on therapy in lupus nephritis. *N Engl J Med*; 383(12):1184-5.
72. Furie R, Rovin B, Houssiau F, Amoura Z, Santiago M, Contreras G, et al. Op0164 BLISS-LN: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of intravenous belimumab in patients with active lupus nephritis. *BMJ Publishing Group Ltd*; 2020.
73. Oliva-Damaso N, Bomback AS (2021): Belimumab in Lupus Nephritis: New Trial Results Arrive During an Exciting Time for Therapeutics. *American Journal of Kidney Diseases*; 77(6):984-7.
74. Yu X, Mok C, Bae S, Chen J, Xue A, Lanzon K, et al. (2021): Belimumab improves renal outcomes in lupus nephritis: pre-specified analyses of a phase 3 randomized trial in an East Asian population. *Rheumatic Disease*; 23(S1):328-30.
75. Rovin B, Houssiau FA, Furie R, Malvar A, Teng Y, Mok CC, et al. (2020): LB001 Efficacy and safety of belimumab in patients with active lupus nephritis: a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*; 35(Supplement_3):gfaa146. LB001.
76. Furie R, Rovin B, Houssiau F, Contreras G, Malvar A, Saxena A, et al. (2020): Effects of Belimumab on Renal Outcomes, Overall SLE Control and Biomarkers: Findings from a Phase 3, Randomized, Placebo-controlled 104-week Study in Patients with Active Lupus Nephritis. *Arthritis & Rheumatology*; 72:2916-9.
77. Rovin BH, Houssiau F, Furie R, Malvar A, Teng YO, Contreras G, et al. 506 Belimumab (BEL) improves renal outcomes in active Lupus Nephritis (LN): a phase 3 randomized, Placebo (PBO)-controlled trial. 2021.
78. European Medicines Agency (EMA) (2021): Assessment report - Benlysta. [Zugriff: 12.10.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/benlysta-h-c-2015-ii-0080-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
79. Yu X, Chen N, Xue J, Mok CC, Bae S-C, Peng X, et al. (2022): Efficacy and Safety of Belimumab in Patients With Lupus Nephritis: Subgroup Analyses of a Phase 3 Randomized Trial in the East Asian Population. *American Journal of Kidney Diseases*;
80. Weinmann-Menke J, Okada M, Arriens C, Jones-Leone A, Levy R, Gilbride J, et al. PO. 5.105 The effect of belimumab on extra-renal outcomes: results from the phase 3, randomised, placebo-controlled, 104-week bliss-ln study in patients with active lupus nephritis. *Archives of Disease in childhood*; 2022.
81. Steiger S, Ehreiser L, Anders J, Anders H-J (2022): Biological drugs for systemic lupus erythematosus or active lupus nephritis and rates of infectious complications. Evidence from large clinical trials. *Frontiers in Immunology*; 13
82. Chen P, Zhou Y, Wu L, Chen S, Han F (2022): Efficacy and safety of biologic agents for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*:10.1097.

83. Andreoli L, Amoura Z, Morales E, Jones-Leone A, Levy R, Gilbride J, et al. PO. 5.101 The effect of belimumab on renal outcomes in a pre-specified subgroup analysis of a phase 3 randomised trial in a european population with lupus nephritis. Archives of Disease in childhood; 2022.
84. Aurinia Pharmaceutical Inc. (2018): A Randomized, Controlled, Double-blind, Continuation Study Comparing the Long-term Safety and Efficacy of Orelvo (voclosporin) (23.7 mg Twice Daily) with Placebo in Subjects with Lupus Nephritis - VERTRAULICH.
85. Aurinia Pharmaceutical Inc. (2021): A Randomized, Controlled, Double-blind, Continuation Study Comparing the Long-term Safety and Efficacy of Orelvo (voclosporin) (23.7 mg Twice Daily) with Placebo in Subjects with Lupus Nephritis - VERTRAULICH.
86. Aurinia Pharmaceutical Inc. (2017): A Randomized, Controlled Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Orelvo (voclosporin) (23.7 mg Twice Daily) with Placebo in Achieving Renal Response in Subjects with Active Lupus Nephritis - VERTRAULICH.
87. Aurinia Pharmaceutical Inc. (2019): STATISTICAL ANALYSIS PLAN AURORA 1 CLINICAL TRIAL (AUR-VCS-2016-01).
88. Aurinia Pharmaceutical Inc. (2014): Studienprotokoll - A Randomized, Controlled Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Voclosporin (23.7 mg BID, or 39.5 mg BID) with Placebo in achieving Remission in Patients with Active Lupus Nephritis - VERTRAULICH.
89. Aurinia Pharmaceutical Inc. (2017): Statstischer Analyseplan - A Randomized, Controlled Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Voclosporin (23.7 mg BID, or 39.5 mg BID) with Placebo in Achieving Remission in Patients with Active Lupus Nephritis - VERTRAULICH.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.01.2023	
Zeitsegment	1974 to 2023 January 09	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [34]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lupus nephritis/	20227
2	(lupusnephritis or „lupus nephritis“).mp.	16684
3	1 or 2	22310
4	voclosporin*.mp.	339
5	(orelvo* or lupkynis* or luveniq*).mp.	15
6	(ISA 247 or ISA?247).mp.	71
7	(ISATX 247 or ISATX?247).mp.	23
8	(LX 211 or LX?211).mp.	78
9	VCS.mp.	1804
10	belimumab*.mp	3682
11	(benlysta* or lymphostat?b).mp.	288
12	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	2221
13	10 or 11	3688
14	12 and 13	98
15	3 and 14	82
16	random*.tw. Or placebo*.mp. Or double-blind.tw.	2147369
17	15 and 16	22

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.01.2023	
Zeitsegment	1946 to 2023 January 09	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [34]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lupus nephritis/	7654
2	(lupusnephritis or „lupus nephritis“).mp.	11659
3	1 or 2	11659
4	voclosporin*.mp.	101
5	(orelvo* or lupkynis* or luveniq*).mp.	6
6	(ISA 247 or ISA?247).mp.	14
7	(ISATX 247 or ISATX?247).mp.	11
8	(LX 211 or LX?211).mp.	22
9	VCS.mp.	1205
10	belimumab*.mp	957
11	(benlysta* or lymphostat?b).mp.	47
12	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	1325
13	10 or 11	961
14	12 and 13	29
15	3 and 14	27
16	randomized controlled trial.pt. OR randomized.mp. OR placebo.mp.	1064980
17	15 and 16	7

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.01.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(lupusnephritis or „lupus nephritis“)	918
2	voclosporin*	75
3	orelvo* or lupkynis* or luveniq*	4
4	"ISA 247" or ISA*247	24
5	"ISATX 247" or ISATX*247	3
6	"LX 211" or LX*211	111
7	VCS	10469
8	belimumab*	312
9	(benlysta* or lymphostat*b).mp.	22
10	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	10667
11	8 or 9	312
12	10 and 11	4
13	1 and 12	2

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.01.2023	
Zeitsegment	1974 to 2023 January 09	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [34]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lupus nephritis/	20227
2	(lupusnephritis or „lupus nephritis“).mp.	16684
3	1 or 2	22310
4	voclosporin*.mp.	339
5	(orelvo* or lupkynis* or luveniq*).mp.	15
6	(ISA 247 or ISA?247).mp.	71
7	(ISATX 247 or ISATX?247).mp.	23
8	(LX 211 or LX?211).mp.	78
9	VCS.mp.	1804
10	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	2221
11	3 and 10	177
12	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind.tw.	2147369
13	11 and 12	77

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.01.2023	
Zeitsegment	1946 to 2023 January 09	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [34]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lupus nephritis/	7670
2	(lupusnephritis or „lupus nephritis“).mp.	11686
3	1 or 2	11686
4	voclosporin*.mp.	101
5	(orelvo* or lupkynis* or luveniq*).mp.	6
6	(ISA 247 or ISA?247).mp.	14
7	(ISATX 247 or ISATX?247).mp.	11
8	(LX 211 or LX?211).mp.	22
9	VCS.mp.	1209
10	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	1329
11	3 and 10	54
12	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1496207
13	11 and 12	17

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.01.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(lupusnephritis or „lupus nephritis“)	918
2	voclosporin*	75
3	orelvo* or lupkynis* or luveniq*	4
4	"ISA 247" or ISA*247	24
5	"ISATX 247" or ISATX*247	3
6	"LX 211" or LX*211	111
7	VCS	10469
8	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	10667
9	1 and 8	57

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.01.2023	
Zeitsegment	1974 to 2023 January 09	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [34]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lupus nephritis/	20227
2	(lupusnephritis or „lupus nephritis“).mp.	16684
3	1 or 2	22310
4	exp belimumab/	3557
5	belimumab.mp.	3682
6	(benlysta* or lymphostat?b).mp.	288
7	4 or 5 or 6	3688
8	3 and 7	804
9	random*.tw. Or placebo*.mp. Or double-blind.tw.	2147369
10	8 and 9	276

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.01.2023	
Zeitsegment	1946 to January 09, 2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [34]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lupus nephritis/	7654
2	(lupusnephritis or „lupus nephritis“).mp.	11659
3	1 or 2	11659
4	belimumab*.mp.	957
5	(benlysta* or lymphostat?b).mp.	47
6	4 or 5	961
7	3 and 6	193
8	randomized controlled trial.pt OR randomized.mp. OR placebo.mp.	1064980
9	7 and 8	49

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.01.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(lupusnephritis or "lupus nephritis")	918
2	belimumab*	312
3	benlysta* or lymphostat?b	21
4	2 or 3	312
5	1 and 4	53

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov
Datum der Suche	11.01.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	voclosporin OR orelvo OR ISA-247 OR ISATX-247 OR LX-211 OR lupkynis OR luveniq
Treffer	25

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	11.01.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	voclosporin OR orelvo OR ISA-247 OR ISATX-247 OR LX-211 OR lupkynis OR luveniq
Treffer	7

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	11.01.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	voclosporin OR orelvo OR ISA-247 OR ISATX-247 OR LX-211 OR lupkynis OR luveniq
Treffer	48 Einträge für 33 Studien

Die gefundenen Registereinträge werden für Voclosporin verwendet. Um einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Belimumab durchzuführen, wurde anschließend eine Suche nach Registereinträgen für Belimumab durchgeführt.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov
Datum der Suche	11.01.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	belimumab OR benlysta OR lymphostat-b
Treffer	94

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	11.01.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	belimumab OR benlysta OR lymphostat-b
Treffer	36

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	11.01.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	belimumab OR benlysta OR lymphostat-b
Treffer	213 Einträge für 128 Studien

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nummer	Studie	Ausschlussgrund
1	Adamichou, C., Georgakis, S., & Bertsias, G. (2019). Cytokine targets in lupus nephritis: current and future prospects. <i>Clinical Immunology</i> , 206, 42-52.	A5
2	Pinnell, J., & Tosounidou, S. (2021). POS1452 De novo lupus nephritis following the introduction of belimumab.	A5
3	Furie, R., Rovin, B. H., Houssiau, F., Contreras, G., Curtis, P., Madan, A., ... & Roth, D. (2021). POS0689 A 6-month open-label extension study of the safety and efficacy of intravenous belimumab in patients with lupus nephritis.	A5
4	Rademacher, J. G., Schrempf, L. E., Plüß, M., Müller, G. A., & Korsten, P. (2018). PS8: 167 Therapeutic efficacy of belimumab in addition to standard therapy for lupus nephritis and neuropsychiatric lupus—case series of routinely collected data at a single centre.	A5
5	Urowitz, M. B., Wielage, R., Kelton, K. A., Ohsfeldt, R. L., Asukai, Y., & Ramachandran, S. (2017). FRI0298 Application of propensity score-matching methods to compare data from long-term extension trials with data from an existing lupus registry.	A1
6	Houssiau, F. A., & Doria, A. (2016). Targeting BAFF/BLyS in lupus: is the glass half-full or half-empty?. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> , 75(2), 321-322.	A5
7	van Vollenhoven, R. F., Petri, M., Wallace, D. J., Roth, D. A., Molta, C. T., Hammer, A. E., ... & Thompson, A. (2016). Cumulative corticosteroid dose over fifty-two weeks in patients with systemic lupus erythematosus: pooled analyses from the phase III belimumab trials. <i>Arthritis & rheumatology</i> , 68(9), 2184-2192.	A1
8	Furie, R., Toder, K., & Zapantis, E. (2015). Lessons learned from the clinical trials of novel biologics and small molecules in lupus nephritis. In <i>Seminars in nephrology</i> 35(5):509-520. WB Saunders.	A1
9	Rovin, B., Furie, R., Houssiau, F. A., Contreras, G., Teng, Y. K. O., Curtis, P., ... & Roth, D. (2021). FC 034 safety and efficacy of intravenous belimumab in	A5

Nummer	Studie	Ausschlussgrund
	patients with lupus nephritis: a 6-month open-label extension. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> , 36(Supplement_1)	
10	Furie R, Houssiau F, Lightstone L, Yu X, Weinmann-Menke J, Tanaka Y, Jones-Leone A, Gonzalez-Rivera T, Gilbride J, Madan A, Green Y, Roth D. Belimumab Improves Renal Responses in Patients with or Without Steroid Pulses During Induction Therapy for Lupus Nephritis [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2021; 73 (suppl 9).	A1
11	Amoura, Z., et al. "Effects of belimumab (bel) on renal outcomes in patients (pts) with relapsed and newly diagnosed active lupus nephritis (ln)." <i>Néphrologie & Thérapeutique</i> 18.5 (2022): 349.	A1
12	Sanjeev, Shrestha, et al. "Belimumab in Lupus Nephritis: A Systematic Review and Meta-Analysis." <i>Cureus</i> 13.12 (2021).	A5
13	Lei, Yutian, Jerome Loutan, and Hans-Joachim Anders. "B-cell depletion or belimumab or voclosporin for lupus nephritis?" <i>Current Opinion in Nephrology and Hypertension</i> 30.2 (2021): 237-244.	A5

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbank-suche(n) identifizierte(n), aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT05306379	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2022): AUR-VCS-2021-02 - A Single Center, Open Label, Phase 1 Drug-Drug Interaction Study to Investigate the Effects of Voclosporin on the Pharmacokinetics of Simvastatin in Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT05306379). Stand des Eintrags: 20.04.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05306379	A1
2	NCT05288855	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2022): AUR-VCS-2020-03 - A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Escalation Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Voclosporin in Adolescents With Lupus Nephritis - ClinicalTrials.gov (NCT05288855). Stand des Eintrags: 05.07.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05288855	A2
3	NCT05337124	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2022): AUR-VCS-2021-03 - A Prospective Observational Registry of Patients Treated With Lupkynis™ (Voclosporin) in the US - ClinicalTrials.gov (NCT05337124). Stand des Eintrags: 03.06.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05337124	A5
4	NCT05306873	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2022): DAIT ALE10 - A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Mycophenolate Mofetil Alone or With Voclosporin for Systemic Lupus: Examining Distinct Immunophenotypes to Validate and Enhance Rational Treatment (DIVERT) (ALE10) - ClinicalTrials.gov (NCT05306873). Stand des Eintrags: 15.11.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05306873	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
5	NCT04701528	Leiden University Medical Center (2020): NL73762.058.20 - An Open-Label Study Evaluating Anti-Viral Effects of Voclosporin in SARS-CoV-2 Positive Kidney Transplant Recipients - the VOCOVID Study - ClinicalTrials.gov (NCT04701528). Stand des Eintrags: 08.01.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04701528	A1
6	NCT04147650	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2019): AUR-VOS-2019-01 - A Randomized, Double-Masked, Vehicle-Controlled, Dose Ranging Study to Assess the Efficacy and Safety of Voclosporin Ophthalmic Solution (VOS) in Subjects With Dry Eye Syndrome (DES) - ClinicalTrials.gov (NCT04147650). Stand des Eintrags: 10.12.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04147650	A1
7	NCT03597464	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2018): AUR-VCS-2016-02 - A Randomized, Controlled, Double-blind, Continuation Study Comparing the Long-term Safety and Efficacy of Voclosporin (23.7 mg Twice Daily) With Placebo in Subjects With Lupus Nephritis - ClinicalTrials.gov (NCT03597464). Stand des Eintrags: 14.12.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03597464	eingeschlossen
8	NCT03598036	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2018): AUR-VCS-2017-03 - An Open-Label Dose-Exploration Cohort Study Evaluating the Efficacy and Safety of Voclosporin in Achieving Complete or Partial Remission of Proteinuria in Subjects With Focal Segmental Glomerulosclerosis - ClinicalTrials.gov (NCT03598036). Stand des Eintrags: 16.09.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03598036	A1
9	NCT03597139	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2018): AUR-VOS-2017-01 - An Investigator-Masked, Randomized, Parallel-Group Study of the Ocular Tolerability of Voclosporin Ophthalmic Solution Versus Restasis® in Subjects With Dry Eye Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03597139). Stand des Eintrags: 08.07.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03597139	A1
10	NCT03021499	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2017): AUR-VCS-2016-01 - A Randomized, Controlled Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Voclosporin (23.7 mg Twice Daily) With Placebo in Achieving Renal Response in Subjects With	eingeschlossen

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		Active Lupus Nephritis - ClinicalTrials.gov (NCT03021499). Stand des Eintrags: 16.06.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03021499	
11	NCT02949999	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2016): AUR-VCS-2015-J01 - A Single-center, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Ascending Multiple-dose, Safety, Tolerability, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of Voclosporin in Healthy Japanese Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT02949999). Stand des Eintrags: 17.01.2018. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02949999	A1
12	NCT02949973	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2016): AUR-VCS-2014-01 - An Exploratory Study Assessing the Short Term Predictors of Remission of Voclosporin 23.7mg Twice Daily (BID) in Combination With Standard of Care in Patients With Active Lupus Nephritis - ClinicalTrials.gov (NCT02949973). Stand des Eintrags: 19.03.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02949973	A5
13	NCT02141672	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2014): AUR-VCS-2012-01 - A Randomized, Controlled Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Voclosporin (23.7 mg BID, or 39.5 mg BID) With Placebo in Achieving Remission in Patients With Active Lupus Nephritis - ClinicalTrials.gov (NCT02141672). Stand des Eintrags: 18.05.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02141672	eingeschlossen
14	NCT01586845	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2012): ISA10-12 - A Phase III, Randomized, Multicentre, Open-Label, Concentration-Controlled, Safety and Efficacy Study of Voclosporin and Tacrolimus in Renal Transplantation - ClinicalTrials.gov (NCT01586845). Stand des Eintrags: 20.01.2014. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01586845	A1
15	NCT01236287	Weill Medical College of Cornell University (2010): NONE - Special Access for the Use of Voclosporin for Kidney Transplantation - ClinicalTrials.gov (NCT01236287). Stand des Eintrags: 06.04.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01236287	A5
16	NCT01243983	Lux Biosciences, Inc. (2010): LX211-11 2010-022128-63 (EudraCT Number) - A Multi-Center,	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		Double-Masked, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Voclosporin as Therapy in Subjects With Active Noninfectious Uveitis Involving the Intermediate and/or Posterior Segments of the Eye - ClinicalTrials.gov (NCT01243983). Stand des Eintrags: 10.01.2013. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01243983	
17	NCT00689767	Atrium Medical Corporation (2008): 801 Application #: 2008-001347-20 - COronary Native Artery First in Man Investigation of ISA 247 Elution to Prevent Restenotic Mechanisms - ClinicalTrials.gov (NCT00689767). Stand des Eintrags: 17.04.2013. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00689767	A2
18	NCT00408187	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2006): ISA05-25 - A Phase III, Randomized, Multicentre, Double-Blind, Placebo and Ciclosporin Controlled Study of ISA247 in Plaque Psoriasis Patients - ClinicalTrials.gov (NCT00408187). Stand des Eintrags: 30.07.2009. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00408187	A1
19	NCT00270634	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2005): ISA05-01 - A Phase IIb, Randomized, Multicenter, Open-Label, Concentration Controlled, Safety Study of ISA247 (Voclosporin) and Tacrolimus (Prograf®) in De Novo Renal Transplant Patients - ClinicalTrials.gov (NCT00270634). Stand des Eintrags: 12.02.2013. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00270634	A1
20	NCT00244842	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2005): ISA04-03 - A Phase III, Randomized, Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of ISA247 in Plaque Psoriasis Patients - ClinicalTrials.gov (NCT00244842). Stand des Eintrags: 29.09.2008. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00244842	A1
21	NCT00258713	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2005): ISA05-02 - A 36-Week Extension to Protocol ISA04-03 to Evaluate the Safety and Efficacy of ISA247 in Patients With Plaque Psoriasis - ClinicalTrials.gov (NCT00258713). Stand des Eintrags: 29.09.2008. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00258713	A1
22	NCT00404885	Lux Biosciences, Inc. (2006): LX211-03-UV EudraCT No: 2006-006545-13 - A Double-Masked, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-Center,	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		Dose-Ranging Study With an Optional Extension to Assess the Efficacy and Safety of LX211 as Therapy in Subjects With Active Sight Threatening, Non-infectious Anterior Uveitis - ClinicalTrials.gov (NCT00404885). Stand des Eintrags: 22.06.2012. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00404885	
23	NCT00404612	Lux Biosciences, Inc. (2006): LX211-01-UV EudraCT No: 2006-006543-31 - A Double-Masked, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multi-Center, Dose-Ranging Study With an Optional Extension to Assess the Efficacy and Safety of LX211 as Therapy in Subjects With Active Sight Threatening, Non-infectious Intermediate-, Anterior and Intermediate-, Posterior-, or Pan-Uveitis - ClinicalTrials.gov (NCT00404612). Stand des Eintrags: 11.10.2012. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00404612	A1
24	NCT00404742	Lux Biosciences, Inc. (2006): LX211-02-UV EudraCT No: 2006-006544-66 - A Double-Masked, Placebo-Controlled, Multi-Center, Parallel-Group, Dose-Ranging Study With an Optional Extension to Assess the Efficacy and Safety of LX211 as Therapy in Subjects With Clinically Quiescent Sight Threatening, Non-infectious Intermediate, Anterior and Intermediate, Posterior or Pan-Uveitis - ClinicalTrials.gov (NCT00404742). Stand des Eintrags: 22.06.2012. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00404742	A1
25	NCT00851734	Lux Biosciences, Inc. (2009): LX214-01 - A Phase 1 Dose-Escalation Study To Assess the Safety and Tolerability of LX214 Ophthalmic Solution in Healthy Volunteers, Followed By an Open-Label Evaluation of LX214 Ophthalmic Solution in Patients With Keratoconjunctivitis Sicca - ClinicalTrials.gov (NCT00851734). Stand des Eintrags: 22.06.2012. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00851734	A1
EU-CTR			
26	2016-004045-81	Aurinia Pharmaceuticals, Inc. (2017): AUR-VCS-2016-01 - A Randomized, Controlled Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Orelvo (voclosporin) (23.7 mg Twice Daily) with Placebo in Achieving Renal Response in Subjects with Active Lupus Nephritis - EU-CTR (2016-004045-81). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004045-81	eingeschlossen

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
27	2016-004046-28	Aurinia Pharmaceuticals, Inc. (2018): AUR-VCS-2016-02 - A Randomized, Controlled, Double-blind, Continuation Study Comparing the Long-term Safety and Efficacy of Orelvo (voclosporin) (23.7 mg Twice Daily) with Placebo in Subjects with Lupus Nephritis - EU-CTR (2016-004046-28). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004046-28	eingeschlossen
28	2020-001467-82	Leiden University Medical Center (2020): P020.051 - An Open-Label Study Evaluating Anti-Viral Effects of Voclosporin in SARS-CoV-2 Positive Kidney Transplant Recipients – the VOCOVID Study (COVID-19) - EU-CTR (2020-001467-82). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001467-82	A1
29	2020-005807-37	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2022): AUR-VCS-2020-03 - A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Escalation Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Voclosporin in Adolescents with Lupus Nephritis - EU-CTR (2020-005807-37). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005807-37	A1
30	2010-022128-63	Lux Biosciences, Inc. (2010): LX211-11 - A Multi-center, Double-Masked, Parallel Group, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Voclosporin as Therapy in Subjects with Active Non-Infectious Intermediate, Posterior or Panuveitis - EU-CTR (2010-022128-63). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022128-63	A1
31	2012-003364-51	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2014): AUR-VCS-2012-01 - A Randomized, Controlled Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Voclosporin (23.7 mg BID, or 39.5 mg BID) with Placebo in Achieving Remission in Patients with Active Lupus Nephritis - EU-CTR (2012-003364-51). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003364-51	eingeschlossen
32	2020-005528-12	Viela Bio, Inc. (2021): VIB7734.P2.S1 - A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of VIB7734 for the Treatment of Moderate to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus - EU-CTR (2020-005528-	A2

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		12). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005528-12	
WHO ICTRP			
33	JPRN-jRCT2071220014	Matsumaru Takehisa (2022): A single-center, open-label, randomized, two-group, two-period crossover trial (Phase 1) to investigate the food effects on the pharmacokinetics of oral voclosporin in healthy adult male subjects - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2071220014). Stand des Eintrags: 06.07.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2071220014	A1
34	NCT05337124	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2022): AUR-VCS-2021-03 - A Prospective Observational Registry of Patients Treated With LUPKYNIS™ (Voclosporin) in the US - WHO ICTRP (NCT05337124). Stand des Eintrags: 01.06.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05337124	A5
35	NCT05288855	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2022): A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Escalation Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Voclosporin in Adolescents With Lupus Nephritis - WHO ICTRP (NCT05288855). Stand des Eintrags: 02.07.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05288855	A2
36	NCT05306873	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2022): DAIT ALE10 - A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Mycophenolate Mofetil Alone or With Voclosporin for Systemic Lupus: Examining Distinct Immunophenotypes to Validate and Enhance Rational Treatment (DIVERT) (ALE10) - WHO ICTRP (NCT05306873). Stand des Eintrags: 02.11.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05306873	A1
37	NCT05306379	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2022): AUR-VCS-2021-02 - A Single Center, Open Label, Phase 1 Drug-Drug Interaction Study to Investigate the Effects of Voclosporin on the Pharmacokinetics of Simvastatin in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT05306379). Stand des Eintrags: 02.05.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05306379	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
38	2020-005807-37	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2022): AUR-VCS-2020-03 - A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Escalation Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Voclosporin in Adolescents with Lupus Nephritis - VOCAL - WHO ICTRP (2020-005807-37). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005807-37-ES	A1
39	NCT04701528	Leiden University Medical Center (2020): NL73762.058.20 - An Open-Label Study Evaluating Anti-Viral Effects of Voclosporin in SARS-CoV-2 Positive Kidney Transplant Recipients - the VOCOVID Study - WHO ICTRP (NCT04701528). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T04701528	A1
40	2020-001467-82	Leiden University Medical Center (2020): P020.051 - An Open-Label Study Evaluating Anti-Viral Effects of Voclosporin in SARS-CoV-2 Positive Kidney Transplant Recipients – the VOCOVID Study (COVID-19) - The VOCOVID Study - WHO ICTRP (2020-001467-82). Stand des Eintrags: 02.11.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001467-82-NL	A1
41	NCT04147650	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2019): AUR-VOS-2019-01 - A Randomized, Double-Masked, Vehicle-Controlled, Dose Ranging Study to Assess the Efficacy and Safety of Voclosporin Ophthalmic Solution (VOS) in Subjects With Dry Eye Syndrome (DES) - WHO ICTRP (NCT04147650). Stand des Eintrags: 02.12.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T04147650	A1
42	PER-018-18	Aurinia Pharmaceutical Inc., (2018): EUCTR2016-004046-28-HR 2016-004046-28 - A randomized, controlled, double-blind, continuation study comparing the long-term safety and efficacy of orelvo (voclosporin) (23.7 mg twice daily) with placebo in subjects with lupus nephritis - WHO ICTRP (PER-018-18). Stand des Eintrags: 02.10.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-018-18	eingeschlossen
43	JPRN-JapicCTI-184112	Aurinia Pharmaceuticals Inc./ CMIC Co., Ltd (2018): NCT03597464 - A Randomized, Controlled, Double-blind Continuation Study Comparing the Long term Safety and Efficacy of Orelvo (voclosporin) (23.7 mg Twice Daily) with Placebo in Subjects with Lupus Nephritis. - WHO	eingeschlossen

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		ICTRP (JPRN-JapicCTI-184112). Stand des Eintrags: 06.07.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184112	
44	NCT03597139	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2018): AUR-VOS-2017-01 - An Investigator-Masked, Randomized, Parallel-Group Study of the Ocular Tolerability of Voclosporin Ophthalmic Solution Versus Restasis® in Subjects With Dry Eye Disease - WHO ICTRP (NCT03597139). Stand des Eintrags: 02.07.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03597139	A1
45	NCT03597464	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2018): AUR-VCS-2016-02 - AURORA 2: Aurinia Renal Response in Lupus With Voclosporin - WHO ICTRP (NCT03597464). Stand des Eintrags: 08.11.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03597464	eingeschlossen
46	NCT03598036	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2018): AUR-VCS-2017-03 - An Open-Label Dose-Exploration Cohort Study Evaluating the Efficacy and Safety of Voclosporin in Achieving Complete or Partial Remission of Proteinuria in Subjects With Focal Segmental Glomerulosclerosis - WHO ICTRP (NCT03598036). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03598036	A1
47	2016-004046-28	Aurinia Pharmaceuticals, Inc. (2018): AUR-VCS-2016-02 2016-004046-28-ES - A Randomized, Controlled, Double-blind, Continuation Study Comparing the Long-term Safety and Efficacy of Orelvo (voclosporin) (23.7 mg Twice Daily) with Placebo in Subjects with Lupus Nephritis - AURORA (AURinia Orelvo Renal Assessments) 2: Aurinia Renal Response in Lupus with Orelvo - WHO ICTRP (2016-004046-28). Stand des Eintrags: 06.12.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004046-28-BG	eingeschlossen
48	2016-004046-28	Aurinia Pharmaceuticals, Inc. (2018): AUR-VCS-2016-02 - A Randomized, Controlled, Double-blind, Continuation Study Comparing the Long-term Safety and Efficacy of Orelvo (voclosporin) (23.7 mg Twice Daily) with Placebo in Subjects with Lupus Nephritis - AURORA (AURinia Orelvo Renal Assessments) 2: Aurinia Renal Response in Lupus with Orelvo - WHO ICTRP (2016-004046-28). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 11.01.2023]. URL:	eingeschlossen

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004046-28-ES	
49	JPRN-JapicCTI-183821	Aurinia Pharmaceuticals Inc./ CMIC Co., Ltd. (2018): NCT03021499 - A randomized, Controlled Double-blind study Comparing the Efficacy and Safety of Voclosporin (23.7 mg Twice Daily) with Placebo in Achieving Renal response in Subjects with Active Lupus Nephritis - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-183821). Stand des Eintrags: 06.07.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183821	eingeschlossen
50	PER-023-17	Aurinia Pharmaceutical Inc., (2017): 2016-004045-81 - A randomized, controlled double blind study comparing the efficacy and safety of orelvo (voclosporin) (23.7 mg twice daily) with placebo in achieving renal response in subjects with active lupus nephritis. - WHO ICTRP (PER-023-17). Stand des Eintrags: 02.10.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-023-17	eingeschlossen
51	NCT03021499	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2017): AUR-VCS-2016-01 - A Randomized, Controlled Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Voclosporin (23.7 mg Twice Daily) With Placebo in Achieving Renal Response in Subjects With Active Lupus Nephritis - WHO ICTRP (NCT03021499). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03021499	eingeschlossen
52	NCT02949973	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2016): AUR-VCS-2014-01 - An Exploratory Study Assessing the Short Term Predictors of Remission of Voclosporin 23.7mg Twice Daily (BID) in Combination With Standard of Care in Patients With Active Lupus Nephritis - WHO ICTRP (NCT02949973). Stand des Eintrags: 02.03.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02949973	A5
53	NCT02949999	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2016): AUR-VCS-2015-J01 - A Single-center, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Ascending Multiple-dose, Safety, Tolerability, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of Voclosporin in Healthy Japanese Volunteers - WHO ICTRP (NCT02949999). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02949999	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
54	SLCTR/2015/001	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (1-20): - A Randomized, controlled double blind study comparing the efficacy and safety of voclosporin (23.7 mg BID, or 39.5 mg BID) with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis - WHO ICTRP (SLCTR/2015/001). Stand des Eintrags: 02.11.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2015/001	eingeschlossen
55	2012-003364-51	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2014): AUR-VCS-2012-01 114577 - A Randomized, Controlled Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Voclosporin (23.7 mg BID, or 39.5 mg BID) with Placebo in Achieving Remission in Patients with Active Lupus Nephritis - AURA-LV: Aurinia Urinary protein Reduction Active? Lupus with Voclosporin - WHO ICTRP (2012-003364-51). Stand des Eintrags: 03.10.2016. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003364-51-ES	eingeschlossen
56	NCT02141672	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2014): AUR-VCS-2012-01 - A Randomized, Controlled Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Voclosporin (23.7 mg BID, or 39.5 mg BID) With Placebo in Achieving Remission in Patients With Active Lupus Nephritis - WHO ICTRP (NCT02141672). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141672	eingeschlossen
57	NCT01586845	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2012): ISA10-12 - A Phase III, Randomized, Multicentre, Open-Label, Concentration-Controlled, Safety and Efficacy Study of Voclosporin and Tacrolimus in Renal Transplantation - WHO ICTRP (NCT01586845). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01586845	A1
58	NCT01236287	Weill Medical College of Cornell University (2010): 0904010380 - Special Access for the Use of Voclosporin for Kidney Transplantation - WHO ICTRP (NCT01236287). Stand des Eintrags: 01.03.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01236287	A5
59	2010-022128-63	Lux Biosciences, Inc. (2010): LX211-11 - A Multi-center, Double-Masked, Parallel Group, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Voclosporin as Therapy in Subjects with Active Non-Infectious Uveitis Involving the Intermediate	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		and/or Posterior Segments of the Eye - WHO ICTRP (2010-022128-63). Stand des Eintrags: 02.01.2013. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022128-63-DE	
60	NCT00851734	Lux Biosciences, Inc. (2009): LX214-01 - A Phase 1 Dose-Escalation Study To Assess the Safety and Tolerability of LX214 Ophthalmic Solution in Healthy Volunteers, Followed By an Open-Label Evaluation of LX214 Ophthalmic Solution in Patients With Keratoconjunctivitis Sicca - WHO ICTRP (NCT00851734). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T00851734	A1
61	NCT00689767	Atrium Medical Corporation (2008): Application #: 2008-001347-20 801 - COronary Native Artery First in Man Investigation of ISA 247 Elution to Prevent Restenotic Mechanisms - WHO ICTRP (NCT00689767). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T00689767	A2
62	NCT00408187	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2006): ISA05-25 - A Phase III, Randomized, Multicentre, Double-Blind, Placebo and Ciclosporin Controlled Study of ISA247 in Plaque Psoriasis Patients - WHO ICTRP (NCT00408187). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T00408187	A1
63	NCT00270634	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2005): ISA05-01 - A Phase IIb, Randomized, Multicenter, Open-Label, Concentration Controlled, Safety Study of ISA247 (Voclosporin) and Tacrolimus (Prograf®) in De Novo Renal Transplant Patients - WHO ICTRP (NCT00270634). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T00270634	A1
64	NCT00258713	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2005): ISA05-02 - A 36-Week Extension to Protocol ISA04-03 to Evaluate the Safety and Efficacy of ISA247 in Patients With Plaque Psoriasis - WHO ICTRP (NCT00258713). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T00258713	A1
65	NCT00244842	Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2005): ISA04-03 - A Phase III, Randomized, Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of ISA247 in Plaque Psoriasis Patients - WHO ICTRP (NCT00244842). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff:	A1

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

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T00244842	
66	JPRN-jRCT2071220014	Matsumaru Takehisa (2022): A single-center, open-label, randomized, two-group, two-period crossover trial (Phase 1) to investigate the food effects on the pharmacokinetics of oral voclosporin in healthy adult male subjects - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2071220014). Stand des Eintrags: 06.07.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-jRCT2071220014	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT05604742	Xuna (2022): cGVHD202210310 - Belimumab for Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation - ClinicalTrials.gov (NCT05604742). Stand des Eintrags: 03.11.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT056 04742	A1
2	NCT05585671	RenJi Hospital (2022): BLM AI - Belimumab In Prevention of New-onset Lupus Nephritis In High Risk Patients - ClinicalTrials.gov (NCT05585671). Stand des Eintrags: 19.10.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT055 85671	A5
3	NCT05588830	The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School (2022): 2022-353-01 - The Efficacy and Safety of Telitacicept and Belimumab in Active Lupus Nephritis in the Real World: a Prospective Cohort Study - ClinicalTrials.gov (NCT05588830). Stand des Eintrags: 20.10.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT055 88830	A5
4	NCT05624437	Centre Hospitalier de Niort (2021): CHNiort - BELimumab corticoSteroids Sparing Treatment in Systemic Lupus - ClinicalTrials.gov (NCT05624437). Stand des Eintrags: 22.11.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT056 24437	A1
5	NCT05154734	Tianjin Medical University General Hospital (2021): IRB2021-YX-187-01 - Efficacy and Safety	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		of Belimumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders - ClinicalTrials.gov (NCT05154734). Stand des Eintrags: 10.05.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05154734	
6	NCT05338190	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2022): APHP201098 2021-000006-16 (EudraCT Number) - A Phase 3 Randomized and Double-blind Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab or Placebo in Addition to Rituximab in Adult Patients With Persistent or Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) - ClinicalTrials.gov (NCT05338190). Stand des Eintrags: 21.04.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05338190	A2
7	NCT05262686	Peking University People's Hospital (2022): Peking2021SLE - Efficacy and Immunological Evaluation of Belimumab Plus Low Dose IL-2 in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: a Randomised Prospective Study - ClinicalTrials.gov (NCT05262686). Stand des Eintrags: 25.03.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05262686	A2
8	NCT05069051	University Hospital Tuebingen (2021): BeliVeR, 3.0, 12.11.2021 - BeliVeR A Phase II Trial of Belimumab in Combination With Rituximab/Venetoclax in Patients With Refractory or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia - ClinicalTrials.gov (NCT05069051). Stand des Eintrags: 18.02.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05069051	A1
9	NCT04956484	Peking Union Medical College Hospital (2021): LXM-210622 - A Single Arm, 24 Weeks, Pilot Study of Belimumab In Treatment of Early Systemic Lupus Erythematosus - ClinicalTrials.gov (NCT04956484). Stand des Eintrags: 08.07.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04956484	A1
10	NCT05020782	University of Turin, Italy (2021): APSGB01 - Open-label, Prospective, Phase II Descriptive Pilot Trial of Belimumab Therapy for Refractory and/or Non-criteria Manifestations of Antiphospholipid Syndrome - ClinicalTrials.gov (NCT05020782). Stand des Eintrags: 23.05.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05020782	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
11	NCT04893161	First Affiliated Hospital Xi'an Jiaotong University (2021): XJTU1AF2020LSK-278 - A Model to Early Predict the Response of Belimumab Treatment in the Patients With Systemic Lupus Erythematosus - ClinicalTrials.gov (NCT04893161). Stand des Eintrags: 15.09.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04893161	A5
12	NCT04908865	GlaxoSmithKline (2021): 213560 - A Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Belimumab Plus Standard Therapy in Chinese Paediatric Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - ClinicalTrials.gov (NCT04908865). Stand des Eintrags: 07.12.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04908865	A1
13	NCT04660565	Peking Union Medical College Hospital (2020): IgG4-related disease,Belimumab - Belimumab Treatment for IgG4-related Disease, a Prospective, Open-label Clinical Trial - ClinicalTrials.gov (NCT04660565). Stand des Eintrags: 08.01.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04660565	A1
14	NCT04629144	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2020): APHP180351 - Multicenter Randomized Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Belimumab in the Treatment of Non-infectious Active Cryoglobulinemia Vasculitis Compared to Placebo. TRIBECA STUDY (Treatment nd Belimumab in Cryoglobulinemia Associated Vasculitis) - ClinicalTrials.gov (NCT04629144). Stand des Eintrags: 16.11.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04629144	A1
15	NCT04570306	Biomedical Research Foundation, Academy of Athens (2020): DB11 - Whole Blood Transcriptional and Mass Cytometry Immune Profiling in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Patients to Discern the Salutary Effects of Belimumab on Halting Disease Progression and Flares Without Compromising Host Fitness - ClinicalTrials.gov (NCT04570306). Stand des Eintrags: 07.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04570306	A1
16	NCT04515719	RenJi Hospital (2020): Btrial - Efficacy and Safety of Belimumab for Prevention of Disease Flares in SLE Patients With Low Disease Activity - ClinicalTrials.gov (NCT04515719). Stand des	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		Eintrags: 09.06.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04515719	
17	NCT04767698	Johns Hopkins University (2021): IRB00246563 - Addition of Belimumab to B-cell Depletion to Produce Prolonged Remission of Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Disease Activity - ClinicalTrials.gov (NCT04767698). Stand des Eintrags: 18.05.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04767698	A1
18	NCT04447053	National University Hospital, Singapore (2020): 10743-SUBTLE - Sequential Belimumab Followed by T-cell Based Therapy in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus (SUBTLE) - a Preliminary Proof-of-concept Mechanistic Study - ClinicalTrials.gov (NCT04447053). Stand des Eintrags: 17.12.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04447053	A5
19	NCT04179032	GlaxoSmithKline (2019): 200908 - A Multi-Center, Open-Label Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Pharmacodynamics of Subcutaneously Administered Belimumab, a Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Plus Standard Therapy in Pediatric Participants With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - ClinicalTrials.gov (NCT04179032). Stand des Eintrags: 11.04.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04179032	A1
20	NCT04136145	GlaxoSmithKline (2019): 209629 - An Open-label, Randomized, Parallel Group, Single Dose Study to Investigate the PK and Safety of Belimumab 200 mg Intravenous and 200 mg Subcutaneous Via Auto-injector in Chinese Healthy Participants - ClinicalTrials.gov (NCT04136145). Stand des Eintrags: 28.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04136145	A1
21	NCT04097561	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2019): 190140 19-I-0140 - A Phase 1 Evaluation of the Safety of Belimumab in People With Idiopathic CD4 Lymphopenia and Autoantibodies (Phoebe) - ClinicalTrials.gov (NCT04097561). Stand des Eintrags: 27.12.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04097561	A1
22	NCT03949855	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2019): DAIT ITN080AI NIAID CRMS ID#:38478 (Other Identifier: DAIT NIAID) - Efficacy of Belimumab and Rituximab Compared	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		to Rituximab Alone for the Treatment of Primary Membranous Nephropathy (ITN080AI) - ClinicalTrials.gov (NCT03949855). Stand des Eintrags: 23.09.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03949855	
23	NCT03967925	Rachel Jones (2019): 206852 - A Randomised, Double Blind, Controlled Mechanistic Study of Rituximab and Belimumab Combination Therapy in PR3 ANCA-associated Vasculitis - ClinicalTrials.gov (NCT03967925). Stand des Eintrags: 08.03.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03967925	A1
24	NCT03844061	Hospital for Special Surgery, New York (2019): 2018-2011 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Belimumab and Rituximab Combination Therapy for the Treatment of Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis - ClinicalTrials.gov (NCT03844061). Stand des Eintrags: 10.09.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03844061	A1
25	NCT03747159	Leiden University Medical Center (2018): NL65720.058.18 - A Randomized Trial to Investigate the Reset of Humoral Autoimmunity by Combining Belimumab With Rituximab in Severe Systemic Lupus Erythematosus - ClinicalTrials.gov (NCT03747159). Stand des Eintrags: 29.03.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03747159	A2
26	NCT04611971	Janssen Research & Development, LLC (2020): CR108910 2020-002481-14 (EudraCT Number) NOPRODPANAP1002 (Other Identifier: Janssen Research & Development, LLC) - A Phase 1, Single Center, Randomized, Controlled Platform Study Validating the Use of Candin As a Challenge Agent in Healthy Volunteers or Patients Given Concomitant Approved Interventions - ClinicalTrials.gov (NCT04611971). Stand des Eintrags: 21.06.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04611971	A1
27	NCT03591380	University of Wisconsin, Madison (2018): 2017-1385 Protocol Version 8/17/2020 (Other Identifier: UW Madison) A539742 (Other Identifier: UW Madison) SMPH/SURGERY/TRANSPLANT (Other Identifier: UW Madison) - CAMPath and BELimumab for the Induction of Donor Specific Humoral Transplant Tolerance in Sensitized Kidney Transplant Recipients To Improve Long-Term Allograft Survival - ClinicalTrials.gov	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		(NCT03591380). Stand des Eintrags: 09.01.2023. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03591380	
28	NCT03543839	Northwell Health (2018): 17-0861 - Pilot Trial of Belimumab in Early Lupus - ClinicalTrials.gov (NCT03543839). Stand des Eintrags: 06.12.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03543839	A1
29	NCT03370263	GlaxoSmithKline (2017): 207735 - BENLYSTA for Intravenous Injection / Subcutaneous Injection Special Drug Use Investigation - ClinicalTrials.gov (NCT03370263). Stand des Eintrags: 28.11.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03370263	A5
30	NCT03244059	University of Alabama at Birmingham (2017): IRB-300000119 - Proof-of-concept Randomized, Double-blind, Phase IIa Study to Show Feasibility, Validate Assays and Approaches, and Explore Dosing and Safety of Belimumab in Pulmonary Emphysema Patients - ClinicalTrials.gov (NCT03244059). Stand des Eintrags: 12.04.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03244059	A1
31	NCT03207958	Washington University School of Medicine (2017): 201709068 - A Pilot Study of Belimumab (Benlysta) for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation - ClinicalTrials.gov (NCT03207958). Stand des Eintrags: 12.10.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03207958	A1
32	NCT03125486	GlaxoSmithKline (2017): 207616 - Compassionate Use for Subcutaneous (SC) Belimumab - ClinicalTrials.gov (NCT03125486). Stand des Eintrags: 28.02.2018. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03125486	A5
33	NCT03154385	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2017): P130408 - RITUX-PLUS. A Prospective Open Trial to Assess the Efficacy and Safety of a Treatment Combining Rituximab and Belimumab in Adults With Persistent Immune Thrombocytopenia. - ClinicalTrials.gov (NCT03154385). Stand des Eintrags: 18.02.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03154385	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
34	NCT03312907	GlaxoSmithKline (2017): 205646 2016-003050-32 (EudraCT Number) - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 104-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab Administered in Combination With Rituximab to Adult Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - ClinicalTrials.gov (NCT03312907). Stand des Eintrags: 25.04.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03312907	A2
35	NCT04671706	Grupo de Trabajo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Fundación Española de Medicina (2020): BeliLES - Effectiveness, Tolerability, and Safety of Belimumab in Patients With Systemic Lupus Erythematosus Treated at the Spanish Departments of Internal Medicine - ClinicalTrials.gov (NCT04671706). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04671706	A1
36	NCT02880852	GlaxoSmithKline (2016): 200909 - A Single Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of GSK1550188 in Chinese Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - ClinicalTrials.gov (NCT02880852). Stand des Eintrags: 27.03.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02880852	A1
37	NCT02500251	E. Steve Woodle (2015): Belimumab - Belimumab-Based Plasma Cell Targeted Therapy to Impact Transplant Eligibility - ClinicalTrials.gov (NCT02500251). Stand des Eintrags: 22.04.2019. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02500251	A1
38	NCT02631538	GlaxoSmithKline (2015): 201842 2015-000400-26 (EudraCT Number) - A Randomized, Double Blind (Sponsor Open), Comparative, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Subcutaneous Belimumab (GSK1550188) and Intravenous Rituximab Co-administration in Subjects With Primary Sjögren's Syndrome - ClinicalTrials.gov (NCT02631538). Stand des Eintrags: 09.06.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02631538	A1
39	NCT02347891	Northwell Health (2015): 14-621 - Belimumab for Maintenance Therapy in Idiopathic Inflammatory Myositis - ClinicalTrials.gov (NCT02347891). Stand des Eintrags: 10.09.2019. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02347891	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02347891	
40	NCT02270970	Oklahoma Medical Research Foundation (2014): OMRF 14-18 - Evaluation of Belimumab Impact on a BLyS Activity Signature Test in the Absence of Confounding Polypharmacy - ClinicalTrials.gov (NCT02270970). Stand des Eintrags: 07.12.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02270970	A5
41	NCT02284984	Leiden University Medical Center (2014): NL4813605814 - Synergetic B-cell Immodulation in SLE - ClinicalTrials.gov (NCT02284984). Stand des Eintrags: 28.02.2019. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02284984	A5
42	NCT02119156	GlaxoSmithKline (2014): 116027 - An Open-label, Non-randomized, 52-Week Study to Evaluate Treatment Holidays and Rebound Phenomenon After Treatment With Belimumab 10 mg/kg in Systemic Lupus Erythematosus Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02119156). Stand des Eintrags: 31.01.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02119156	A5
43	NCT02124798	GlaxoSmithKline (2014): 200339 - An Open-Label Single-Arm Study to Evaluate the Reliability of an Autoinjector That Administers Belimumab Subcutaneously in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - ClinicalTrials.gov (NCT02124798). Stand des Eintrags: 11.04.2018. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02124798	A5
44	NCT02260934	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2014): DAIT ITN055AI CALIBRATE (Other Identifier: Immune Tolerance Network) - Rituximab Plus Cyclophosphamide Followed by Belimumab for the Treatment of Lupus Nephritis (ITN055AI) - ClinicalTrials.gov (NCT02260934). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02260934	A2
45	NCT01894360	GlaxoSmithKline (2013): 117100 - A Randomized, Parallel-Group, Open-Label Study to Estimate the Relative Bioavailability, Tolerability and Safety of a Single Dose of Belimumab Administered Subcutaneously to Healthy Subjects by Prefilled Syringe or Autoinjector - ClinicalTrials.gov (NCT01894360). Stand des Eintrags: 15.05.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01894360	A3

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01894360	
46	NCT01729455	GlaxoSmithKline (2012): 116543 HGS1006-C1124 (Other Identifier: Human Genome Sciences Inc.) - A 5-Year Prospective Observational Registry to Assess Adverse Events of Interest and Effectiveness in Adults With Active, Autoantibody-Positive Systemic Lupus Erythematosus Treated With or Without BENLYSTA™ (Belimumab) - ClinicalTrials.gov (NCT01729455). Stand des Eintrags: 05.07.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01729455	A1
47	NCT01762852	GlaxoSmithKline (2013): 114674 - BEL114674: A 2 Year Study of Efficacy and Safety of Intravenous Belimumab Versus Placebo in Subjects With Idiopathic Membranous Nephropathy - ClinicalTrials.gov (NCT01762852). Stand des Eintrags: 22.03.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01762852	A1
48	NCT01914770	GlaxoSmithKline (2012): 114246 - Effectiveness of Belimumab Treatment in a Subpopulation of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Patients: a Pooled Analysis of BLISS-52 and BLISS-76 - ClinicalTrials.gov (NCT01914770). Stand des Eintrags: 16.09.2013. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01914770	A1
49	NCT01705977	GlaxoSmithKline (2012): 115467 2011-005667-25 (EudraCT Number) HGS1006-C1113 (Other Identifier: Human Genome Sciences Inc.) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 52-Week Study to Assess Adverse Events of Special Interest in Adults With Active, Autoantibody-Positive Systemic Lupus Erythematosus Receiving Belimumab - ClinicalTrials.gov (NCT01705977). Stand des Eintrags: 29.11.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01705977	A1
50	NCT01663623	Human Genome Sciences Inc., a GSK Company (2012): 115466 - A Phase 3, Multi-Center, Multinational, Randomized, Double-Blind, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006) in Combination With Azathioprine for the Maintenance of Remission in Wegener's Granulomatosis and Microscopic Polyangiitis - ClinicalTrials.gov (NCT01663623). Stand des Eintrags: 17.04.2018. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01663623	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
51	NCT01670565	Hospital for Special Surgery, New York (2012): 2014-279 - Belimumab for the Treatment of Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: A Phase 2a, Single-centered, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Proof-of-concept Pilot Study. - ClinicalTrials.gov (NCT01670565). Stand des Eintrags: 24.05.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01670565	A1
52	NCT01639339	Human Genome Sciences Inc., a GSK Company (2012): 114054 2011-004570-28 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab Plus Standard of Care Versus Placebo Plus Standard of Care in Adult Subjects With Active Lupus Nephritis - ClinicalTrials.gov (NCT01639339). Stand des Eintrags: 19.03.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01639339	eingeschlossen
53	NCT01649765	GlaxoSmithKline (2012): 114055 2011-000368-88 (EudraCT Number) - A Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Belimumab, a Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Plus Standard Therapy in Pediatric Patients With Systemic Lupus Erythematosus - ClinicalTrials.gov (NCT01649765). Stand des Eintrags: 16.11.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01649765	A1
54	NCT01597492	Human Genome Sciences Inc., a GSK Company (2012): 115470 HGS1006-C1117 (Other Identifier: Human Genome Sciences Inc.) - A Phase 4, Multi-Center, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Effect of BENLYSTA™ (Belimumab; HGS1006) on Vaccine Responses in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - ClinicalTrials.gov (NCT01597492). Stand des Eintrags: 16.08.2018. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01597492	A1
55	NCT01632241	Human Genome Sciences Inc., a GSK Company (2012): 115471 HGS1006-C1112 (Other Identifier: Human Genome Sciences Inc.) 2011-005672-42 (EudraCT Number) U1111-1139-9723 (Other Identifier: Universal Trial Number) - A Phase 3/4, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006) in Adult Subjects of Black Race With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - ClinicalTrials.gov (NCT01632241). Stand des Eintrags: 08.09.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL:	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01632241	
56	NCT05659407	University of Cagliari (2022): PREDICT-SLE/RA - The BAFF-var Polymorphism as a Biomarker of Response to B-depletive Treatment in Patients Affected by Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: a Prospective Study - ClinicalTrials.gov (NCT05659407). Stand des Eintrags: 21.12.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05659407	A1
57	NCT01610492	GlaxoSmithKline (2012): 116472 - BEL116472. A 2 Year Mechanistic Study of Belimumab in Idiopathic Membranous Glomerulonephropathy - ClinicalTrials.gov (NCT01610492). Stand des Eintrags: 13.10.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01610492	A1
58	NCT01583530	Human Genome Sciences Inc. (2012): HGS1006-C1105 - A Randomized, Parallel-Group, Open-Label Study to Evaluate the Absolute Bioavailability, Pharmacokinetics, Tolerability and Safety of a High Concentration Formulation of Belimumab (HGS1006), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Administered Subcutaneously to Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01583530). Stand des Eintrags: 07.08.2013. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01583530	A1
59	NCT01532310	GlaxoSmithKline (2012): 114256 WEUKBRE6076 (Other Identifier: GSK) - WEUKBRE6076: Belimumab (BENLYSTA) Pregnancy Registry Protocol - ClinicalTrials.gov (NCT01532310). Stand des Eintrags: 25.02.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01532310	A1
60	NCT01597622	GlaxoSmithKline (2012): 114333 - BEL114333, a Multicenter, Continuation Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Who Completed the Phase III Study BEL113750 in Northeast Asia or Completed the Open-label Extension of HGS1006-C1115 in Japan - ClinicalTrials.gov (NCT01597622). Stand des Eintrags: 27.03.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01597622	A1
61	NCT01484496	Human Genome Sciences Inc., a GSK Company (2011): 112341 2011-003814-18 HGS1006-C1115 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		(HGS1006) Administered Subcutaneously (SC) to Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - ClinicalTrials.gov (NCT01484496). Stand des Eintrags: 06.06.2018. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01484496	
62	NCT01536379	GlaxoSmithKline (2012): 114424 - BEL114424: A Phase 2 Pilot, Multicentered, Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Potential for Efficacy and the Safety of Belimumab Plus Standard of Care Versus Placebo Plus Standard of Care in the Prevention of Allograft Rejection in Adult Subjects After Renal Transplantation - ClinicalTrials.gov (NCT01536379). Stand des Eintrags: 25.04.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01536379	A1
63	NCT01480596	GlaxoSmithKline (2011): 115123 - A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Belimumab in Subjects With Generalized Myasthenia Gravis (MG) - ClinicalTrials.gov (NCT01480596). Stand des Eintrags: 09.02.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01480596	A1
64	NCT01440361	GlaxoSmithKline (2011): 114870 - A Clinical and Mechanistic Proof of Efficacy Study With Belimumab in Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) Patients. - ClinicalTrials.gov (NCT01440361). Stand des Eintrags: 28.07.2014. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01440361	A1
65	NCT01345253	GlaxoSmithKline (2011): 113750 - GSK1550188 A 52 Week Study of Belimumab Versus Placebo in the Treatment of Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Located in Northeast Asia - ClinicalTrials.gov (NCT01345253). Stand des Eintrags: 04.10.2019. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01345253	A1
66	NCT01160666	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2010): P090208 - A Phase 2, Proof of Concept, 52-Week Open Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS (BAFF) Antibody, in Subjects With Primary Sjögren's Syndrome - ClinicalTrials.gov (NCT01160666). Stand des Eintrags: 03.07.2012. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01160666	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01160666	
67	NCT01142011	Cancer Trials Australia (2010): HGSI Belimumab in WM - A Single Arm, Phase II Study of the Anti-BlyS Monoclonal Antibody, Belimumab in Symptomatic Waldenstroms Macroglobulinaemia - ClinicalTrials.gov (NCT01142011). Stand des Eintrags: 10.02.2012. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01142011	A1
68	NCT03919643	Fundación Pública Andaluza para la gestión de la Investigación en Sevilla (2019): BAFF - B Cell Activating Factor Belonging to the TNF (Tumor Necrosis Factor) Family (BAFF) and a Proliferation-inducing Ligand (APRIL) in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Investigating Biomarkers for the Response to the Belimumab Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT03919643). Stand des Eintrags: 18.04.2019. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03919643	A3
69	NCT01025193	University of Pennsylvania (2009): IND 106342 - One Year Exploratory Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab for Normalization of Alloantibody Levels in Sensitized Patients Awaiting Kidney Transplantation - ClinicalTrials.gov (NCT01025193). Stand des Eintrags: 12.06.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01025193	A1
70	NCT01008982	University of Udine (2009): SS-BEL-01-1.0 - A Phase 2, Proof of Concept, 52-Week Open Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects With Primary Sjögren's Syndrome. - ClinicalTrials.gov (NCT01008982). Stand des Eintrags: 05.09.2012. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01008982	A1
71	NCT00931086	Human Genome Sciences Inc., a GSK Company (2009): NONE - Expanded Access Trial of Belimumab Antibody in RA Patients Who Were Previously Treated Under HGS Protocol LBRA99 - ClinicalTrials.gov (NCT00931086). Stand des Eintrags: 31.10.2012. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00931086	A1
72	NCT00732940	Human Genome Sciences Inc. (2008): HGS1006-1070 112232 (Other Identifier: GlaxoSmithKline) - A Phase 2, Multi-Center, Randomized, Open Label, Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		Biological Activity of 2 Dosing Schedules of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Administered Subcutaneously to Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - ClinicalTrials.gov (NCT00732940). Stand des Eintrags: 07.08.2013. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00732940	
73	NCT00724867	Human Genome Sciences Inc., a GSK Company (2008): 112233 HGS1006-C1066 (Other Identifier: Human Genome Sciences) - A Multi-Center, Continuation Trial of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Who Completed the Phase 3 Protocol HGS1006-C1056 in the United States - ClinicalTrials.gov (NCT00724867). Stand des Eintrags: 28.03.2016. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00724867	A1
74	NCT01516450	GlaxoSmithKline (2011): 116119 - An Open Label, Randomized, Parallel, Single Dose Study to Investigate Safety and Pharmacokinetics Following Intravenous Administration and Subcutaneous Administration of GSK1550188 in Healthy Japanese Males - ClinicalTrials.gov (NCT01516450). Stand des Eintrags: 12.06.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01516450	A1
75	NCT01858792	Human Genome Sciences Inc., a GSK Company (2012): 115030 - Efficacy and Safety of Belimumab in a Subgroup of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Patients With Higher Disease Activity (Anti-dsDNA Positive and Low Complement): A Pooled Analysis of the HGS1006-C1056 (BLISS-52) and HGS1006-C1057 (BLISS-76) Studies - ClinicalTrials.gov (NCT01858792). Stand des Eintrags: 21.05.2013. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01858792	A1
76	NCT00657007	Human Genome Sciences Inc. (2008): LBSL01 Partial NIH grant M01 RR 00043 - A Phase 1, Multi-Center, Double-Blind, Single and Double Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of LymphoStat-B™ (Monoclonal Anti-BLyS Antibody) in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus - ClinicalTrials.gov (NCT00657007). Stand des Eintrags: 02.08.2013. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00657007	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00657007	
77	NCT00712933	Human Genome Sciences Inc., a GSK Company (2008): 112234 2007-007648-85 (EudraCT Number) - A Multi-Center, Continuation Trial of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™) a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Who Completed the Phase 3 Protocol HGS1006-C1056 or HGS1006-C1057 - ClinicalTrials.gov (NCT00712933). Stand des Eintrags: 05.12.2019. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00712933	A1
78	NCT00583362	Human Genome Sciences Inc., a GSK Company (2007): 112626 - A Multi-Center, Open-Label, Continuation Trial LymphoStat-B™ Antibody (Monoclonal Anti-BLyS Antibody) in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Who Completed the Phase 2 Protocol LBSL02 - ClinicalTrials.gov (NCT00583362). Stand des Eintrags: 23.07.2019. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00583362	A1
79	NCT00583557	Human Genome Sciences Inc. (2007): LBRA99 - A Multi-Center, Open-Label, Continuation Trial of LymphoStat-B™ Antibody (Monoclonal Anti-BLyS Antibody) in Subjects With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Completed the Phase 2 Protocol LBRA01 - ClinicalTrials.gov (NCT00583557). Stand des Eintrags: 07.08.2013. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00583557	A1
80	NCT00424476	Human Genome Sciences Inc. (2007): HGS1006-C1057 BLISS-52 (Other Identifier: Human Genome Sciences Inc.) 110752 (Other Identifier: GSK) - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Wk Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - ClinicalTrials.gov (NCT00424476). Stand des Eintrags: 12.12.2016. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00424476	A1
81	NCT00410384	Human Genome Sciences Inc. (2006): HGS1006-C1056 BLISS-76 110751 (Other Identifier: GSK) - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 76-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - ClinicalTrials.gov (NCT00410384). Stand des Eintrags: 01.02.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00410384	
82	NCT00071487	Human Genome Sciences Inc. (2003): LBSL02 - A Phase 2, Multi-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of LymphoStat-B™ Antibody (Monoclonal Anti-BLyS Antibody) in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - ClinicalTrials.gov (NCT00071487). Stand des Eintrags: 07.08.2013. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00071487	A1
83	NCT00071812	Human Genome Sciences Inc. (2003): LBRA01 - A Phase 2, Multi-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of LymphoStat-B™ Antibody (Monoclonal Anti-BLyS Antibody) in Subjects With Rheumatoid Arthritis (RA) - ClinicalTrials.gov (NCT00071812). Stand des Eintrags: 14.08.2013. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00071812	A1
84	NCT05358652	Fundacin Biomedica Galicia Sur (2022): ISS 13844 - Precision Medicine in Lups Nephritis: A Multicenter Proof-of-concept Study for Histopathological Biomarkers Analysis in Renal Biopsy - ClinicalTrials.gov (NCT05358652). Stand des Eintrags: 03.05.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05358652	A5
85	NCT02769195	Monash University (2016): CF16/684 - 2016000335 CSDR-1320 (Other Identifier: GSK) - Utility of a Measure of Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) in SLE: Pooled Analysis of the HGS1006-C1056 (BLISS-76) and HGS1006-C1057 (BLISS-52) Trials - ClinicalTrials.gov (NCT02769195). Stand des Eintrags: 21.08.2019. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02769195	A1
86	NCT01381536	GlaxoSmithKline (2011): 114243 - GSK1550188, A Randomised, Single-blind, Placebo Controlled, Dose Ascending, Single Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamic of GSK1550188 in Japanese Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - ClinicalTrials.gov (NCT01381536). Stand	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		des Eintrags: 12.06.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01381536	
87	NCT05590390	Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona (2022): 3875CESC - Prevalence and Impact on Quality of Life of Osteoporosis and Fragility Fractures Among SLE Patients. (FRAIL Trial) - ClinicalTrials.gov (NCT05590390). Stand des Eintrags: 21.10.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05590390	A1
88	NCT02280902	University Hospital, Bordeaux (2014): CHUBX 2013/25 - Incidence and Risk Factors for Infections in Patient Treated With Corticosteroids, Immunosuppressive Drugs or Biotherapy for Immunologic and Inflammatory Diseases - ClinicalTrials.gov (NCT02280902). Stand des Eintrags: 03.02.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02280902	A5
89	NCT04369495	Universidad de Antioquia (2020): UAntioquia/GICIG/BAFF - BAFF Levels After Cyclophosphamide and Mycophenolate Use in Patients With Systemic Lupus Erythematosus - ClinicalTrials.gov (NCT04369495). Stand des Eintrags: 04.05.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04369495	A5
90	NCT03312335	Onur Boyman, MD (2017): USZ-IM-001 - Open-label, Monocentric, Phase II, Investigator-initiated Clinical Trial on Unbiased Characterization of Immunological Parameters in Interleukin-2-treated Systemic Lupus Erythematosus - ClinicalTrials.gov (NCT03312335). Stand des Eintrags: 19.08.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03312335	A2
91	NCT03501420	GlaxoSmithKline (2018): 207382 - Patient Phenotypes and Treatment Pathways in Primary Sjogren's Syndrome: an International Cross-sectional Survey of Rheumatologists and Adult Primary Sjögren's Syndrome Patients With Systemic Involvement (Adelphi 2018 pSS Disease Specific Programme) - ClinicalTrials.gov (NCT03501420). Stand des Eintrags: 23.01.2019. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03501420	A1
92	NCT03802188	McGill University Health Centre/Research Institute of the McGill University Health Centre (2018): MP-37-2019-4340 - Hydroxychloroquine Exposure in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) -	A2

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov (NCT03802188). Stand des Eintrags: 14.01.2019. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03802188	
93	NCT05362812	Charite University, Berlin, Germany (2022): PreLuFlare - Prediction of Lupus Renal Flares Study - ClinicalTrials.gov (NCT05362812). Stand des Eintrags: 10.05.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05362812	A5
94	NCT05201469	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2022): DAIT ITN091AI - A Phase 2a Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Multicenter Trial of VIB4920 for Active Lupus Nephritis (ITN091AI) - ClinicalTrials.gov (NCT05201469). Stand des Eintrags: 15.12.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05201469	A2
EU-CTR			
95	2011-000241-21	GlaxoSmithKline Research & Development Limited (2011): BEL114870 - A clinical and mechanistic proof of efficacy study with belimumab in chronic immune thrombocytopenia (ITP) patients - EU-CTR (2011-000241-21). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000241-21	A1
96	2007-007648-85	Human Genome Sciences, Inc. (2009): HGS1006-C1074 - A Multi-Center, Continuation Trial of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) who Completed the Phase 3 Protocol HGS1006-C1056 or HGS1006-C1057 - EU-CTR (2007-007648-85). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007648-85	A1
97	2016-003050-32	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2017): 205646 - Erythematosus (SLE) - EU-CTR (2016-003050-32). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003050-32	A2
98	2017-004645-24	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust and the University of Cambridge (2019): 206852 - A randomized, double blind, controlled mechanistic study of rituximab and belimumab combination therapy in PR3 ANCA-associated	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		vasculitis - EU-CTR (2017-004645-24). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004645-24	
99	2018-004645-16	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2019): 200908 - A Multi-Center, Open-Label Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Pharmacodynamics of Subcutaneously Administered Belimumab, a Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Plus Standard Therapy in Pediatric Participants with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - EU-CTR (2018-004645-16). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004645-16	A1
100	2015-000400-26	GlaxoSmithKline R&D Ltd (2016): 201842 - A randomized, double blind (sponsor open), comparative, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of subcutaneous belimumab (GSK1550188) and intravenous rituximab coadministration in subjects with primary Sjögren's syndrome. - EU-CTR (2015-000400-26). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000400-26	A1
101	2006-005177-21	Human Genome Sciences, Inc. (2007): HGS1006-C1056 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 76 week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - EU-CTR (2006-005177-21). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005177-21	A1
102	2008-008045-38	AZIENDA OSPEDALIERA S. MARIA DELLA MISERICORDIA (2009): SS-BEL-01 - A Phase 2, proof of concept, 52-Week Open Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with primary Sjögren's Syndrome. - EU-CTR (2008-008045-38). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008045-38	A1
103	2017-004366-10	University of Leicester (2019): 0642 - A Phase 2 Placebo-controlled Double Blinded Study to Assess the Efficacy and Safety of Belimumab in Subjects	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		with Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) - EU-CTR (2017-004366-10). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004366-10	
104	2011-005672-42	Human Genome Sciences, Inc. (a wholly owned subsidiary of GlaxoSmithKline PLC) (2013): HGS1006-C1112 - A Phase 3/4, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006) in Adult Subjects of Black Race With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - EU-CTR (2011-005672-42). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005672-42	A1
105	2009-015978-35	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (2009): P090208 - Etude ouverte de phase 2 de 52 semaines visant à établir l'efficacité et la tolérance du Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B), un anticorps monoclonal humanisé anti-BLys (BAFF), chez des patients atteints de syndrome de Sjögren primitif - EU-CTR (2009-015978-35). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015978-35	A1
106	2011-004570-28	Human Genome Sciences, Inc. (a wholly owned subsidiary of GlaxoSmithKline PLC) (2012): HGS1006-C1121 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab plus Standard of Care versus Placebo plus Standard of Care in Adult Subjects with Active Lupus Nephritis - EU-CTR (2011-004570-28). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004570-28	eingeschlossen
107	2011-006215-56	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2012): BEL114424 - BEL114424: A Phase 2 Pilot, Multicentered, Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Potential for Efficacy and the Safety of Belimumab plus Standard of Care versus Placebo plus Standard of Care in the Prevention of Allograft Rejection in Adult Subjects After Renal Transplantation. - EU-CTR (2011-006215-56). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006215-56	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
108	2015-002127-26	Fondazione Irccs Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico (2019): BAFFI_14 - Randomized, single-blind, controlled study of the anti-BAFF antibody belimumab or methylprednisolone treatment in hyperthyroid Graves' disease (GD) and active orbitopathy (GO) - EU-CTR (2015-002127-26). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002127-26	A1
109	2012-000385-38	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2012): BEL116472 - Idiopathic Membranous Glomerulonephropathy - EU-CTR (2012-000385-38). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000385-38	A1
110	2011-005667-25	GlaxoSmithKline, LLC (2012): HGS1006-C1113 - to Assess Adverse Events of Special Interest in Adults with Active, Autoantibody-Positive Systemic Lupus Erythematosus Receiving Belimumab - EU-CTR (2011-005667-25). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005667-25	A1
111	2017-003839-11	IRCCS Ospedale PedT.trico Bambino Gesù (2017): 1352_OPBG_2017 - Belimumab for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome open label phase II trial. BELNEPH STUDY - EU-CTR (2017-003839-11). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003839-11	A1
112	2011-003814-18	Human Genome Sciences, Inc. (a wholly owned subsidiary of GlaxoSmithKline PLC) (2012): HGS1006-C1115 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006) Administered Subcutaneously (SC) to Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - EU-CTR (2011-003814-18). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003814-18	A1
113	2011-004569-33	Human Genome Sciences Inc. (a wholly owned subsidiary of GlaxoSmithKline PLC) (2012): HGS1006-C1100 - A Multi-Center, Multinational, Randomized, Double-Blind, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006) in Combination with Azathioprine for the Maintenance of Remission in Wegener's	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		Granulomatosis and Microscopic Polyangiitis - EU-CTR (2011-004569-33). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004569-33	
114	2021-001802-30	Fraunhofer Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie (ITMP) (2021): TMP-3001-2020-30 - systemic lupus erythematosus (BeCarma) - EU-CTR (2021-001802-30). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001802-30	A5
115	2011-000368-88	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2012): BEL114055 - A Multi-center, Randomized Parallel Group, Placebo-Controlled Double-Blind Trial to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Belimumab, a Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Plus Standard Therapy in Pediatric Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - EU-CTR (2011-000368-88). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000368-88	A1
116	2011-000242-38	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2012): BEL114674 - idiopathic membranous nephropathy - EU-CTR (2011-000242-38). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000242-38	A1
117	2020-004568-25	DIPARTIMENTO DI SCIENZE CLINICHE E BIOLOGICHE (UNITO) (2021): BLAST - manifestations of Antiphospholipid Syndrome - EU-CTR (2020-004568-25). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004568-25	A1
118	2020-002622-87	University Hospital Tuebingen (2021): BeliVeR - relapsed chronic lymphocytic leukemia - EU-CTR (2020-002622-87). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002622-87	A1
119	2011-002068-26	GlaxoSmithKline Research & Development Limited (2011): BEL115123 - A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Belimumab in Subjects with Generalized Myasthenia Gravis (MG). - EU-CTR (2011-002068-26). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2011-002068-26	
120	2021-000006-16	Assistance Publique - Hopitaux De Paris (AP-HP) (2021): APHP201098 - (RITUX-PLUS 2) - EU-CTR (2021-000006-16). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000006-16	A1
121	2014-000488-42	Leiden University Medical Center (2014): Teng-001 - A proof-of-concept study involving synergetic B-cell immunomodulation in patients with refractory systemic lupus erythematosus - EU-CTR (2014-000488-42). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000488-42	A1
122	2007-003642-15	Charité Universitätsmedizin Berlin (2008): Belimumab bei ITP - A Randomized, Double-blind Superiority Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Belimumab in Refractory ITP Subjects - EU-CTR (2007-003642-15). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003642-15	A1
123	2018-001392-21	Leiden University Medical Center (2018): P018.087 - A randomized trial to investigate the reset of humoral autoimmunity by combining belimumab with rituximab in severe systemic lupus erythematosus - EU-CTR (2018-001392-21). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001392-21	A2
124	2015-005543-14	University College London (2018): CTU/2013/096 - Safety and efficacy of Belimumab After B cell depletion therapy in systemic LUPUS erythematosus - EU-CTR (2015-005543-14). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005543-14	A1
125	2017-003051-35	Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn (2018): DER-201701 - Efficacy of BELImumab for therapy-resistant SKIN manifestations in patients with lupus erythematosus (LE): A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week trial (BELI-SKIN) - EU-CTR (2017-003051-35). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003051-35	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
126	2020-004144-28	Cambridge university Hosptials NHS Foundation Trust and University of Cambridge (2020): CCTU0307 - PROphylaxis for paTiEnts at risk of COVID-19 infecTion - EU-CTR (2020-004144-28). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004144-28	A1
127	2017-001400-29	Assistance Publique - Hopitaux De Paris (AP-HP) (2018): P150302J - Treatment of severe refractory systemic lupus erythematosus by injection of allogeneic mesenchymal stem cells derived from the umbilical cord - MSC SLE - EU-CTR (2017-001400-29). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001400-29	A2
128	2022-002489-34	Pharma Mar, S.A. (2022): AV-APL-B-002-22 - A Multicentre, Open label, Randomised, Controlled, Basket, Pragmatic, Phase II, Clinical and Translational Study to Determine the Efficacy and Safety of Plitidepsin versus Control in Immunocompromised Adult Patients with Symptomatic COVID-19 requiring Hospital Care (NEREIDA) - EU-CTR (2022-002489-34). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002489-34	A1
129	2018-001808-11	Idorsia Pharmaceuticals Ltd (2018): ID-064A202 - A Phase 2b, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of cenerimod in subjects with moderate to severe systemic lupus erythematosus (SLE) - EU-CTR (2018-001808-11). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001808-11	A2
130	2010-023396-25	SuppreMol GmbH (2011): SM101-201-sle-10 - without a history of lupus nephritis - EU-CTR (2010-023396-25). [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023396-25	A1
WHO ICTRP			
131	NCT05604742	Xuna (2022): cGVHD202210310 - Belimumab for Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation - WHO ICTRP (NCT05604742). Stand des Eintrags: 07.11.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL:	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T05604742	
132	NCT05588830	The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School (2022): 2022-353-01 - The Efficacy and Safety of Telitacicept and Belimumab in Active Lupus Nephritis in the Real World: a Prospective Cohort Study - WHO ICTRP (NCT05588830). Stand des Eintrags: 03.10.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T05588830	A5
133	NCT05585671	RenJi Hospital (2022): BLM AI - Belimumab In Prevention of New-onset Lupus Nephritis In High Risk Patients - WHO ICTRP (NCT05585671). Stand des Eintrags: 02.10.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T05585671	A1
134	NCT05338190	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2022): 2021-000006-16 APHP201098 - A Phase 3 Randomized and Double-blind Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab or Placebo in Addition to Rituximab in Adult Patients With Persistent or Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) - WHO ICTRP (NCT05338190). Stand des Eintrags: 02.04.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T05338190	A2
135	NCT05262686	Peking University People's Hospital (2022): Peking2021SLE - Efficacy and Immunological Evaluation of Belimumab Plus Low Dose IL-2 in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: a Randomised Prospective Study - WHO ICTRP (NCT05262686). Stand des Eintrags: 04.04.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T05262686	A2
136	JPRN-jRCT1031210522	Matsuki Taizo (2021): - Real world effectiveness in Japanese LN patients treated with belimumab versus standard therapy - WHO ICTRP (JPRN-jRCT1031210522). Stand des Eintrags: 07.02.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-jRCT1031210522	A5
137	NCT05154734	Tianjin Medical University General Hospital (2021): IRB2021-YX-187-01 - Efficacy and Safety of Belimumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders - WHO ICTRP (NCT05154734). Stand des Eintrags: 01.05.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T05154734	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
138	NCT05624437	Centre Hospitalier de Niort (2021): CHNiort - BELimumab corticoSteroids Sparing Treatment in Systemic Lupus - WHO ICTRP (NCT05624437). Stand des Eintrags: 02.11.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05624437	A1
139	2021-000006-16	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (2021): APHP201098 - A phase 3 randomized and double-blind controlled trial comparing the efficacy and safety of subcutaneous belimumab or placebo in addition to rituximab in adult patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia (ITP) - WHO ICTRP (2021-000006-16). Stand des Eintrags: 02.03.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000006-16-FR	A2
140	ChiCTR2100052342	Affiliated Hospital of Guilin Medical College (0-24): - A clinical study on drug reduction and withdrawal initiated by investigators in the treatment of SLE patients with belyumumab for injection - WHO ICTRP (ChiCTR2100052342). Stand des Eintrags: 01.10.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100052342	A5
141	JPRN-jRCTs021210042	Ishii Tomonori (2021): - Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of belimumab for early systemic lupus erythematosus - BEFORE-S - WHO ICTRP (JPRN-jRCTs021210042). Stand des Eintrags: 01.10.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs021210042	A1
142	NCT05069051	University Hospital Tuebingen (2021): BeliVeR, 3.0, 12.11.2021 - BeliVeR A Phase II Trial of Belimumab in Combination With Rituximab/Venetoclax in Patients With Refractory or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia - WHO ICTRP (NCT05069051). Stand des Eintrags: 02.02.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05069051	A1
143	2021-001802-30	Fraunhofer Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie (ITMP) (2021): TMP-3001-2020-30 - Efficacy of belimumab to improve subclinical cardiovascular abnormalities - WHO ICTRP (2021-001802-30). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001802-30-DE	A3

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

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
144	2020-004568-25	DIPARTIMENTO DI SCIENZE CLINICHE E BIOLOGICHE (UNITO) (2021): BLAST - Open-label, prospective, phase II descriptive pilot trial of belimumab therapy for refractory and/or non-criteria - WHO ICTRP (2020-004568-25). Stand des Eintrags: 01.03.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004568-25-IT	A1
145	ChiCTR2100050041	Guangzhou Women's and Children's Medical Center (8-16): - A national multicentre retrospective study of belimumab in the treatment of Chinese children with systemic lupus erythematosus - WHO ICTRP (ChiCTR2100050041). Stand des Eintrags: 02.04.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100050041	A1
146	NCT05020782	University of Turin, Italy (2021): APSGB01 - Open-label, Prospective, Phase II Descriptive Pilot Trial of Belimumab Therapy for Refractory and/or Non-criteria Manifestations of Antiphospholipid Syndrome - WHO ICTRP (NCT05020782). Stand des Eintrags: 03.05.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05020782	A1
147	ChiCTR2100048518	The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University (7-09): - A prospective, multi-center, real-world clinical trial of tacrolimus combined with belimumab sequential regimen and low-dose multi-target regimen in the treatment of idiopathic membranous nephropathy - WHO ICTRP (ChiCTR2100048518). Stand des Eintrags: 02.03.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048518	A1
148	NCT04956484	Peking Union Medical College Hospital (2021): - A Single Arm, 24 Weeks, Pilot Study of Belimumab In Treatment of Early Systemic Lupus Erythematosus - WHO ICTRP (NCT04956484). Stand des Eintrags: 02.07.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04956484	A1
149	ChiCTR2100046985	Guangzhou Women and Children Medical Center (6-06): - Immune pathogenesis and treatment of biliary atresia - WHO ICTRP (ChiCTR2100046985). Stand des Eintrags: 01.01.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046985	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
150	2020-002622-87	University Hospital Tuebingen (2021): BeliveR - A phase II trial of belimumab in combination with - WHO ICTRP (2020-002622-87). Stand des Eintrags: 03.11.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002622-87-DE	A1
151	NCT04908865	GlaxoSmithKline (2021): 213560 - A Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Belimumab Plus Standard Therapy in Chinese Paediatric Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - WHO ICTRP (NCT04908865). Stand des Eintrags: 01.12.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T04908865	A1
152	NCT04893161	First Affiliated Hospital Xi'an Jiaotong University (2021): XJTU1AF2020LSK-278 - A Model to Early Predict the Response of Belimumab Treatment in the Patients With Systemic Lupus Erythematosus - WHO ICTRP (NCT04893161). Stand des Eintrags: 02.09.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T04893161	A5
153	NCT04767698	Johns Hopkins University (2021): IRB00246563 - Addition of Belimumab to B-cell Depletion to Produce Prolonged Remission of Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Disease Activity - WHO ICTRP (NCT04767698). Stand des Eintrags: 02.05.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T04767698	A1
154	ChiCTR2100043138	Affiliated Hospital of Guilin Medical College (2-05): Efficacy of belimumab combined with standard of care in patients with untreated systemic lupus erythematosus - WHO ICTRP (ChiCTR2100043138). Stand des Eintrags: 02.05.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043138	A1
155	ChiCTR2100042713	Children's Hospital of Chongqing Medical University (1-26): Effect of timing of belimumab administration on the treatment of Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus: a prospective analysis of results from the multicenter observational study in China - WHO ICTRP (ChiCTR2100042713). Stand des Eintrags: 01.05.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042713	A1
156	DRKS00022933	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2020): 2020-15357 - The Impact Of Physical Activity And Belimumab Treatment On Levels Of Fatigue And	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		Anti-Nr2 Antibodies In Sle Patients - AktiLup - WHO ICTRP (DRKS00022933). Stand des Eintrags: 01.11.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00022933	
157	NCT04629144	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2020): APHP180351 - Multicenter Randomized Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Belimumab in the Treatment of Non-infectious Active Cryoglobulinemia Vasculitis Compared to Placebo. TRIBECA STUDY (Treatment nd Belimumab in Cryoglobulinemia Associated Vasculitis) - WHO ICTRP (NCT04629144). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04629144	A1
158	NCT04611971	Janssen Research & Development, LLC (2020): CR108910 2020-002481-14 NOPRODPANAP1002 - A Phase 1, Single Center, Randomized, Controlled Platform Study Validating the Use of Candin As a Challenge Agent in Healthy Volunteers or Patients Given Concomitant Approved Interventions - WHO ICTRP (NCT04611971). Stand des Eintrags: 02.06.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04611971	A1
159	NCT04660565	Peking Union Medical College Hospital (2020): IgG4-related disease, Belimumab - Belimumab Treatment for IgG4-related Disease, a Prospective, Open-label Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT04660565). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04660565	A1
160	NCT04515719	RenJi Hospital (2020): Btrial - Efficacy and Safety of Belimumab for Prevention of Disease Flares in SLE Patients With Low Disease Activity - WHO ICTRP (NCT04515719). Stand des Eintrags: 02.06.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04515719	A1
161	NCT04447053	National University Hospital, Singapore (2020): 10743-SUBTLE - Sequential Belimumab Followed by T-cell Based Therapy in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus (SUBTLE) - a Preliminary Proof-of-concept Mechanistic Study - WHO ICTRP (NCT04447053). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04447053	A5

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
162	NCT04570306	Biomedical Research Foundation, Academy of Athens (2020): DB11 - Whole Blood Transcriptional and Mass Cytometry Immune Profiling in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Patients to Discern the Salutary Effects of Belimumab on Halting Disease Progression and Flares Without Compromising Host Fitness - WHO ICTRP (NCT04570306). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T04570306	A1
163	JPRN-jRCTs011190011	Atsumi Tatsuya (2020): Steroid-Independent protocol using BELimumab for disease flare in patients with systemic lupUS erythematosus - Sibelius Study - WHO ICTRP (JPRN-jRCTs011190011). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPR N-jRCTs011190011	A1
164	ChiCTR2000029113	Department of Rheumatology and Immunology, Guangzhou Women and Children Medical Center (1-14): - Study for belimumab in the treatment in children of systemic lupus erythematosus - WHO ICTRP (ChiCTR2000029113). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=Chi CTR2000029113	A1
165	NCT04179032	GlaxoSmithKline (2019): 200908 - A Multi-Center, Open-Label Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Pharmacodynamics of Subcutaneously Administered Belimumab, a Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Plus Standard Therapy in Pediatric Participants With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - WHO ICTRP (NCT04179032). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T04179032	A1
166	2018-004645-16	GlaxoSmithKline, S.A. (2019): 2018-004645-16-DE PLUTO-SC/ 200908 200908 - A Multi-Center, Open-Label Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Pharmacodynamics of Subcutaneously Administered Belimumab, a Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Plus Standard Therapy in Pediatric Participants with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - Ph 2 Benlysta, PLUTO-SC, PK-PD study in pediatric patients with SLE - WHO ICTRP (2018-004645-16). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2018-004645-16-ES	A1
167	2018-004645-16	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2019): 2018-004645-16-DE 200908 PLUTO-SC/	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		200908 - A Multi-Center, Open-Label Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Pharmacodynamics of Subcutaneously Administered Belimumab, a Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Plus Standard Therapy in Pediatric Participants with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - Ph 2 Benlysta, PLUTO-SC, PK-PD study in pediatric patients with SLE - WHO ICTRP (2018-004645-16). Stand des Eintrags: 02.03.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004645-16-NL	
168	NCT04136145	GlaxoSmithKline (2019): 209629 - An Open-label, Randomized, Parallel Group, Single Dose Study to Investigate the PK and Safety of Belimumab 200 mg Intravenous and 200 mg Subcutaneous Via Auto-injector in Chinese Healthy Participants - WHO ICTRP (NCT04136145). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T04136145	A1
169	NCT04097561	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2019): 19-I-0140 190140 - A Phase 1 Evaluation of the Safety of Belimumab in People With Idiopathic CD4 Lymphopenia and Autoantibodies (Phoebe) - WHO ICTRP (NCT04097561). Stand des Eintrags: 07.11.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T04097561	A1
170	2018-004645-16	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2019): PLUTO-SC/ 200908 200908 - A Multi-Center, Open-Label Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Pharmacodynamics of Subcutaneously Administered Belimumab, a Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Plus Standard Therapy in Pediatric Participants with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - Ph 2 Benlysta, PLUTO-SC, PK-PD study in pediatric patients with SLE - WHO ICTRP (2018-004645-16). Stand des Eintrags: 01.09.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004645-16-DE	A1
171	2017-004645-24	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust and the University of Cambridge (2019): 206852 - A randomized, double blind, controlled mechanistic study of rituximab and belimumab combination therapy in PR3 ANCA-associated vasculitis - (COMBIVAS) - WHO ICTRP (2017-004645-24). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004645-24-GB	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
172	NCT03949855	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2019): NIAID CRMS ID#:38478 DAIT ITN080AI - Efficacy of Belimumab and Rituximab Compared to Rituximab Alone for the Treatment of Primary Membranous Nephropathy (ITN080AI) - WHO ICTRP (NCT03949855). Stand des Eintrags: 03.10.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T03949855	A2
173	2015-002127-26	FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO (2019): BAFFI_14 - Randomized, single-blind, controlled study of the anti-BAFF antibody belimumab or methylprednisolone treatment in hyperthyroid Graves' disease (GD) and active orbitopathy (GO) - BAFFI_14 - WHO ICTRP (2015-002127-26). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2015-002127-26-IT	A1
174	NCT03919643	Fundación Pública Andaluza para la gestión de la Investigación en Sevilla (2019): BAFF - B Cell Activating Factor Belonging to the TNF (Tumor Necrosis Factor) Family (BAFF) and a Proliferation-inducing Ligand (APRIL) in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Investigating Biomarkers for the Response to the Belimumab Treatment - WHO ICTRP (NCT03919643). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T03919643	A3
175	2017-004366-10	University of Leicester (2019): 0642 - A Phase 2 Placebo-controlled Double Blinded Study to Assess the Efficacy and Safety of Belimumab in Subjects with Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) - Efficacy and Safety of Belimumab in the Treatment of IgA Nephropathy - WHO ICTRP (2017-004366-10). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2017-004366-10-GB	A1
176	NCT03844061	Hospital for Special Surgery, New York (2019): 2018-2011 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Belimumab and Rituximab Combination Therapy for the Treatment of Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis - WHO ICTRP (NCT03844061). Stand des Eintrags: 01.09.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T03844061	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
177	NCT03967925	Rachel Jones (2019): 206852 - A Randomised, Double Blind, Controlled Mechanistic Study of Rituximab and Belimumab Combination Therapy in PR3 ANCA-associated Vasculitis - WHO ICTRP (NCT03967925). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03967925	A1
178	NCT03747159	Leiden University Medical Center (2018): NL65720.058.18 - A Randomized Trial to Investigate the Reset of Humoral Autoimmunity by Combining Belimumab With Rituximab in Severe Systemic Lupus Erythematosus - WHO ICTRP (NCT03747159). Stand des Eintrags: 08.03.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747159	A2
179	2018-001392-21	Leiden University Medical Center (2018): P018.000 - A randomized trial to investigate the reset of humoral autoimmunity by combining belimumab with rituximab in severe systemic lupus erythematosus - WHO ICTRP (2018-001392-21). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001392-21-NL	A2
180	2017-003051-35	Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn (2018): DER-201701 - Efficacy of BELImumab for therapy-resistant SKIN manifestations in patients with lupus erythematosus (LE): A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week trial (BELI-SKIN) - BELI-SKIN - WHO ICTRP (2017-003051-35). Stand des Eintrags: 01.01.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003051-35-DE	A1
181	NCT03591380	University of Wisconsin, Madison (2018): 2017-1385 A539742 Protocol Version 8/17/2020 SMPH/SURGERY/TRANSPLANT - CAMPath and BELimumab for the Induction of Donor Specific Humoral Transplant Tolerance in Sensitized Kidney Transplant Recipients To Improve Long-Term Allograft Survival - WHO ICTRP (NCT03591380). Stand des Eintrags: 01.06.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03591380	A1
182	NCT03543839	Northwell Health (2018): 17-0861 - Pilot Trial of Belimumab in Early Lupus - WHO ICTRP (NCT03543839). Stand des Eintrags: 01.12.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03543839	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
183	NCT03370263	GlaxoSmithKline (2017): 207735 - BENLYSTA for Intravenous Injection / Subcutaneous Injection Special Drug Use Investigation - WHO ICTRP (NCT03370263). Stand des Eintrags: 05.12.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T03370263	A5
184	2017-003839-11	IRCCS Ospedale PedT..trico Bambino Gesù (2017): 1352_0PBG_2017 - Belimumab for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome open label phase II trial. BELNEPH STUDY - BELNEPH STUDY - WHO ICTRP (2017-003839-11). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2017-003839-11-IT	A1
185	2016-003050-32	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2017): 2016-003050-32-DE 205646 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 104-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab Administered in Combination with Rituximab to Adult Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - WHO ICTRP (2016-003050-32). Stand des Eintrags: 02.07.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2016-003050-32-NL	A2
186	NCT03312907	GlaxoSmithKline (2017): 2016-003050-32 205646 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 104-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab Administered in Combination With Rituximab to Adult Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - WHO ICTRP (NCT03312907). Stand des Eintrags: 04.01.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T03312907	A2
187	NCT03244059	University of Alabama at Birmingham (2017): IRB-300000119 - Proof-of-concept Randomized, Double-blind, Phase IIa Study to Show Feasibility, Validate Assays and Approaches, and Explore Dosing and Safety of Belimumab in Pulmonary Emphysema Patients - WHO ICTRP (NCT03244059). Stand des Eintrags: 01.04.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T03244059	A1
188	NCT03207958	Washington University School of Medicine (2017): 201709068 - A Pilot Study of Belimumab (Benlysta) for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation - WHO ICTRP	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		(NCT03207958). Stand des Eintrags: 02.10.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T03207958	
189	2016-003050-32	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2017): 205646 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo- - WHO ICTRP (2016-003050-32). Stand des Eintrags: 01.08.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2016-003050-32-DE	A2
190	NCT03125486	GlaxoSmithKline (2017): 207616 - Compassionate Use for Subcutaneous (SC) Belimumab - WHO ICTRP (NCT03125486). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T03125486	A5
191	NCT03154385	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2017): P130408 - RITUX-PLUS. A Prospective Open Trial to Assess the Efficacy and Safety of a Treatment Combining Rituximab and Belimumab in Adults With Persistent Immune Thrombocytopenia. - WHO ICTRP (NCT03154385). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T03154385	A1
192	ISRCTN47873003	University College London (2016): 32235 2015-005543-14 - Safety and efficacy of Belimumab After B cell depletion therapy in systemic LUPUS erythematosus - WHO ICTRP (ISRCTN47873003). Stand des Eintrags: 01.12.2021. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISR CTN47873003	A1
193	NCT02880852	GlaxoSmithKline (2016): 200909 - A Single Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of GSK1550188 in Chinese Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - WHO ICTRP (NCT02880852). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T02880852	A1
194	NCT02631538	GlaxoSmithKline (2015): 2015-000400-26 201842 - A Randomized, Double Blind (Sponsor Open), Comparative, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Subcutaneous Belimumab (GSK1550188) and Intravenous Rituximab Co-administration in Subjects With Primary Sjögren's Syndrome - WHO ICTRP (NCT02631538). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL:	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T02631538	
195	2015-000400-26	GlaxoSmithKline R&D Ltd (2015): 201842 - A randomized, double blind (sponsor open), comparative, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of subcutaneous belimumab (GSK1550188) and intravenous rituximab coadministration in subjects with primary Sjögren's syndrome. - WHO ICTRP (2015-000400-26). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2015-000400-26-SE	A1
196	NCT02500251	E. Steve Woodle (2015): Belimumab - Belimumab-Based Plasma Cell Targeted Therapy to Impact Transplant Eligibility - WHO ICTRP (NCT02500251). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T02500251	A1
197	NCT02347891	Northwell Health (2015): 14-621 - Belimumab for Maintenance Therapy in Idiopathic Inflammatory Myositis - WHO ICTRP (NCT02347891). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T02347891	A1
198	NCT02284984	Leiden University Medical Center (2014): NL4813605814 - Synergetic B-cell Immunomodulation in SLE - WHO ICTRP (NCT02284984). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T02284984	A5
199	DRKS00006413	Human Genome Sciences Inc., a GSK Company (2014): 2011-004570-28 NCT01639339 114054 HGS1006-C1121 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab Plus Standard of Care Versus Placebo Plus Standard of Care in Adult Subjects With Active Lupus Nephritis - BLISS-LN - WHO ICTRP (DRKS00006413). Stand des Eintrags: 01.11.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DR KS00006413	eingeschlossen
200	NCT02270970	Oklahoma Medical Research Foundation (2014): OMRF 14-18 - Evaluation of Belimumab Impact on a BlyS Activity Signature Test in the Absence of Confounding Polypharmacy - WHO ICTRP (NCT02270970). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T02270970	A5

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
201	NCT02260934	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2014): DAIT ITN055AI CALIBRATE - Rituximab Plus Cyclophosphamide Followed by Belimumab for the Treatment of Lupus Nephritis (ITN055AI) - WHO ICTRP (NCT02260934). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T02260934	A2
202	2014-000488-42	Leiden University Medical Center (2014): Teng-001 - Synergetic B-cell immunomodulation in SLE - WHO ICTRP (2014-000488-42). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2014-000488-42-NL	A1
203	PER-075-13	HUMAN GENOME SCIENCES, INC., (2014): - BREVAS - WHO ICTRP (PER-075-13). Stand des Eintrags: 02.10.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER -075-13	A1
204	NCT02124798	GlaxoSmithKline (2014): 200339 - An Open-Label Single-Arm Study to Evaluate the Reliability of an Autoinjector That Administers Belimumab Subcutaneously in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - WHO ICTRP (NCT02124798). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T02124798	A5
205	NCT02119156	GlaxoSmithKline (2014): 116027 - An Open-label, Non-randomized, 52-Week Study to Evaluate Treatment Holidays and Rebound Phenomenon After Treatment With Belimumab 10 mg/kg in Systemic Lupus Erythematosus Subjects - WHO ICTRP (NCT02119156). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T02119156	A5
206	PER-044-13	HUMAN GENOME SCIENCES, INC., (2014): WHO ICTRP (PER-044-13). Stand des Eintrags: 02.10.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER -044-13	A1
207	NCT01894360	GlaxoSmithKline (2013): 117100 - A Randomized, Parallel-Group, Open-Label Study to Estimate the Relative Bioavailability, Tolerability and Safety of a Single Dose of Belimumab Administered Subcutaneously to Healthy Subjects by Prefilled Syringe or Autoinjector - WHO ICTRP (NCT01894360). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL:	A3

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T01894360	
208	PER-059-12	GlaxoSmithKline, (2013): WHO ICTRP (PER-059-12). Stand des Eintrags: 02.10.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER -059-12	A1
209	NCT01762852	GlaxoSmithKline (2013): 114674 - BEL114674: A 2 Year Study of Efficacy and Safety of Intravenous Belimumab Versus Placebo in Subjects With Idiopathic Membranous Nephropathy - WHO ICTRP (NCT01762852). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T01762852	A1
210	NCT01858792	Human Genome Sciences Inc., A GSK Company (2012): 115030 - Efficacy and Safety of Belimumab in a Subgroup of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Patients With Higher Disease Activity (Anti-dsDNA Positive and Low Complement): A Pooled Analysis of the HGS1006-C1056 (BLISS-52) and HGS1006-C1057 (BLISS-76) Studies - WHO ICTRP (NCT01858792). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T01858792	A1
211	NCT01729455	GlaxoSmithKline (2012): A 5-Year Prospective Observational Registry to Assess Adverse Events of Interest and Effectiveness in Adults With Active, Autoantibody-Positive Systemic Lupus Erythematosus Treated With or Without BENLYSTA™ (Belimumab) - WHO ICTRP (NCT01729455). Stand des Eintrags: 02.07.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T01729455	A1
212	NCT01705977	GlaxoSmithKline (2012): 2011-005667-25 HGS1006-C1113 115467 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 52-Week Study to Assess Adverse Events of Special Interest in Adults With Active, Autoantibody-Positive Systemic Lupus Erythematosus Receiving Belimumab - WHO ICTRP (NCT01705977). Stand des Eintrags: 05.12.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T01705977	A1
213	PER-046-12	Human Genome Sciences, Inc., (2012): A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Belimumab (HGS 1006) Administered Subcutaneously (Sc) To Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). -	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		WHO ICTRP (PER-046-12). Stand des Eintrags: 02.10.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-046-12	
214	2011-000242-38	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2012): BEL114674 - BEL114674: A 2-year study of efficacy and safety of - WHO ICTRP (2011-000242-38). Stand des Eintrags: 04.11.2013. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000242-38-DE	A1
215	NCT01670565	Hospital for Special Surgery, New York (2012): 2014-279 - Belimumab for the Treatment of Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: A Phase 2a, Single-centered, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Proof-of-concept Pilot Study. - WHO ICTRP (NCT01670565). Stand des Eintrags: 03.05.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01670565	A1
216	NCT01663623	Human Genome Sciences Inc., a GSK Company (2012): 115466 - A Phase 3, Multi-Center, Multinational, Randomized, Double-Blind, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006) in Combination With Azathioprine for the Maintenance of Remission in Wegener's Granulomatosis and Microscopic Polyangiitis - WHO ICTRP (NCT01663623). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01663623	A1
217	NCT01649765	GlaxoSmithKline (2012): 114055 2011-000368-88 - A Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Belimumab, a Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Plus Standard Therapy in Pediatric Patients With Systemic Lupus Erythematosus - WHO ICTRP (NCT01649765). Stand des Eintrags: 02.11.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01649765	A1
218	NCT01632241	Human Genome Sciences Inc., a GSK Company (2012): HGS1006-C1112 2011-005672-42 115471 U1111-1139-9723 - A Phase 3/4, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006) in Adult Subjects of Black Race With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - WHO ICTRP (NCT01632241). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01632241	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
219	NCT01610492	GlaxoSmithKline (2012): 116472 - BEL116472. A 2 Year Mechanistic Study of Belimumab in Idiopathic Membranous Glomerulonephropathy - WHO ICTRP (NCT01610492). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T01610492	A1
220	NCT01597622	GlaxoSmithKline (2012): 114333 - BEL114333, a Multicenter, Continuation Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Who Completed the Phase III Study BEL113750 in Northeast Asia or Completed the Open-label Extension of HGS1006-C1115 in Japan - WHO ICTRP (NCT01597622). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T01597622	A1
221	NCT01597492	Human Genome Sciences Inc., a GSK Company (2012): HGS1006-C1117 115470 - A Phase 4, Multi-Center, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Effect of BENLYSTA™ (Belimumab; HGS1006) on Vaccine Responses in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - WHO ICTRP (NCT01597492). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T01597492	A1
222	NCT01583530	Human Genome Sciences Inc. (2012): HGS1006-C1105 - A Randomized, Parallel-Group, Open-Label Study to Evaluate the Absolute Bioavailability, Pharmacokinetics, Tolerability and Safety of a High Concentration Formulation of Belimumab (HGS1006), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Administered Subcutaneously to Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT01583530). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T01583530	A1
223	2011-000368-88	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2012): BEL114055 - A Multi-center, Randomized Parallel Group, Placebo-Controlled Double-Blind Trial to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Belimumab, a Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Plus Standard Therapy in Pediatric Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - Belimumab in pediatric patients with SLE - WHO ICTRP (2011-000368-88). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2011-000368-88-GB	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
224	NCT01914770	GlaxoSmithKline (2012): 114246 - Effectiveness of Belimumab Treatment in a Subpopulation of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Patients: a Pooled Analysis of BLISS-52 and BLISS-76 - WHO ICTRP (NCT01914770). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T01914770	A1
225	2012-000385-38	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2012): BEL116472 - A study to investigate belimumab in IMGN - WHO ICTRP (2012-000385-38). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2012-000385-38-GB	A1
226	2011-006215-56	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2012): BEL114424 NCT01536379 - BEL114424: A Phase 2 Pilot, Multicentered, Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Potential for Efficacy and the Safety of Belimumab plus Standard of Care versus Placebo plus Standard of Care in the Prevention of Allograft Rejection in Adult Subjects After Renal Transplantation. - WHO ICTRP (2011-006215-56). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2011-006215-56-GB	A1
227	NCT01536379	GlaxoSmithKline (2012): 114424 - BEL114424: A Phase 2 Pilot, Multicentered, Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Potential for Efficacy and the Safety of Belimumab Plus Standard of Care Versus Placebo Plus Standard of Care in the Prevention of Allograft Rejection in Adult Subjects After Renal Transplantation - WHO ICTRP (NCT01536379). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T01536379	A1
228	NCT01532310	GlaxoSmithKline (2012): 114256 WEUKBRE6076 - WEUKBRE6076: Belimumab (BENLYSTA) Pregnancy Registry Protocol - WHO ICTRP (NCT01532310). Stand des Eintrags: 07.03.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T01532310	A1
229	NCT01516450	GlaxoSmithKline (2011): 116119 - An Open Label, Randomized, Parallel, Single Dose Study to Investigate Safety and Pharmacokinetics Following Intravenous Administration and Subcutaneous Administration of GSK1550188 in Healthy Japanese Males - WHO ICTRP (NCT01516450).	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T01516450	
230	NCT01484496	Human Genome Sciences Inc., a GSK Company (2011): HGS1006-C1115 112341 2011-003814-18 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006) Administered Subcutaneously (SC) to Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - WHO ICTRP (NCT01484496). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T01484496	A1
231	NCT01480596	GlaxoSmithKline (2011): 115123 - A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Belimumab in Subjects With Generalized Myasthenia Gravis (MG) - WHO ICTRP (NCT01480596). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T01480596	A1
232	2011-002068-26	GlaxoSmithKline Research & Development Limited (2011): BEL115123 - A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Belimumab in Subjects with Generalized Myasthenia Gravis (MG). - WHO ICTRP (2011-002068-26). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2011-002068-26-DE	A1
233	NCT01440361	GlaxoSmithKline (2011): 114870 - A Clinical and Mechanistic Proof of Efficacy Study With Belimumab in Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) Patients. - WHO ICTRP (NCT01440361). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T01440361	A1
234	2011-000241-21	GlaxoSmithKline Research & Development Limited (2011): BEL114870 - A clinical and mechanistic proof of efficacy study with belimumab in chronic immune thrombocytopenia (ITP) patients - WHO ICTRP (2011-000241-21). Stand des Eintrags: 02.05.2013. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2011-000241-21-GB	A1
235	NCT01345253	GlaxoSmithKline (2011): 113750 - GSK1550188 A 52 Week Study of Belimumab Versus Placebo in	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		the Treatment of Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Located in Northeast Asia - WHO ICTRP (NCT01345253). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T01345253	
236	CTRI/2011/091/0002 19	Human Genome Sciences, Inc. 14200 Shady Grove Road	A1
237	NCT01160666	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2010): P090208 - A Phase 2, Proof of Concept, 52-Week Open Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS (BAFF) Antibody, in Subjects With Primary Sjögren's Syndrome - WHO ICTRP (NCT01160666). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T01160666	A1
238	NCT01142011	Cancer Trials Australia (2010): HGSI Belimumab in WM - A Single Arm, Phase II Study of the Anti-Blys Monoclonal Antibody, Belimumab in Symptomatic Waldenstroms Macroglobulinaemia - WHO ICTRP (NCT01142011). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T01142011	A1
239	NCT01025193	University of Pennsylvania (2009): IND 106342 - One Year Exploratory Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab for Normalization of Alloantibody Levels in Sensitized Patients Awaiting Kidney Transplantation - WHO ICTRP (NCT01025193). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T01025193	A1
240	NCT01008982	University of Udine (2009): SS-BEL-01-1.0 - A Phase 2, Proof of Concept, 52-Week Open Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects With Primary Sjögren's Syndrome. - WHO ICTRP (NCT01008982). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T01008982	A1
241	2009-015978-35	Assistance Publique - Hopitaux De Paris (AP-HP) (2009): P090208 - Etude ouverte de phase 2 de 52 semaines visant à établir l'efficacité et la tolérance du Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B), un anticorps monoclonal humanisé anti-BLys (BAFF), chez des patients atteints de syndrome de Sjögren primitif - BELISS - WHO ICTRP (2009-015978-35). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff:	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015978-35-FR	
242	NCT00931086	Human Genome Sciences Inc., a GSK Company (2009): HGS1006-C1089 - An Expanded Access Trial of Belimumab Antibody (Monoclonal Anti-BLyS Antibody) in Patients With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Were Previously Treated Under HGS Protocol LBRA99 - WHO ICTRP (NCT00931086). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T00931086	A1
243	2008-008045-38	AZIENDA OSPEDALIERA S. MARIA DELLA MISERICORDIA (2009): SS-BEL-01 - A Phase 2, proof of concept, 52-Week Open Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with primary Sjögren's Syndrome. - ND - WHO ICTRP (2008-008045-38). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008045-38-IT	A1
244	PER-098-08	HUMAN GENOME SCIENCES, INC., (2008): NCT00712933 - A Multi-Center, Continuation Trial of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) who Completed the Phase 3 Protocol HGS1006-C1056 or HGS1006-C1057. - WHO ICTRP (PER-098-08). Stand des Eintrags: 02.10.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-098-08	A1
245	NCT00732940	Human Genome Sciences Inc. (2008): HGS1006-1070 112232 - A Phase 2, Multi-Center, Randomized, Open Label, Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Biological Activity of 2 Dosing Schedules of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Administered Subcutaneously to Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - WHO ICTRP (NCT00732940). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T00732940	A1
246	NCT00724867	Human Genome Sciences Inc., a GSK Company (2008): HGS1006-C1066 112233 - A Multi-Center, Continuation Trial of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects With Systemic	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		Lupus Erythematosus (SLE) Who Completed the Phase 3 Protocol HGS1006-C1056 in the United States - WHO ICTRP (NCT00724867). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T00724867	
247	NCT00712933	Human Genome Sciences Inc., a GSK Company (2008): 112234 2007-007648-85 - A Multi-Center, Continuation Trial of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™) a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Who Completed the Phase 3 Protocol HGS1006-C1056 or HGS1006-C1057 - WHO ICTRP (NCT00712933). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T00712933	A1
248	NCT00657007	Human Genome Sciences Inc. (2008): Partial NIH grant M01 RR 00043 LBSL01 - A Phase 1, Multi-Center, Double-Blind, Single and Double Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of LymphoStat-B™ (Monoclonal Anti-BLyS Antibody) in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus - WHO ICTRP (NCT00657007). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T00657007	A1
249	2007-003642-15	Charité Universitätsmedizin Berlin (2008): Belimumab bei ITP - A Randomized, Double-blind Superiority Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Belimumab in Refractory ITP Subjects - WHO ICTRP (2007-003642-15). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2007-003642-15-DE	A1
250	NCT00583557	Human Genome Sciences Inc. (2007): LBRA99 - A Multi-Center, Open-Label, Continuation Trial of LymphoStat-B™ Antibody (Monoclonal Anti-BLyS Antibody) in Subjects With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Completed the Phase 2 Protocol LBRA01 - WHO ICTRP (NCT00583557). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T00583557	A1
251	NCT00583362	Human Genome Sciences Inc., a GSK Company (2007): 112626 - A Multi-Center, Open-Label, Continuation Trial LymphoStat-B™ Antibody (Monoclonal Anti-BLyS Antibody) in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Who	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		Completed the Phase 2 Protocol LBSL02 - WHO ICTRP (NCT00583362). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T00583362	
252	PER-037-07	HUMAN GENOME SCIENCES, INC., (2007): 2007-007648-85 NA NCT00424476 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Wk Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - WHO ICTRP (PER-037-07). Stand des Eintrags: 02.10.2022. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER -037-07	A1
253	ACTRN12607000327482	Kendle R&D Pty Limited (2007): ClinicalTrials.gov: NCT00424476 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - WHO ICTRP (ACTRN12607000327482). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=AC TRN12607000327482	A1
254	NCT00424476	Human Genome Sciences Inc. (2007): BLISS-52 110752 HGS1006-C1057 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Wk Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - WHO ICTRP (NCT00424476). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T00424476	A1
255	2006-005177-21	Human Genome Sciences, Inc. (2007): HGS1006-C1056 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 76 week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - BLISS-76 - WHO ICTRP (2006-005177-21). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2006-005177-21-GB	A1

Nummer	Studienbezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
256	NCT00410384	Human Genome Sciences Inc. (2006): HGS1006-C1056 110751 BLISS-76 - A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 76-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - WHO ICTRP (NCT00410384). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T00410384	A1
257	NCT00071812	Human Genome Sciences Inc. (2003): LBRA01 - A Phase 2, Multi-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of LymphoStat-B™ Antibody (Monoclonal Anti-BLyS Antibody) in Subjects With Rheumatoid Arthritis (RA) - WHO ICTRP (NCT00071812). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T00071812	A1
258	NCT00071487	Human Genome Sciences Inc. (2003): LBSL02 - A Phase 2, Multi-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of LymphoStat-B™ Antibody (Monoclonal Anti-BLyS Antibody) in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - WHO ICTRP (NCT00071487). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NC T00071487	A1

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-113 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-113 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-113: Studiendesign und -methodik für Studie AURORA-2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäre Zielsetzung:</u> Bewertung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von Voclosporin im Vergleich zu Placebo für bis zu weitere 24 Monate nach Abschluss der Behandlung in der AURORA-1-Studie bei Patienten mit Lupusnephritis.</p> <p><u>Sekundäre Zielsetzung:</u> Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit von Voclosporin im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von bis zu weiteren 24 Monaten nach Abschluss der Behandlung in der AURORA-1-Studie bei Patienten mit Lupusnephritis.</p>
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektive, placebokontrollierte, doppelblinde, parallele, 24-monatige follow-up-Studie zu AURORA-1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche Einverständniserklärung, bevor studien-spezifische Verfahren durchgeführt werden. 2. Männliche oder weibliche Patienten, die eine 52-wöchige Behandlung mit dem Studienmedikament in der AURORA-1-Studie abgeschlossen haben. Patienten, die die Behandlung mit dem Studienmedikament während der AURORA-1-Studie vorübergehend unterbrochen und erfolgreich wieder aufgenommen haben, sind mit Genehmigung des medizinischen Monitors zugelassen. 3. Nach Ansicht des Prüfarztes ist bei den Patienten eine fortgesetzte immunsuppressive Therapie erforderlich. 4. Frauen im gebärfähigen Alter müssen weiterhin eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden und in Monat 12 einen negativen Urin-Schwangerschaftstest vorweisen. Es müssen zwei wirksame Verhütungsmethoden gleichzeitig angewendet werden, es sei denn, die Abstinenz ist die gewählte Methode. Die Patientinnen müssen während der Studie eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. 5. Der Patient ist bereit, die Einnahme von oralem MMF während der gesamten Dauer der Studie fortzusetzen. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die nicht in der Lage oder nicht gewillt sind, eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen und/oder die Studienverfahren einzuhalten. 2. Derzeitige Einnahme oder bekannter Bedarf an einem der unzulässigen Medikamente oder Lebensmittel während der Studie. 3. Patienten, die derzeit eine Nierendialyse (Hämodialyse oder Peritonealdialyse) benötigen oder voraussichtlich während des Studienzeitraums eine Dialyse benötigen werden. 4. Eine geplante Nierentransplantation innerhalb des Behandlungszeitraums der Studie. 5. Patienten mit einem medizinischen Zustand, der nach Einschätzung des Prüfarztes mit einem erhöhten Risiko für den Patienten verbunden ist oder die Bewertung der Studie oder der Ergebnisse beeinträchtigen könnte. 6. Patientinnen, die schwanger sind, stillen oder, falls sie im gebärfähigen Alter sind, keine adäquaten Verhütungsmaßnahmen anwenden. 7. Impfstoffe mit lebenden Organismen, Viren oder Bakterien, während der Einnahme der Studienbehandlung.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Nordamerika (USA)</p> <p>Europa (Russland, Ukraine, Türkei, Serbien, Niederlande, Belarus, Spanien, Kroatien)</p> <p>Lateinamerika (Mexiko, Kolumbien, Peru, Guatemala, Dominikanische Republik, Brasilien, Chile, Argentinien)</p> <p>Asien-Pazifik (Japan, Philippinen, Vietnam, Thailand, Taiwan, Malaysia)</p> <p>Afrika (Südafrika)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Behandlung:</u></p> <p>Voclosporin-Weichkapseln mit 7,9 mg Voclosporin.</p> <p>Patienten, die die 52-wöchige Behandlung mit dem Prüfpräparat und die Teilnahme an der Aurora-1-Studie abgeschlossen haben, erhalten weiterhin die gleiche Behandlung, die ihnen durch die Randomisierung in der 52-wöchigen Aurora-1-Studie zugewiesen wurde (entweder Voclosporin oder ein entsprechendes Placebo).</p> <p>Nach 12 Monaten Behandlung in der AURORA-2-Studie (d. h. insgesamt 24 Monate Behandlung) können Patienten mit kontrolliertem UPCR (nach Meinung des Prüfarztes), die eine Dosis von 23,7 mg (3 Kapseln) BID einnehmen, die Dosis von Voclosporin auf 15,8 mg (2 Kapseln) BID reduzieren, wenn der Prüfarzt dies nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor für angemessen hält.</p> <p>Bei jedem Patienten, der eine Voclosporin-Dosis (oder ein entsprechendes Placebo) von < 23,7 mg BID erhält und bei dem zwei aufeinanderfolgende klinisch relevante (nach Ansicht des Prüfarztes) Erhöhungen des UPCR auftreten, sollte eine Erhöhung der Voclosporin-Dosis (auf maximal 23,7 mg BID) oder eine angemessene Notfalltherapie nach Ermessen des Prüfarztes und den aktuellen Behandlungsrichtlinien in Betracht gezogen werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Alle Patienten erhalten weiterhin eine Hintergrundtherapie mit MMF und ggf. oralen Corticosteroiden, beginnend mit der gleichen Dosis wie am Ende der Aurora-1-Studie. Wenn es klinisch angezeigt ist, können orale Corticosteroide vollständig abgesetzt werden; die Prüfzentren setzen sich mit dem medizinischen Monitor in Verbindung, wenn die Dosis der oralen Corticosteroide erhöht werden soll.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Profil der UE und biochemische und hämatologische Routineuntersuchungen.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anteil der Patienten mit Renal Response, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> - UPCR von $\leq 0,5$ mg/mg und - eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² oder keine bestätigte Abnahme der eGFR von > 20 % gegenüber der Baseline und - Keine Notfallmedikation für Lupusnephritis erhalten und - In den 8 Wochen vor der Beurteilung der Renal Response nicht mehr als 10 mg Prednison an ≥ 3 aufeinanderfolgenden Tagen oder an insgesamt ≥ 7 Tagen erhalten haben. 2. Patienten, die vor der Beurteilung der Renal Response aus der Studie ausscheiden, werden als Non-Responder definiert. 3. Anteil der Patienten mit partieller Renal Response, definiert als eine Verringerung der UPCR gegenüber der Baseline um 50 %. 4. Nieren-Schub nach Beurteilung durch das CEC. 5. Extra-renaler Schub nach Beurteilung durch das CEC. 6. SELENA-SLEDAI-Scores nach Visite. 7. Veränderung des UPCR, der eGFR und des Serumkreatinins gegenüber der Baseline von AURORA-1. 8. Veränderung der immunologischen Parameter (C3, C4 und anti-dsDNA) gegenüber der Baseline in AURORA-1. 9. Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestimmt mit dem SF-36 gegenüber der Baseline in AURORA-1. 10. Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Patienten werden aus der Aurora-1-Studie in dieses Protokoll aufgenommen, um die Möglichkeit einer zusätzlichen 24-monatigen Behandlung zu erhalten (insgesamt 36 Behandlungsmonate); eine Berechnung der Fallzahl ist nicht erforderlich.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wird eine Zwischenanalyse zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit wird 3 Monate nach dem letzten Patientenbesuch durchgeführt.</p> <p>Die Patienten können jederzeit freiwillig und ohne Angabe von Gründen von der Teilnahme an der Studie zurücktreten. Alternativ können Patienten nach Ermessen des Prüfarztes zurücktreten, wenn dies im besten Interesse des Patienten ist.</p> <p>Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, damit Patienten, die entweder freiwillig oder nach Ermessen des Prüfarztes aus der Studie ausscheiden, nach Möglichkeit an den Untersuchungen am Ende der Studie teilnehmen können. Wenn möglich, sollte der Patient auch aufgefordert werden, 4 Wochen nach der letzten Dosis zur Sicherheitsbeobachtung zu erscheinen. Lehnt ein Patient die Verfahren zum Abschluss der Studie ab, sollte der Grund für die Ablehnung in den Unterlagen des Patienten vollständig dokumentiert und in das studienspezifische eCRF eingetragen werden. Der Patient hat das Recht, ohne Angabe von Gründen aus der Studie auszutreten. In diesem Fall sollte in den Ausgangsdokumenten und im eCRF der Grund für den Abbruch als „Rücknahme der Einverständniserklärung“ dokumentieren. Patienten, die die Studie abbrechen, werden nicht ersetzt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es wurde keine erneute Randomisierung vorgenommen. Die Patienten wurden weiter randomisiert behandelt, wie in AURORA-1.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Behandlung mit dem Studienmedikament in AURORA-2 blieb verblindet. Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren hinsichtlich der Studie verabreichten Studienbehandlung verblindet. Das Prüfzentrumspersonal, die Monitore und die Patienten blieben bis zum Ende der Studie verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Voclosporin und Placebo waren in Geschmack, Geruch und Aussehen identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	UE wurden nach SOC und PT aggregiert und in Tabellen zusammengefasst. Ein Behandlungs-abhängiges UE wurde definiert als jedes UE, was nach der ersten Dosis Voclosporin oder Placebo bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftrat. Laborwerte (basierend auf den Ergebnissen des Zentrallabors), Vitalparameter und andere Sicherheitsparameter wurden bei jeder Visite als absolute Werte und Veränderungen gegenüber der Baseline zusammengefasst. Laborwerte, die außerhalb der definierten Normalbereiche lagen, wurden bei jeder Visite als Verschiebungen gegenüber der Baseline zusammengefasst. Die sekundären Endpunkte wurden nach Behandlung und Visite zusammengefasst. Die Unterschiede zwischen der Baseline und den Behandlungsdaten nach Visite sowie die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden mithilfe einer MMRM-Analyse untersucht. Die MMRM-Analyse enthielt Terme für die Behandlung, die Visite, die Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie die Baseline-Parameter. Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte der kleinsten Quadrate zusammen mit den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen angegeben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Patienten-Flow-Chart (Abbildung 4-25)
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	a) Randomisiert wurden: 216 Patienten b) Tatsächlich behandelt wurden: 216 Patienten c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: 216 Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Patienten-Flow-Chart (Abbildung 4-25)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	29.09.2019 (Erster Patient wurde eingeschlossen) 07.10.2021 (Letzte Visite des letzten Patienten)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>MMF: Mycophenolatmofetil, BID: Zweimal täglich, UPCR: Urinprotein-Kreatinin-Verhältnis, eGFR: Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate, SELENA-SLEDAI: Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, CEC: Klinisches Endpunkt Komitee, dsDNA: doppelsträngige Desoxyribonucleinsäure, eCRF: Elektronische Case Report Form, UE: Unerwünschtes Ereignis, SOC: Standard of Care, PT: Preferred Term, MMRM: Mixed-Effect-Model-Repeated-Maße-Analyse, C3: Komplement 3, C4: Komplement 4, SF-36: Shortform-36</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

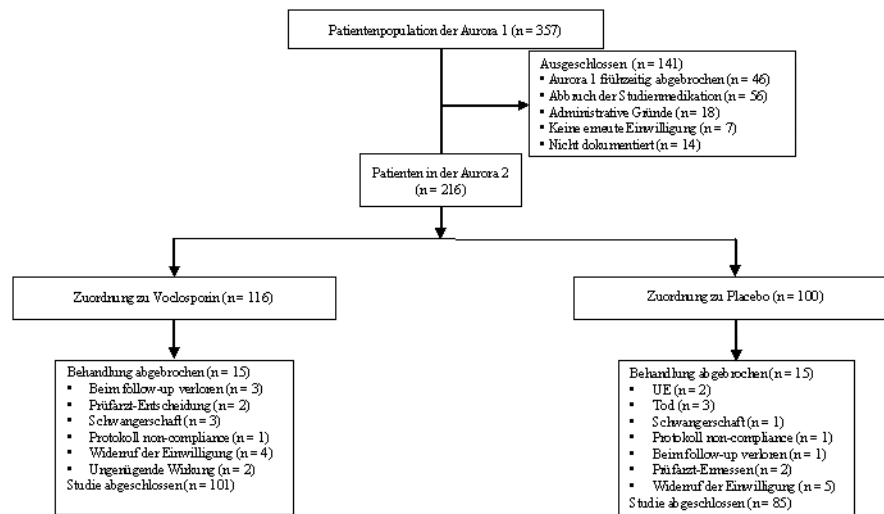


Abbildung 4-25: Patienten-Flow-Chart für die Studie AURORA-2

Tabelle 4-114: Studiendesign und -methodik für Studie BLISS-LN

Item ^a	Charakteristik	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Anhand der Studie BLISS-LN sollte die Sicherheit und Wirksamkeit der intravenösen Verabreichung von Belimumab verglichen mit Placebo in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie mit MMF oder Cyclophosphamid-Azathioprin zur Behandlung erwachsener Patienten mit einer aktiven Lupusnephritis untersucht werden. Dabei diene das primäre, nachgewiesene Ansprechen der Niere nach der 104-wöchigen Behandlung als primärer Endpunkt der Studie.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Sicherheit und Wirksamkeit der intravenösen Gabe von Belimumab in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie zur Behandlung der aktiven Lupusnephritis erfolgte anhand einer multinationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelt-verblindeten, randomisierten, Placebo-kontrollierten, parallelen, zweiarmigen Phase-III-Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurden 6 globale und 6 lokale, länderspezifische Zusatzprotokolle zur Ergänzung des Originalprotokolls vom 19.10.2011 eingereicht. Zusätzlich wurde ein siebtes globales Amendment zur Vorbereitung des Studienberichts erstellt. Im ersten globalen Zusatzprotokoll wurden der Rückzug von der Studienbehandlung, die Berichterstattung der UE, die Ausschlusskriterien, die begleitende Therapie, der Therapiestandard, der Gebrauch von Glucocorticoiden und die Behandlung mit Malariamitteln klargestellt. Zudem wurden Veränderungen bei den untersagten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(medikamentösen) Behandlungen, den Lebendimpfstoffen, den Screening-Untersuchungen und dem Abschnitt der doppelt-verblindeten Studie und den Studienkalendern beschrieben. Dadurch ersetzte die offene Studienverlängerungsphase die geplante kontinuierliche Phase und eine explorative Analyse von Biomarkern im Urin, die mit Lupusnephritis zusammenhängen, wurde ergänzt.</p> <p>Aufgrund des dritten globalen Zusatzprotokolls wurden die Ausschlusskriterien um eine Hepatitis-B-Infektion ergänzt. Zusätzlich wurden anhand dieses Zusatzprotokolls keine Patienten eingeschlossen, die mit einer Interleukin-6-gerichteten Therapie 364 Tage vor Baseline behandelt wurden. Die Gründe für einen Rückzug aus der Studienbehandlung wurden um „Verpassen von 3 oder mehr aufeinanderfolgende Dosen der Studienbehandlung“ ergänzt. Neben der Erfassung der Vitalzeichen und eines Elektrokardiogramms während der Studie wurde ebenfalls die Rescue-Behandlung einer nicht-renalen SLE-Krankheitsaktivität und nicht-SLE-Krankheitsaktivität mittels Glucocorticoiden überarbeitet. Außerdem wurde das Zeitfenster für das Screening von 28 auf 35 Tage und für den Beginn der Induktionstherapie von 14 auf 21 Tage ausgeweitet, damit mehr Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten.</p> <p>Im fünften globalen Zusatzprotokoll wurde das Zeitfenster für den Beginn der Induktionstherapie erneut auf nun 60 Tage vor Baseline vergrößert, da ein Einfluss des Zeitpunkts der Induktionstherapie auf den primären Endpunkt als unwahrscheinlich erachtet wurde. Zudem konnten Patienten, die kurz vor Beginn der Studienbehandlung mit der Induktionstherapie begonnen haben, an der Studie teilnehmen.</p> <p>Im siebten Zusatzprotokoll wurde die Biopsie-basierte Klassifizierung der Niere bei Baseline als zusätzliche Subgruppe ergänzt.</p> <p>Aufgrund der Zusatzprotokolle reduzierte sich die geplante Studienpopulation von 464 auf mindestens 400 Teilnehmer, da Probleme bei der Patientenrekrutierung auftraten.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Patienten, die alle der folgenden Kriterien erfüllten, waren zur Teilnahme an der Studie berechtigt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Mindestens 18 Jahre alten Männer oder Frauen. 2) Klinische Diagnose einer SLE anhand der ACR-Kriterien 3) Aktive, histologisch-nachgewiesene Lupusnephritis der Klasse III oder IV mit oder ohne Klasse V bzw. ausschließlich Klasse V membranartig. Die Klassen III(C), IV-S(C) und IV-G(C) wurden ausgeschlossen und die der Klassifizierung zugrundeliegende Biopsie musste innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening entnommen worden sein. 4) Eindeutig nachgewiesene ANA (ANA-Titer $\geq 1:80$) und / oder Serumantikörper gegen dsDNA (≥ 30 IU/ml) zum Zeitpunkt der Screening-Visite anhand der Ergebnisse des zentralen Studienlabors. 5) Diagnostizierte aktive Nierenerkrankung beim Screening, die eine Induktionstherapie mit hochdosierten Glucocorticoiden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>plus Cyclophosphamid oder MMF erfordert. Eine vorliegende aktive Nierenerkrankung lag vor, wenn der Patient ein UPCR ≥ 1 aufwies und zusätzlich einer der folgenden Faktoren erfüllte:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Aktive Harnsedimente, die bei Abwesenheit einer Monatsblutung oder einer Infektion im Urogenitaltrakt nachweisbar waren und definiert wurden durch das Auftreten mind. eine der folgenden Anomalien: <ol style="list-style-type: none"> i. ≥ 5 Erythrozyten pro Hauptgesichtsfeld über dem Laborreferenzwert ii. ≥ 5 Leukozyten pro Hauptgesichtsfeld über dem Laborreferenzwert iii. Nachweis von RBC-Zylindern bei einer Harn-Analyse <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>Patienten, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten, konnten nicht an der Studie teilnehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Nach Befinden des Prüfarztes kein Ansprechen bei einer vorherigen Induktionstherapie sowohl mit Cyclophosphamid als auch mit MMF (oder einer anderen Form der Mycophenolate). 2) Schwerer aktiver Lupus des ZNS. 3) Maligner Tumor innerhalb der letzten 5 Jahre; ausgenommen die gut behandelbaren Karzinome der Haut (Basal- oder Plattenepithelzellkarzinom) oder der Gebärmutter Schleimhaut (in situ). 4) Behandlungsbedürftige akute oder chronische Infektion innerhalb von 60 Tagen vor Tag 1. 5) Erhalt einer spezifischen Behandlung (z. B. zellgerichtete Therapie, biologische Substanzen, die nicht Bestandteil einer B-Zell-gerichteten Therapie waren, Plasmapherese, nicht-biologische Prüfwerkstoffe oder Lebendimpfstoffe) innerhalb eines Zeitfenster vor Tag 1, das im jeweiligen Studienprotokoll definiert ist. 6) Dialyse innerhalb von 364 Tagen vor Tag 1. 7) eGFR < 30 ml/min/1,73m² bei der Screening-Visite.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 21 Ländern in Amerika, Asien und Europa durchgeführt, wobei 166 Studienzentren beteiligt waren.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die doppelt-verblindete Studie beinhaltete einen Behandlungsarm mit einer aktiven Therapie (10 mg/kg Belimumab) und einen Placebo-Arm. Alle Patienten wurden unabhängig von der intervenös verabreichten Studienmedikation mit einer immunsuppressiven Basistherapie während der gesamten Studie behandelt, die eine Induktionstherapie innerhalb von 60 Tagen vor der Baseline beinhaltete.</p> <p>Die Studienteilnehmer erhielten an Baseline, Tag 14, Tag 28 und anschließend alle 28 Tage bis einschließlich Woche 100 die Studienmedikation und die finale Visite des doppelt-verblindeten Studien-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>abschnitts fand in Woche 104 statt. Die immunsuppressive Basistherapie erfolgte entweder durch die Einnahme von hochdosierten Glucocorticoiden in Kombination mit Cyclophosphamid (500 mg intravenös alle zwei Wochen für 6 Infusionen) als Induktionstherapie und einer anschließenden Behandlung mit Azathioprin (orale Einnahme; Zieldosis 2 mg/kg/Tag) oder durch die Einnahme von hochdosierten Glucocorticoiden in Kombination mit MMF (orale Einnahme; erste Woche: 0,5 g zweimal täglich; zweite Woche 1 g täglich; weitere Behandlung mit 1,5 g zweimal täglich) als Induktionstherapie und einer anschließenden Behandlung mit MMF (1,5 g zweimal täglich) als Monotherapie. Die vom Studienprotokoll empfohlene Behandlung der Glucocorticoide sah die intravenöse Gabe von 0 bis 3 Pulsen von Methylprednisolon in einer Konzentration von 500 mg bis 1000 mg pro Puls und eine anschließende tägliche orale Einnahme von 0,5 bis 1 mg/kg Prednison (Maximaldosis 60 mg) vor. Aufgrund der Verträglichkeit konnte es zu Abweichungen kommen. Ab dem Beginn der Einnahme der Studienmedikation sollte die Konzentration im Idealfall innerhalb von 12 Wochen aber bis spätestens Woche 24 auf maximal 10 mg Prednison pro Tag reduziert werden.</p> <p>Weiterhin war eine Begleitmedikation mit ACE-Inhibitoren und Anti-Malaria-Medikamenten möglich.</p> <p>Von den 448 randomisierten Patienten erhielten 224 Placebo, wovon 59 Patienten mit Cyclophosphamid-Azathioprin und 165 Patienten mit MMF als Basistherapie behandelt wurden, und 224 Belimumab (60 Cyclophosphamid-Azathioprin und 164 MMF).</p> <p>Nach dem doppelt-verblindeten Studienabschnitt folgte die offene Studienverlängerung für 28 Wochen. In dieser Phase erhielten die Patienten beider Behandlungsarme neben der jeweiligen immunsuppressiven Basistherapie Belimumab.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Der primäre Endpunkt der Studie war die Primary Efficacy Renal Response (PERR) bei Woche 104 als binäre Analyse (Responder vs. Non-Responder). Für eine PERR musste ein UPCR $\leq 0,7$ mg/mg, eine eGFR, die höchstens 20 % unter dem Pre-Flare-Wert lag oder die mindestens 60 ml/min/1,73m² betrug, sowie keine Einnahme einer durch das Studienprotokoll ausgeschlossenen Medikation oder Dosierung sowohl zu Woche 100 als auch zu Woche 104 vorliegen. Dementsprechend galt ein Patient, der mindestens eines dieser Kriterien nicht erfüllte als Non-Responder. Der sekundäre Hauptendpunkt PERR bei Woche 52 wurde identisch zum primären Endpunkt definiert – die Kriterien wurden lediglich zu Woche 48 und Woche 52 überprüft. Ein weiterer sekundärer Hauptendpunkt war die Complete Renal Response (CRR). Dabei handelte es sich ebenfalls um einen binären Endpunkt und die Patienten wurden in Responder und Non-Responder eingeteilt. Responder wiesen sowohl bei der Woche-100-Visite als auch bei der Woche-104-Visite ein UPCR $< 0,5$ mg/mg, eine eGFR, die höchstens 10 % unter dem Pre-Flare-Wert lag oder mindestens 90 ml/min/1,73m² betrug, sowie keine Einnahme einer durch das Studienprotokoll ausgeschlossenen Medikation oder Dosierung auf.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Auch der dritte sekundäre Hauptendpunkt diente der Evaluation des renalen Ansprechens. Bei der Ordinal Renal Reponse (ORR) wurden allerdings die unterschiedlichen Ausprägungen (komplettes, partielles oder kein Ansprechen) dieses klinischen Parameters bei Woche 104 berücksichtigt. Während die Kriterien zur Ausprägung des kompletten Ansprechens den Voraussetzungen für die Responder bei dem zuvor beschriebenen Endpunkt entsprechen, wurde ein partielles renales Ansprechen folgendermaßen definiert, wobei alle Punkte erfüllt werden mussten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. eGFR lag höchstens 10 % unter dem Wert zu Baseline oder innerhalb des Normalbereichs, 2. Eine Reduktion des UPCR von mindestens 50 % und einem UPCR < 1,0 bei einem Baselineverhältnis von $\leq 3,0$ oder einem UPCR < 3,0 bei einem Baselineverhältnis von $> 3,0$, 3. Keine Einnahme einer durch das Studienprotokoll ausgeschlossenen Medikation oder Dosierung. <p>Bei einem Patienten lag kein renales Ansprechen vor, wenn weder die Kriterien für das komplette noch für das partielle Ansprechen erfüllt wurden.</p> <p>Beim vierten sekundären Hauptendpunkt wurde die Zeit bis zu einem nierenbezogenen Ereignis oder Tod analysiert. Dieser Endpunkt umfasste folgende Ereignisse:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tod, 2. ESRD, 3. Verdopplung des Serumkreatinins, 4. Verschlechterung der Niere angezeigt durch erhöhte Proteinurie und / oder Verschlechterung der Nierenfunktion, 5. Therapieversagen in Zusammenhang mit einer Nierenerkrankung.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Das sechste und siebte globale Zusatzprotokoll führte zu folgenden Änderungen der Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ursprünglich war das ORR als primärer Endpunkt definiert. Aufgrund einer einfacheren Interpretierung und einer höheren Relevanz wurde der primäre Endpunkt in eine binäre Analyse geändert und das ORR als sekundärer Hauptendpunkt definiert. • Der sekundäre Hauptendpunkt „Zeit bis zu einem nierenbezogenen Ereignis oder Tod“ wurde erst im siebten Zusatzprotokoll definiert. Zuvor sollte die Zeit bis zum renalen Flare als sekundärer Hauptendpunkt dienen, wobei dieser Endpunkt erst im sechsten Zusatzprotokoll aufgrund der klinischen Relevanz ergänzt wurde. Da die Zeit bis zu einem nierenbezogenen Ereignis oder Tod allerdings mehr Ereignisse einschließt, die eine Verschlechterung der Niere anzeigen, wurde der Endpunkt noch einmal geändert. • Die Reihenfolge für das hierarchische Testen der Endpunkt wich unter anderem aufgrund der ergänzten Endpunkte vom Originalprotokoll ab.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bei der Analyse der Renal Response wurde das Kriterium Harnsedimente nicht mehr berücksichtigt, da laut neuen Untersuchungen dieser Parameter bei der Lupusnephritis Änderungen des Krankheitszustands nicht anzeigt. • Bei dem kompletten renalen Ansprechen sollte ursprünglich die kalkulierte GFR als Kriterium für die Responder dienen. Zur Minimierung des Verzerrungspotenzials wurde dies in die eGFR geändert. • Bei der eGFR wurde das Verhältnis zur Körperoberfläche ergänzt und somit die Einheit von ml/min zu ml/min/1,73m² geändert. • Bei der Berechnung der entsprechenden Endpunkte wurde eine rank ANCOVA anstelle des im Originalprotokoll genannten Elteren-Test angewendet.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die ursprüngliche Fallzahl von 464 (232 pro Behandlungsarm) wurde bestimmt, um einen Behandlungsunterschied mit einer Power von mindestens 85 % für den ursprünglichen primären Endpunkt ORR nachweisen zu können. Aufgrund von Schwierigkeiten bei der Rekrutierung wurde die Fallzahl reduziert und betrug final 448 Patienten (224 pro Behandlungsarm).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen waren nicht geplant und wurden nicht durchgeführt. Aufgrund des Studiendesign ergeben sich allerdings eine primäre Analyse (umfasst den doppelt-verblindeten Studienabschnitt) und eine Analyse der offenen Studienverlängerung.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden an Tag 1 mittels des IVRS im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme Belimumab- und den Placebo-Behandlungsarm randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 mithilfe des IVRS in den Belimumab- und den Placebo-Behandlungsarm anhand der Herkunft (Afrikanisch und Nicht-Afrikanisch) sowie der Induktionstherapie (hochdosierte Glucocorticoide plus Cyclophosphamid-Azathioprin und hochdosierte Glucocorticoide plus MMF) stratifiziert randomisiert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten wurden an Tag 1 mittels des IVRS im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme Belimumab- und den Placebo-Behandlungsarm randomisiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Mit Ausnahme einer begrenzten Anzahl an Mitarbeitern zur Sicherheitsaufsicht waren alle an der Studie beteiligten Personen und somit die Patienten, das Studienpersonal, der Sponsor und das Auftragsforschungsinstitut hinsichtlich der Studienmedikation und der Ergebnisse von einigen Biomarkern und der pharmakodynamischen Laborergebnissen verblindet. Zum Ansetzen der Studienmedikation wurde eine unabhängige Firma beauftragt, die unverblindet blieb. Mit Ausnahme der unabhängigen, unverblindeten Pharmazeuten zum Ansetzen der Studienmedikation blieben alle in der Studie involvierten Personen bis zum Data-lock der offenen Studienverlängerung verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Relevanz.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Studienteilnehmer, die anhand der dazugehörigen Kriterien nicht auf die Therapie ansprachen, verblieben trotzdem in der Studie. Hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts und der sekundären Hauptwirksamkeitsendpunkte mit Ausnahme des Endpunkts „Zeit bis zum nierenbezogenen Ereignis oder Tod“ wurden Teilnehmer, die die Einnahme des Studienmedikaments oder die gesamte Studie abbrachen, als Non-Responder ab der Visite nach der ersten verpassten Studienmedikament-Dosis imputiert. Beim Endpunkt „Zeit bis zum nierenbezogenen Ereignis oder Tod“ wurden die Daten dieser Patienten dagegen zum Zeitpunkt der ersten verpassten Studienmedikation-Dosis zensiert. Für die statistischen Analysen wurden vier Populationen präspezifiziert: Modifizierte ITT-Population: Alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben, wobei die Gruppenzuordnung auf der Randomisierung und nicht auf der tatsächlich verabreichten Medikation beruhte. Zwei randomisierte Patienten wurden aufgrund von einer unzureichenden Dokumentation bzw. Verletzung der Compliance-Vorgaben von der Studie ausgeschlossen und gehörten dieser Population nicht an.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Per-Protocol-Population: Enthält alle Patienten der modifizierten ITT-Population, die keine schwerwiegenden Protokollverletzungen begangen haben. Diese Population sollte nur analysiert werden, wenn mehr als 15 % der modifizierten ITT-Population ausgeschlossen werden mussten.</p> <p>Alle Teilnehmer der modifizierten ITT-Population, die die Studienmedikation bis Woche 104 ohne eine länger andauernde Unterbrechung eingenommen haben.</p> <p>Alle Teilnehmer der modifizierten ITT-Population, die unabhängig von der dauerhaften Einnahme der Studienmedikation die Studie komplett und somit bis Woche 104 abgeschlossen haben.</p> <p>Der Unterschied hinsichtlich des primären, binären Endpunkts PERR an Woche 104 zwischen der Ergänzung mit Belimumab und eines Placebos wurde durch eine logistische Regression unter Berücksichtigung der kovariablen Induktionstherapie (Cyclophosphamid vs. MMF), Herkunft (Afrikanisch vs. Nicht-Afrikanisch), Baseline UPCR und Baseline eGFR untersucht. Zusätzlich wurden weitere Sensitivitäts- bzw. Ergänzungsanalysen durchgeführt, zu denen eine unadjustierte Analyse, eine Analyse ausschließlich mit Patienten, die die Studie abgeschlossen haben, sowie Analysen der Behandlungsrealität gehörten. Eine Analyse zur Behandlungsrealität untersucht alle Patienten unabhängig von (länger anhaltenden) Unterbrechungen der Einnahme der Studienmedikation und von einem Therapieversagen. Bei der zweiten Analyse werden Patienten ab dem Zeitpunkt des Therapieversagens als Non-Responder gezählt, während die Unterbrechungen in der Einnahme der Studienmedikation ignoriert werden. Patienten mit fehlenden Werten z. B. aufgrund eines Rückzugs aus der Studie oder Tod zählten ab dem Zeitpunkt der fehlenden Werte als Non-Responder.</p> <p>Die sekundären Hauptwirksamkeitsendpunkte komplettes renales Ansprechen bei Woche 104 und das binäre renale Ansprechen bei Woche 52 wurden äquivalent zum primären Endpunkt mithilfe einer logistischen Regression analysiert. Die anderen beiden sekundären Hauptendpunkte wurden mittels eines Cox-Hazards-Proportional-Modells (Zeit bis zum nierenbezogenen Ereignis oder Tod) bzw. einer Rank-ANCOVA (ORR) untersucht. Bei allen Analysen dienten die Form der Induktionstherapie, die Herkunft, Baseline UPCR und Baseline eGFR als Kovariablen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Folgende Subgruppen wurden im Studienprotokoll definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Art der Induktionstherapie (Cyclophosphamid vs. MMF) • Herkunft (Afrikanisch vs. Nicht-Afrikanisch) • Region (Asien vs. Europa vs. USA / Kanada vs. Amerika exkl. USA / Kanada) • Klassifizierung der Lupusnephritis anhand der Nierenbiopsie bei Baseline (Klasse III/IV vs. Klasse III+V / Klasse IV+V vs. Klasse V) • Antikörper gegen doppelsträngige DNA bei Baseline (Positiv: ≥ 30 IU/ml vs. Negativ: < 30 IU/ml)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Baseline C3 / C4-Konzentrationen (Mindestens ein C3 / C4 niedrig vs. Kein C3 / C4 niedrig) • Antikörper gegen doppelsträngige DNA und C3 / C4-Konzentrationen bei Baseline (Antikörper-positiv und mindestens ein C3 / C4 niedrig vs. Antikörper-negativ und kein C3 / C4 niedrig).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Patientenfluss-Diagramm der Studie BLISS-LN (Abbildung 4-26).
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert wurden: 448 Patienten b) Tatsächlich behandelt wurden: 446 Patienten c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: 446 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Patienten-Flow-Chart (Abbildung 4-26)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde im Zeitraum Juli 2012 bis Juli 2019 durchgeführt. Der erste Patient wurde am 12.07.2012 in die Studie eingeschlossen und die letzte Visite des letzten Patienten innerhalb des doppelt-verblindeten Studienabschnitts erfolgte am 25.07.2019.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Der doppelt-verblindete Studienabschnitt endete im Juli 2019 mit der letzten Visite des letzten randomisierten Patienten. Zu der offenen Studienverlängerung liegen keine Angaben vor.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>eGFR: Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate, Klasse IV-S: Klasse IV-Segmental, Klasse IV-G: Klasse IV-Global, UPCR: Urinprotein-Kreatinin-Verhältnis, MMF: Mycophenolatmofetil, UE: Unerwünschtes Ereignis, SLE: Systemischen Lupus Erythematodes, ACR: American College of Rheumatology, ANA: Antinukleäre Antikörper, dsDNA: doppelsträngige Desoxyribonucleinsäure, RBC: Erythrozyten, ZNS, Zentrales Nervensystem, PERR: Primary Efficacy Renal Response, ACE: Angiotensin Converting Enzyme, CRR: Complete Renal Response, ORR: Ordinal Renal Reponse, ESRD: End-stage renal disease, IWRS: Interaktives Web-Response-Systems, ITT: Intention-to-treat, IU: International Units, C3: Komplement 3, C4: Komplement 4</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

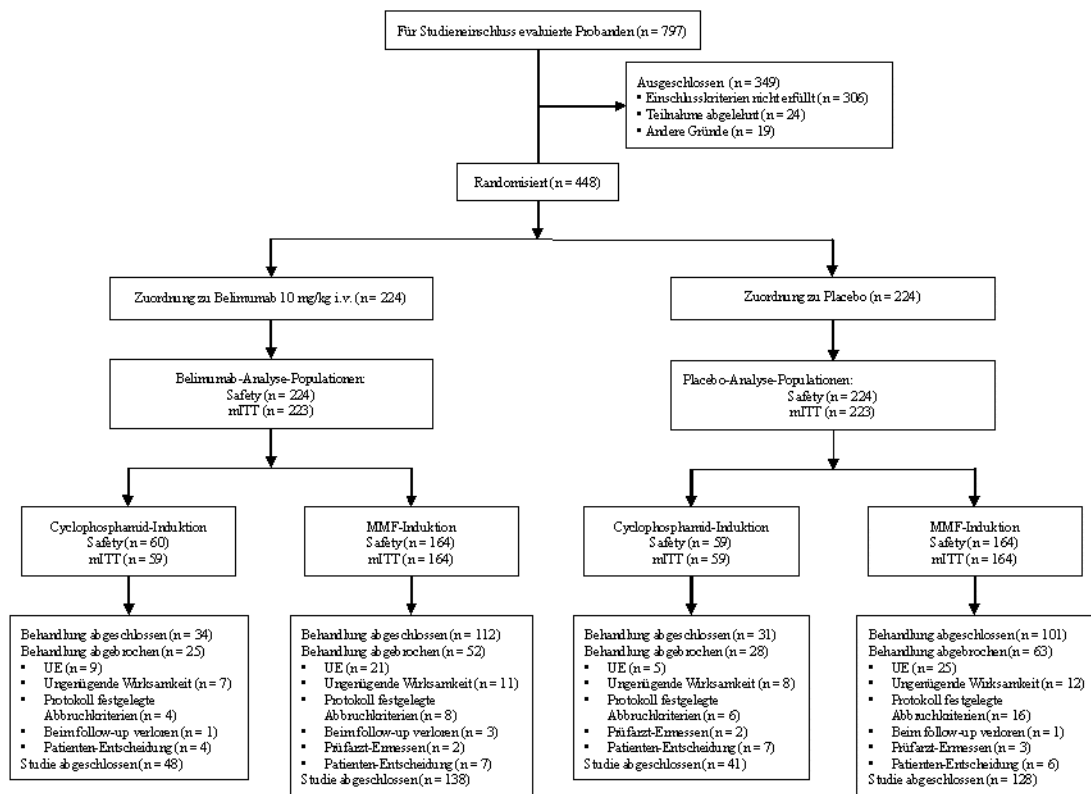


Abbildung 4-26: Patienten-Flow-Chart der Studie BLISS-LN

Tabelle 4-115: Studiendesign und -methodik für Studie AURORA-1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studiengziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäre Fragestellung:</u> Beurteilung der Wirksamkeit von Voclosporin im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des Erreichens einer Renal Response nach 52 Wochen Therapie bei Patienten mit aktiver Lupusnephritis.</p> <p><u>Sekundäre Fragestellung:</u> Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Voclosporin über 52 Wochen im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit aktiver Lupusnephritis.</p>
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektive, randomisierte placebokontrollierte, doppelblinde, parallele, über 52 Wochen, internationale, multizentrische, zwei-armige Phase-III-Vergleichsstudie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach	<u>Amendment 1 (15.03.2017)</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderung des Zeitfensters der für das Screening verwendeten Biopsie und Einbeziehung der Klasse V Lupusnephritis: Bisher durften keine Ergebnisse aus einer Nierenbiopsie, die mehr als 6 Monate vor dem Screening lagen, zur Erfüllung der Einschlusskriterien einer aktiven Lupusnephritis herangezogen werden. Dieses Kriterium wurde dahingehend geändert, dass ein medizinischer Monitor Biopsieergebnisse überprüfen kann, die mehr als 6 Monate vor dem Screening liegen, um die Eignung für die Teilnahme zu bestimmen. Um den Sponsor bei der Aufnahme von Patienten in die Phase-III-Studie zu unterstützen, wurde eine Erweiterung des Zeitfensters für die Nierenbiopsie auf „innerhalb von 2 Jahren vor dem Screening“ angewendet.</p> <p>Änderungen im Umgang mit erhöhtem Blutdruck und/oder Puls: Das Blutdruckmanagement wurden dahingehend geändert, dass zusätzliche Visiten bei erhöhtem Blutdruck und der obligatorische Abbruch der Studienbehandlung entfallen. Die Änderungen weisen den Prüfer an, sich mit dem medizinischen Monitor in Verbindung zu setzen, um Dosisanpassungen für Patienten zu besprechen, deren erhöhter Blutdruck nicht mit zulässigen blutdrucksenkenden Therapien behandelt werden kann. Der Umgang mit der Pulsmessung war für diese Studie nie von Belang und wurde daher aus dem Abschnitt über den Umgang mit erhöhtem Blutdruck gestrichen.</p> <p>Symptomatischer Bluthochdruck erfordert die Aufmerksamkeit des medizinischen Monitors, um die Sicherheit des Patienten zu gewährleisten und dem Prüfer alle erforderlichen Ratschläge zu erteilen.</p> <p>Änderung der Stratifizierung der Randomisierung: Die Randomisierung wird nicht nach Region, sondern nur nach Biopsieklasse (Klasse V; Andere) und nach der MMF-Einnahme beim Screening (ja; nein) stratifiziert.</p> <p>Klärung von UE gegenüber von behandlungsassoziierten UE: Der Text wurde hinzugefügt, um klarzustellen, dass alle UE nach der Einwilligungserklärung erfasst werden und dass UE, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftreten, als behandlungsassoziierte UE betrachtet werden.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche Einverständniserklärung, bevor studien-spezifische Verfahren durchgeführt werden. 2. Männliche oder weibliche Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren (oder das entsprechende Mindestalter für die Volljährigkeit, wenn > 18 Jahre) bis einschließlich 75 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings. 3. Frühere Diagnose einer SLE gemäß den ACR-Kriterien. 4. Patienten mit bestätigter aktiver Lupusnephritis, wie folgt definiert: <ul style="list-style-type: none"> - Eine Nierenbiopsie innerhalb der letzten zwei Jahre vor dem Screening, die auf eine Klasse III, Klasse IV-S, IV-G (allein oder in Kombination mit Klasse V) oder Klasse V Lupusnephritis hinweist. Mit mindestens einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verdoppelung des UPCR-Wertes innerhalb der letzten 6 Monate auf ein Minimum von $\geq 1,5$ mg/mg für Klasse III/IV oder ≥ 2 mg/mg für Klasse V beim Screening. Biopsieresultate über 6 Monate vor dem Screening müssen vom medizinischen Monitor auf Eignung geprüft werden.</p> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine Nierenbiopsie innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening, die auf Klasse III, IV-S oder IV-G (allein oder in Kombination mit Klasse V) Lupusnephritis hinweist, mit einem UPCR $\geq 1,5$ mg/mg beim Screening. oder - Eine Nierenbiopsie innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening, die auf Klasse V hinweist und ein UPCR von ≥ 2 mg/mg beim Screening. - Die oben genannten Kriterien müssen für die Baseline erfüllt sein. Die Nierenbiopsie kann daher beim Screening durchgeführt werden. <p>5. Nach Ansicht des Prüfarztes benötigt der Patient hochdosierte Corticosteroide und eine immunsuppressive Therapie.</p> <p>6. Der Patient ist gewillt sich während der Studienteilnahme einer oralen MMF-Therapie zu unterziehen. Entweder durch die weitere Einnahme der derzeitigen MMF-Therapie oder durch Einleitung der Therapie bei der ersten Visite.</p> <p>7. Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Serum-Schwangerschaftstest beim Screening und einen negativen Urin-Schwangerschaftstest bei der Baseline vorweisen. Es müssen zwei effektive Verhütungsmethoden (oder Abstinenz) verwendet werden.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten sind unfähig oder unwillig eine Einverständniserklärung für die Studienteilnahme abzugeben. 2. Die eGFR ist ≤ 45 ml/min/1,73m² beim Screening und vor der Randomisierung bestätigt. 3. Derzeitige Einnahme oder Bedarf einer in der Studie unzulässigen Medikation während des Screenings oder der Studienzeit. 4. Derzeit bestehender oder erwarteter Bedarf einer Dialyse (Hämodialyse oder Peritonealdialyse). 5. Eine vorangegangene oder während der Studie geplante Nierentransplantation. 6. Eine bekannte Überempfindlichkeit oder Kontraindikation für MMF, Mycophenolsäure, Cyclosporin, Corticosteroide oder weitere Inhaltsstoffe der entsprechenden Medikamente. 7. Derzeitiges Vorliegen oder Historie von: <ul style="list-style-type: none"> - Angeborene oder erworbene Immundefizienz. - Eine nach Einschätzung des Prüfarztes klinisch relevanter Alkohol- oder Drogenmissbrauch.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Maligne Erkrankungen innerhalb von 5 Jahren vor dem Screening, mit Ausnahme von Basal- und Plattenepithelkarzinomen, die durch vollständige Exzision behandelt wurden. Patientinnen mit einer Dysplasie des Gebärmutterhalses, die eine zervikale intraepitheliale Neoplasie I ist, aber mit einer Konisation oder einer elektroschirurgischen Schlingenexzision behandelt wurde und bei der ein normaler Pap-Test wiederholt durchgeführt wurde, sind zugelassen. - Lymphoproliferative Erkrankung oder vorangegangene totale Lymphoidbestrahlung. - Schwere Virusinfektion (z. B. CMV, HBV, HCV) innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening oder eine bekannte HIV-Infektion. Eine schwere Virusinfektion ist definiert als aktive Erkrankung, die eine antivirale Therapie erfordert. - Aktive TB oder bekannte TB in der Vorgeschichte bzw. Nachweis einer alten TB, wenn keine Isoniazid-Prophylaxe durchgeführt wird. <p>8. Andere bekannte klinisch bedeutsame aktive medizinische Zustände, wie z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwere kardiovaskuläre Erkrankungen einschließlich kongestiver Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte oder angeborenes langes QT-Syndrom. Ein QTcF-Intervall von mehr als 480 ms, bei Vorliegen eines normalen QRS-Intervalls (< 110 ms) zum Zeitpunkt der Untersuchung führt zum Ausschluss. - Eine Leberfunktionsstörung (Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase oder Bilirubin von mehr als dem 2,5-fachen des oberen Grenzwerts der Norm) zum Zeitpunkt des Screenings und vor der Randomisierung bestätigt. - COPD oder Asthma, das orale Corticosteroide erfordert. - Knochenmarkinsuffizienz ohne Zusammenhang mit aktiver SLE (nach Einschätzung des Prüfarztes) mit einer Anzahl weißer Blutkörperchen < 2.500/mm³; absoluter Neutrophilenzahl < 1,3 × 10³/μl; Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 50.000/mm³). - Aktive Blutungsstörungen. - Aktuelle Infektion, die Antibiotika i.v. erfordert. <p>9. Jede zusätzliche Autoimmunerkrankung, bei der die Erkrankung oder die Behandlung die Bewertung oder das Ergebnis der Studie beeinflussen kann (z. B. Sklerodermie mit signifikanter pulmonaler Hypertonie oder jede Erkrankung, für die zusätzliche Immunsuppression indiziert ist). Zusätzliche Erkrankungen bei denen nicht zu erwarten ist, dass sich die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Erkrankung oder Behandlung auf die Bewertung oder Ergebnisse auswirken (z. B. Sjögren-Syndrom), sind nicht ausgeschlossen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	142 Zentren in 27 Ländern in Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Südafrika, and Asien.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Intervention:</u> Voclosporin-Weichkapseln mit 7,9 mg Wirkstoff.</p> <p><u>Placebo:</u> Placebo-Weichkapseln mit identischem Aussehen zur Voclosporin-Weichkapseln.</p> <p><u>Es gab zwei Behandlungsarme mit fester Dosierung:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Voclosporin <ul style="list-style-type: none"> - 23,7 mg (3 Kapseln) BID 2. Placebo <ul style="list-style-type: none"> - 23,7 mg (3 Kapseln) BID <p>Alle Patienten erhalten zunächst eine Behandlung mit Methylprednisolon i. v., gefolgt von einer reduzierten oralen Corticosteroid-Behandlung. Zusätzlich erhalten alle Patienten eine Hintergrundtherapie mit MMF.</p> <p>Alle Patienten, die die Teilnahme an der Studie und die Behandlung bis zum Ablauf von 52 Wochen abschließen und ihr Einverständnis geben, haben die Möglichkeit, an einer Folgestudie (AURORA-2) teilzunehmen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Endpunkte:</u> Die Renal Response in Woche 52 wird vom CEC anhand der folgenden Parameter beurteilt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. UPCR von $\leq 0,5$ mg/mg und 2. eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² oder keine bestätigte Abnahme der eGFR von > 20 % gegenüber dem Ausgangswert und 3. keine Notfallmedikation für Lupusnephritis erhalten und 4. in den Wochen 44 bis 52, unmittelbar vor der Beurteilung der Renal Response, nicht mehr als 10 mg Prednison an ≥ 3 aufeinanderfolgenden Tagen oder an insgesamt ≥ 7 Tagen erhalten haben. <p>Patienten, die vor der Beurteilung in Woche 52 aus der Studie ausscheiden, werden als Non-Responder gewertet.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zeit bis zur UPCR von $\leq 0,5$ mg/mg. 2. Partielle Renal Response, definiert durch eine 50 % Verringerung des UPCR-Wertes gegenüber der Baseline der Wochen 24 und 52. 3. Zeit bis zu einer Verringerung des UPCR-Wertes gegenüber der Baseline um 50 %.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 4. Renal Response in Woche 52 (basierend auf der Definition des primären Endpunkts). 5. Dauer des UPCR-Wertes $\leq 0,5$ mg/mg. 6. Anteil der Patienten, die zu jedem Zeitpunkt eine bestätigte > 30 % Abnahme der eGFR gegenüber der Baseline aufweisen. 7. Veränderung des UPCR zu jedem Zeitpunkt im Vergleich zur Baseline. 8. Veränderung des Serumkreatinins, des Urinproteins und der eGFR gegenüber der Baseline. 9. Veränderung der immunologischen Parameter C3, C4 und anti-dsDNA gegenüber dem Screening. 10. Renal response mit niedrig dosierten Corticosteroiden (definiert als Renal Response in Gegenwart von Corticosteroiden von $\leq 2,5$ mg zwischen den Wochen 16 bis 24 und 44 bis 52). 11. Veränderung des SF-36 und LupusPRO Scores in den Wochen 12, 24 und 52 im Vergleich zur Baseline. 12. Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen in den Wochen 24 und 52. 13. Veränderung gegenüber der Baseline im SELENA-SLEDAI-Index in den Wochen 24 und 52. <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Biochemische (einschließlich Leberfunktionstests) und hämatologische Labortests. 2. UE-Profil und biochemische und hämatologische Routine-Sicherheitsparameter. 3. Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur) zu bestimmten Zeitpunkten und Veränderung gegenüber der Baseline. 4. 12-Kanal-Standard-EKG – Veränderung gegenüber der Baseline. 5. Abbrüche der Behandlung. 6. Begleitende Medikation.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Änderung des Zeitpunkts für den primären Wirksamkeitsendpunkt von Woche 24 auf Woche 52: Der Zeitpunkt für den primären Wirksamkeitsendpunkt, die Renal Response, wurde von Woche 24 auf Woche 52 geändert. Die Ergebnisse der abgeschlossenen AURA-LV-Studie zeigen einen deutlich höheren Anteil an Patienten, die in Woche 48 eine Renal Response (UPCR $< 0,5$ g/Tag) erreichten, als in Woche 24, was darauf hindeutet, dass dies auch der geeignetste Zeitpunkt für den Nachweis eines signifikanten Behandlungseffekts sein könnte.</p> <p>Änderung der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte für das Ansprechen der Nieren: Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war ein UPCR von $\leq 0,7$ mg/mg und wurde in das UPCR</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von $\leq 0,5$ mg/mg geändert. Die zeitliche Begrenzung der Prednison-einnahme für die Renal Response wurde geändert, um sie an die AURA-LV-Studie anzupassen. Obwohl es Belege dafür gibt, dass eine Verringerung der Proteinurie auf 0,7 bis 0,8 g/Tag ein nützlicher Prädiktor für die langfristige Nierenfunktion bei Lupusnephritis ist, empfehlen die Leitlinien eine Verringerung der UPCR auf $< 0,5$ g/Tag bei der Definition der Complete Remission oder der Renal Response.</p> <p>Hinzufügung der Bewertung von Biomarkern: Die Bewertung von Biomarkern wurde irrtümlich aus dem Protokoll ausgeschlossen und ist nun hinzugefügt worden.</p> <p>Hinzufügung eines sekundären Wirksamkeitsendpunkts für die Abnahme der eGFR. Der folgende sekundäre Endpunkt wurde hinzugefügt: „Anteil der Patienten, die zu jedem Zeitpunkt eine bestätigte Abnahme der eGFR um mehr als 30 % gegenüber der Baseline aufweisen“.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Ein Chi-Quadrat-Test für zwei Gruppen mit korrigierter Kontinuität und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 hat einer Power von 80 %, um den Unterschied zwischen einer Renal Response im Placebo-Arm von 20,0 % und einer Renal Response im Voclosporin-Arm von 34,4 % (OR = 2,1) festzustellen, wenn die Fallzahl in jeder Gruppe 162 Patienten beträgt (insgesamt N = 324). Die Auswirkungen von Studienabbrüchen werden zwar untersucht, aber Patienten, die aus der Studie austreten, werden in der Primäranalyse als Non-Responder gezählt, so dass keine Anpassung der Fallzahl für Studienabbrüche erforderlich ist.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.</p> <p>Die Patienten können jederzeit freiwillig und ohne Angabe von Gründen von der Teilnahme an der Studie zurücktreten. Alternativ können Patienten nach Ermessen des Prüfarzt aus der Studie ausgeschlossen werden, wenn dies im besten Interesse des Patienten liegt.</p> <p>Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, damit Patienten, die entweder freiwillig oder nach Ermessen des Prüfers aus der Studie ausscheiden, nach Möglichkeit an den Untersuchungen am Ende der Studie teilnehmen können. Wenn möglich, sollte der Patient auch aufgefordert werden, 4 Wochen nach der letzten Dosis zur Sicherheitsbeobachtung zu erscheinen. Lehnt ein Patient die Verfahren zum Abschluss der Studie ab, sollte der Grund für die Ablehnung in den Unterlagen des Patienten vollständig dokumentiert und in das studienspezifische eCRF eingetragen werden. Der Patient hat das Recht, ohne Angabe von Gründen die Studie abubrechen. In diesem Fall sollte in den Ausgangsdokumenten und im eCRF der Grund für den Abbruch als „Rücknahme der Einverständniserklärung“ dokumentiert werden. Patienten, die die Studie abbrechen, werden nicht ersetzt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zum Zwecke der Randomisierung wird jeder in Frage kommende Patient einer der zwei Behandlungsgruppen (Voclosporin- und Placebo-Arm) im Verhältnis 1:1 mit Hilfe des IWRS zugeteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte zentral stratifiziert nach Biopsieklasse (Klasse V; Andere) und nach der MMF-Einnahme beim Screening (ja; nein).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten erhalten beim Screening eine Patientennummer und werden in einem IWRS registriert. Die Patienten, die die erforderlichen Einschlusskriterien erfüllen, werden bei Visite 2 (Baseline) der Behandlung zugewiesen. Die Patienten werden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhalten entweder Voclosporin 23,7 mg BID oder ein entsprechendes Placebo
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Das gesamte Studienpersonal und die Patienten sind gegenüber der während der Studie verabreichten Behandlung verblindet. Der Randomisierungsschlüssel wird den Studienleitern, den Projektstatistikern und dem Projektteam beim Sponsor und deren Vertretern nicht zugänglich sein. Das Personal des Prüfzentrums, die Monitore und Studienteilnehmer werden bis zum Ende der Studie verblindet bleiben. Um das Doppelblind-Design zu wahren, werden die Patienten, die in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden, wie der Voclosporin-Arm behandelt. Das Dosierungsschema in der Placebogruppe ist das gleiche wie in der aktiven Behandlungsgruppe.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Voclosporin und Placebo sind in Geschmack, Geruch und Aussehen identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse des primären Endpunkts, die Renal Response in Woche 52, wurde an der Intent-to-Treat-Population (ITT) unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit Modellparameter für die Behandlung, die UPCR-Baseline, die Biopsieklasse, die MMF-Einnahme bei Studienbeginn, die Region und das Renal Response als Ansprechvariable durchgeführt. Die Ergebnisse wurden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>als OR und zweiseitiges 95%-KI für Voclosporin im Vergleich zu Placebo dargestellt. Es wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um Patienten zu vergleichen, die eine Verringerung der eGFR von $\geq 20\%$ von der Baseline aufwiesen und Patienten, die eine Verringerung der eGFR von $\geq 20\%$ von der Baseline und eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² aufwiesen. Die Auswirkungen von Studienabbrüchen auf den primären Endpunkt wurden mit einer Tipping-point-Analyse untersucht.</p> <p>Andere binäre Endpunkte wurden in ähnlicher Weise analysiert wie der primäre Endpunkt. Die sekundären Endpunkte, welche die Zeit bis zu einem Ergebnis messen wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Voclosporin wurde mit Placebo verglichen, wobei ein proportionales Cox-Hazard-Modell verwendet wurde, das Modellparameter für die Behandlung und die entsprechende Baseline enthielt. Die Schätzungen der Behandlungseffekte wurden als HR und zugehörige 95%-KI für Voclosporin im Vergleich zu Placebo ausgedrückt.</p> <p>Andere sekundäre Endpunkte wurden nach Behandlung und Visite zusammengefasst. Die Unterschiede zwischen der Baseline und den Werten unter der Behandlung in den Wochen bis einschließlich Woche 52, sowie die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden mithilfe einer Mixed-Effect-Model-Repeated-Maße-Analyse (MMRM) analysiert, die Terme für die Behandlung, den Visiten, die Interaktion zwischen Behandlung sowie der Baseline enthielt. Die Ergebnisse wurden als LS-Mittelwerte zusammen mit den zugehörigen 95%-KI ausgedrückt.</p> <p>Die UE wurden nach SOC und PT zusammengefasst. Ein behandlungsassoziiertes UE wurde definiert als ein UE, das bei oder nach der ersten Dosis von Voclosporin/Placebo bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis von Voclosporin/Placebo auftrat. Die Laborwerte (basierend auf den Ergebnissen des Zentrallabors), die Vitalparameter und andere Sicherheitsparameter wurden bei jeder Visite als absolute Werte und Veränderungen gegenüber der Baseline zusammengefasst. Laborwerte, die außerhalb der definierten Normalbereiche lagen, wurden als Abweichung von der Baseline bei jeder Visite zusammengefasst.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die Subgruppen wurden für die Zwecke dieser Analyse wie folgt kategorisiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter: ≤ 30 oder > 30 Jahre 2. Geschlecht: Männlich oder weiblich 3. Herkunft: Weiß, asiatisch oder andere 4. Region: Asien-Pazifik, Europa + Südafrika, Lateinamerika oder Nordamerika 5. Biopsieklasse: Klasse V oder andere 6. MMF-Einnahme: Ja oder nein 7. Maximale MMF-Dosis: ≤ 2 g oder > 2 g
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur	Siehe Patienten-Flow-Chart (Abbildung 4-27)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert wurden: 357 Patienten b) Tatsächlich behandelt wurden: 356 Patienten c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: 310 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Patienten-Flow-Chart (Abbildung 4-27)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient eingeschlossen: 17. Mai 2017 Letzter Patient behandelt: 10. Oktober 2019 Finaler Studienbericht: 08. April 2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.

a: nach CONSORT 2010.

Pap-Text: Papanicolaou-Test, SLE: Systemischen Lupus Erythematodes, MMF: Mycophenolatmofetil, i.v.: Intravenös, UPCR: Urinprotein-Kreatinin-Verhältnis, SELENA-SLEDAI: Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, eGFR: Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate, Klasse IV-S: Klasse IV-Segmental, Klasse IV-G: Klasse IV-Global, P-gp: Permeability-Glykoprotein, IWRS: Interaktives Web-Response-Systems, ACR: American College of Rheumatology, CMV: Cytomegalovirus, HBV: Hepatitis-B-Virus, HCV: Hepatitis-C-Virus, HIV: Humanes Immundefizienzvirus, TB: Tuberkulose, QTcF: Für die Herzfrequenz korrigierte QT-Intervall, berechnet nach Fridericia, COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, BID: Zweimal täglich, RBC: Erythrozyten, C3: Komplement 3, C4: Komplement 4, anti-dsDNA: anti-doppelsträngige Desoxyribonucleinsäure, EKG: Elektrokardiogramm, GCP: Good Clinical Practice, UE: Unerwünschtes Ereignis, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds-Ratio, ICH: International Council for Harmonisation, eCRF: Elektronische Case Report Form, SOC: Standard of Care, PT: Preferred Term, MMRM: Mixed-Effect-Model-Repeated-Maße-Analyse

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

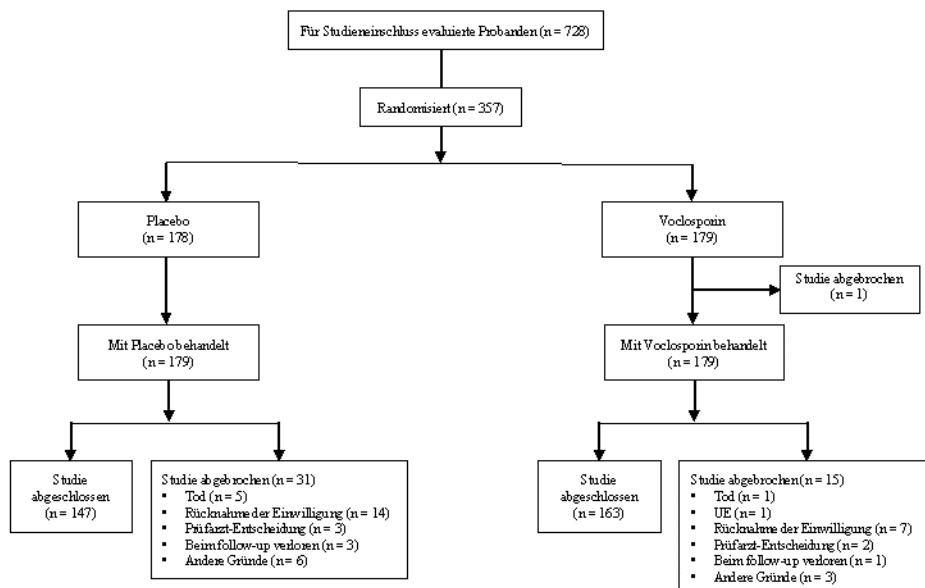


Abbildung 4-27: Patienten-Flow-Chart für die Studie AURORA-1

Tabelle 4-116: Studiendesign und -methodik für Studie AURA-LV

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäre Fragestellung:</u> Die Untersuchung der Wirksamkeit von zwei Dosen Voclosporin im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des Erreichens der Complete Remission nach 24 Wochen der Behandlung von Patienten mit aktiver Lupusnephritis.</p> <p><u>Sekundäre Fragestellung:</u> Die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von zwei Dosen Voclosporin im Vergleich zu Placebo über 48 Wochen. Die Untersuchung der Wirksamkeit von zwei Dosen Voclosporin im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit aktiver Lupusnephritis über 48 Wochen.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektive, randomisierte, doppelblinde, parallele, internationale, multizentrische, placebokontrollierte, dreiarmlige Phase-II-Vergleichsstudie. Die Verteilung zu Hoch- und Niedrigdosis-Behandlung und dem entsprechenden Placebo beträgt 2:2:1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 (15.10.2012)</p> <p><u>Änderungen im Studiendesign</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Angabe der Dosierungsdauer für NSAR. Das Protokoll enthält jetzt eine maximal zulässige Dauer der akuten NSAR-Verwendung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2. Das Protokoll wird überarbeitet, um zu klargestellen, dass Lipidsenker und Antimalariamittel bei Patienten eingesetzt werden, sofern dies klinisch indiziert ist.</p> <p>3. Um die Wirkungen von Voclosporin in dieser Studie zu beschreiben, werden die Patienten nach Lupusnephritis-Klassen (Klasse V oder Andere) stratifiziert. Das Protokoll wird dahingehend überarbeitet, dass eine Stratifizierung der Studienteilnehmer danach erfolgt, ob ihre Nierenbiopsien eine reine Klasse V zeigen oder nicht.</p> <p>4. Das Vorhandensein oder Fehlen von aktivem Harnsediment wird als sekundärer Endpunkt aufgenommen.</p> <p>Amendment 2 (05.05.2014)</p> <p><u>Ein-/Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Klärung des Ausschlusses von Malignität. Patientinnen mit zervikaler Dysplasie, die eine zervikale intraepitheliale Neoplasie I ist, aber mit Konisation oder elektrochirurgischer Schlingenexzision behandelt wurde und bei der ein normaler Pap-Test durchgeführt wurde, sind zugelassen. Patientinnen mit SLE, die einen abnormalen Pap-Test aufweisen werden nicht zur Gruppe mit Malignität gezählt. 2. Verstärkung der Notwendigkeit einer Empfängnisverhütung. 3. Es müssen zwei verlässliche Formen der Verhütung (oder Abstinenz) verwendet werden. 4. Es wurde die Erlaubnis hinzugefügt, dass eine Nierenbiopsie während des Screenings durchgeführt werden darf, um die Rekrutierung zu bestätigen, sofern die letzte Biopsie des Patienten länger als 6 Monate vor dem Screening liegt. 5. Anerkennung, dass es einigen Patienten erlaubt ist Azathioprin oder Mycophenolat-Natrium während der Screening-Phase einzunehmen, der Wechsel auf MMF erfolgt bei der Randomisierung. <p><u>Dosierungen</u></p> <p><i>MMF-Dosierung</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Genauere Beschreibung der MMF-Dosierung. Die Hintergrundtherapie wird mit 2 g/Tag MMF durchgeführt, anstatt 1 – 2 g/Tag MMF. Für Patienten, die mehr als 2 g/Tag MMF einnehmen, ist eine Genehmigung durch den medizinischen Monitor erforderlich. <p><i>Corticosteroid-Dosierung</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Klarstellung des Abschnitts über die Steroiddosierung. 2. Es sollte vorher mit dem medizinischen Monitor diskutiert werden, ob Patienten, die eine Stoßtherapie mit Methylprednisolon i.v. in den 3 Monaten vor dem Screening erhalten haben, eine weitere Gabe von Methylprednisolon i.v. erhalten sollen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3. Notwendigkeit der Dokumentation von Abweichungen der Steroid-Dosierung.</p> <p>4. Hinzunahme einer Spannweite für den Steroid-Taper.</p> <p>5. Klarstellung der Zulässigkeit eines vollständigen Steroid-entzugs. Hinzufügen des Satzes: Wenn es klinisch indiziert ist, dürfen sich Patienten die oralen Corticosteroide vollständig absetzen.</p> <p><u>Voclosporin-Dosierung</u></p> <p>1. Änderung der Lagerbedingungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das Temperaturprotokoll ist vom Personal während der normalen Arbeitszeit zu aktualisieren. Geändert von täglicher Aktualisierung. - Der Lagertemperaturbereich wurde erweitert, da sich das Zeitfenster für die Integrität für die Medikamentenstabilität verbreitert hat. <p>2. Änderung der Größe des Blisters: Verpackt in 64er Blistern anstatt von 60er Blistern.</p> <p>3. Klarstellung der Behandlung einer Überdosis.</p> <p>4. Klarstellung, dass Interventions- und Placebo-Gruppe doppelt verblindet wurde und nicht die Dosierung, welche die Gruppen erhalten.</p> <p><u>Pharmakokinetische Messungen</u></p> <p>1. Der Abschnitt Pharmakokinetik enthält eine detailliertere populationspharmakokinetische Bewertung nach Rat von Experten und ist konsistent mit den Kommentaren des pharmakologischen Reviewer.</p> <p>2. Weitere Beurteilungen wurden zu Forschungszwecken durchgeführt. Proben für die Biomarker-Beurteilung werden aus Blut oder Urin gewonnen und für zukünftige Analysen, wenn zuverlässige Assays verfügbar sind, gefroren gelagert.</p> <p><u>Abbruch</u></p> <p>1. Beauftragung einer Diskussion mit dem medizinischen Monitor vor dem Abbruch der Studie aufgrund eines frühen Nicht-Ansprechens auf die Studienmedikation, um sicher zu stellen, dass das schwache initiale Ansprechen mit der SLE-Erkrankung zusammenhängt.</p> <p>2. Hinzufügen eines Abschnitts über das Absetzen des Studienmedikaments aufgrund eines UE.</p> <p>3. Klarstellung eines Textes zum Absetzen von Medikamenten.</p> <p><u>Statistik und Datenanalyse</u></p> <p>8. Weitere Stratifizierungsparameter hinzugefügt. Randomisierung wird durch die Biopsieklasse und MMF-Einnahme zur Zeit des Screenings stratifiziert.</p> <p>9. Statistische Klarstellungen umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klärungen bei Potenzrechnung und Multiplikation. - Klärung der Population zur Analyse. - Klärung des Konfidenzintervalls.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Klärung der vorgeschlagenen Datenanalyse bezüglich der 24- und 48-Wochen-Daten.</p> <p>10. Entfernen des Hinweises auf die Durchführung einer bestätigenden UPCR-Messung in Woche 26. Sollten Daten zu Woche 26 fehlen, kann zur Bestätigung Woche 20 verwendet werden.</p> <p><u>Verfahrensweise</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Experten weisen darauf hin, dass eine weniger häufige Messung des SLEDAI notwendig ist. Durchgeführt zum Ausgangspunkt und den Wochen 12, 24 und 48. 2. Zeitplan zur Bewertung. Implementierung eines praktischen Wegs die Patienten dabei zu unterstützen einen Visiteplan einhalten zu können. 3. Klärung und administrative Korrektur der Kriterien für einen ungeplanten Arztbesuch. 4. Klarstellung der Bestimmung des Ausgangswertes der eGFR. Voraussetzung, dass die Ergebnisse der eGFR vor der Entblindung verfügbar sind, wurde entfernt. 5. Für erhöhte Sicherheit, 24-Stunden-Urin-Sammlung wurde am Tag 0, Woche 24 und 48 hinzugefügt. 6. Hinzufügen eines Serum-Schwangerschaft-Tests am Ende der Studie. Ein Urin-Schwangerschaft-Test wird bei jeder Visite durchgeführt. 7. Klarstellung der Urinanalyse und Blutchemie in Woche 26. 8. Klarstellung der ungefähren Menge an gesammeltem Blut. 9. Studienarzneimittel wird an Tag 0 verabreicht, Änderung von Tag 1. Corticosteroide werden an Tag 0 verabreicht (Änderung von Tag 1). 10. Klarstellung von körperlichen Untersuchungen nach Besuchsplan. 11. Entfernen der Erwähnung von interaktiven Sprachdialogsystem, da verschiedene Systeme verwendet werden. Bestätigung, dass ein interaktives Webdialogsystem verwendet wird, um die Randomisierung durchzuführen. 12. Klarstellung von Verfahren beim Auftritt von Patienten. 13. Zur Reduktion der Belastung von Patienten und Studienzentren wurde das zweiteilige Screening entfernt. Patienten sammeln Erststrahlurin an zwei aufeinanderfolgenden Tagen während des Screenings, kehrten zurück und berichteten vor der zweiten Visite. 14. Klarstellung der Verantwortlichkeiten und Verfahren vom Ausschuss für Daten und Sicherheitsüberwachung. 15. Klarstellung des Verfahrens der Einwilligungserklärung. 16. Klarstellung der Blutdruckmessung. Wiederholung der Messung bei erhöhtem Blutdruck innerhalb von zwei Wochen. <p>Amendment 3 (14.10.2014)</p> <p><u>Ein- und Ausschlusskriterien</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 1. Klärung der Klasse-III-Proteinurie, um die aktive Klasse-III-Lupusnephritis genauer zu beschreiben. 2. Patienten mit Labornachweis einer aktiven Lupusnephritis beim Screening, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> - Klasse III, Klasse IV-S oder IV-G und bestätigte Proteinurie ≥ 1500 mg/24 Stunden bei einer 24-Stunden-Urinsammlung, definiert durch einen UPCR-Wert von $\geq 1,5$ mg/mg in einer Urinprobe der ersten Morgenentleerung (2 Proben). - Klärung der Kriterien für eine Nierenbiopsie: Wenn bei einem Patienten in letzter Zeit keine Nierenbiopsie durchgeführt wurde, kann eine solche vor der Randomisierung durchgeführt werden. - Hinzufügung eines Abschnitts über Infektionen zur Definition einer schweren Virusinfektion. - Hinzufügung eines Abschnitts über Verhütungsmethoden. - Klärung des Verabreichungsweges von nicht gestattetem Cyclophosphamid. Cyclophosphamid wurde von Cyclophosphamid i.v. geändert. - Klärung von biologischen Wirkstoffen, die zuvor vom Markt genommen wurden, und Anpassung des Zeitplans basierend auf der Halbwertszeit von Biologika (z. B. Abatacept, Belimumab, Infliximab, Adalimumab, Etanercept oder Rituximab). - Angleichung der verbotenen Medikamente an die Investigators Brochure. - Hinzufügung einer Auswaschzeit oder Überwachung und Diskussion mit dem medizinischen Monitor vor oder während einer eventuellen Behandlung mit P-gp-Substraten und P-gp-Inhibitoren. <p><u>Dosierung</u></p> <p><i>MMF-Dosierung</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Klärung der MMF-Dosierung. 2. Patienten, die vor der Randomisierung MMF erhalten haben, werden die Behandlung ohne Unterbrechung fortsetzen. Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings Azathioprin oder Mycophenolat-Natrium erhalten, müssen bei Studienbeginn (Tag 0) auf MMF umgestellt werden. 3. Hinzufügung der Erlaubnis einer 250-mg-Tablette MMF, um der Verfügbarkeit in den einzelnen Ländern zu berücksichtigen. <p><i>Steroid-Dosierung</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Klarstellung, dass Patienten, die i.v. Methylprednisolon erhalten, am selben Tag keine oralen Corticosteroide erhalten sollten. 2. Administrative Abklärungen zur Verabreichung von Corticosteroiden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Statistik und Datenanalyse</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Fallzahl wurde von 222 auf 258 Patienten erhöht. 2. Aktualisierte Berechnungen aufgrund der Änderung der Fallzahl. <p><u>Verfahrensablauf</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hinzufügen einer Überprüfung der Laborwerte. Die Laborbeurteilung der eGFR soll bei Visite 12 getestet werden. 2. Wechsel des IWRS/IVRS zu IWRS. Das IVRS wurde entfernt, da das IWRS zur Erleichterung der Randomisierung verwendet wird. 3. Aktualisierung des Wortlauts der Notfallentblindung auf Wunsch der spanischen Aufsichtsbehörde. 4. In Anerkennung der Tatsache, dass Patienten zu Beginn der Studie eine Nierenhyperfiltration aufweisen und während der Studie eine normale Nierenfunktion erreichen können, müssen die Prüfer den individuellen Fall des Patienten mit dem medizinischen Monitor besprechen, wenn die Abnahme der eGFR > 30 % beträgt. Oder sie müssen die Ursachen für die Veränderung der Nierenfunktion bewerten, wenn die Abnahme der eGFR > 20 – 30 % beträgt. 5. Aktualisierung der Laborverfahren zur Beseitigung überflüssiger Probenahmen. 6. Die Gesamtmenge des entnommenen Blutes wurde von ca. 600 ml auf ca. 300 ml aktualisiert, da die Anzahl der unkritischen Laboruntersuchungen reduziert wurde. 7. Klärung der zum Zeitpunkt der Einschreibung erforderlichen Labortestergebnisse.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche Einverständniserklärung (vom Patienten oder einem rechtlich anerkannten Vertreter) bevor studien-spezifische Verfahren durchgeführt werden. 2. Männliche oder weibliche Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings zwischen 18 und 75 Jahre alt sind. 3. Diagnose eines SLE gemäß den ACR-Kriterien. 4. Nierenbiopsie innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening mit einer histologischen Diagnose von Lupusnephritis der Klasse III, IV-S oder IV-G oder Klasse V. Wurde bei einem Patienten vor kurzem keine Nierenbiopsie durchgeführt, um die Eignung für die Studie zu beurteilen, kann diese nachgeholt werden, sofern die Zustimmung vorliegt und die Ergebnisse vor der Randomisierung vorliegen. 5. Patienten mit einem Labornachweis einer aktiven Lupusnephritis bei Screening, definiert die folgt: <ul style="list-style-type: none"> - Klasse III, IV-S oder IV-G: Bestätigte Proteinurie von ≥ 1500 mg/24 Stunden bei der Beurteilung durch 24-Stunden Urinsammlung, definiert als ein UPCR-Wert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von $\geq 1,5$ mg/mg in einer Urinprobe der ersten Morgenentleerung (2 Proben).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klasse V (allein oder in Kombination mit Klasse III oder IV): Bestätigte Proteinurie ≥ 2000 mg/24 Stunden bei einer Beurteilung durch 24-Stunden Urinsammlung, definiert durch einen UPCR-Wert von ≥ 2 mg/mg in einer Urinprobe der ersten Morgenentleerung (2 Proben). <p>6. Nach Ansicht des Prüfarztes benötigt der Patient hochdosierte Corticosteroide und eine immunsuppressive Therapie.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die nicht in der Lage oder unwillig sind, eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben und/oder das Studienverfahren einzuhalten. 2. eGFR von ≤ 45 ml/min/1,73m² bei Screening. 3. Derzeitige Einnahme oder bekannter Bedarf an einem der Medikamente, die in der Studie unzulässig sind. 4. Serumkalium $> 5,5$ mmol/l beim Screening, bestätigt vor der Randomisierung. 5. Derzeitige Nierendialysepflicht (Hämodialyse oder Peritonealdialyse) oder während des Studienzeitraums voraussichtlich dialysepflichtig werden. 6. Eine frühere Nierentransplantation oder eine geplante Transplantation innerhalb des Behandlungszeitraums der Studie. 7. Nach Ansicht des Prüfarztes benötigt der Patient keine langfristige immunsuppressive Behandlung (zusätzlich zu Corticosteroiden). 8. Bekannte Überempfindlichkeit oder Kontraindikation gegen MMF, Mycophenolsäure, Cyclosporin, Corticosteroide oder einen Bestandteil dieser Arzneimittel. 9. Aktuelles Vorliegen oder medizinische Vorgeschichte von: <ul style="list-style-type: none"> - Pankreatitis oder gastrointestinale Blutungen innerhalb von 6 Monaten vor der Untersuchung. - Aktives, nicht abgeheiltes Magengeschwür innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening. Wenn das Geschwür abgeheilt ist und der Patient eine adäquate Therapie erhält, kann der Patient randomisiert werden. - Angeborene oder erworbene Immundefizienz. - Nach Ansicht des Prüfarztes klinisch signifikanter Drogen- oder Alkoholmissbrauch, 2 Jahre vor dem Screening. - Malignität innerhalb von 5 Jahren vor dem Screening, mit Ausnahme von Basal- und Plattenepithelkarzinomen, die durch vollständige Exzision behandelt wurden. Patientin mit zervikaler Dysplasie, die eine zervikale intraepitheliale Neoplasie I ist, aber mit Konisation oder elektrochirurgischer Schlingenexzision behandelt wurde und bei der ein normaler Pap-Text durchgeführt wurde, sind zugelassen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Lymphoproliferative Erkrankungen oder vorangegangene totale Lymphoidbestrahlung. - Schwere Virusinfektion (z. B. CMV, HBV oder HCV) innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening oder eine Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV). - Aktive TB oder bekannte TB in der Vorgeschichte/Nachweis einer alten TB, wenn keine Isoniazid-Prophylaxe durchgeführt wird. <p>10. Andere bekannte klinisch bedeutsame aktive medizinische Zustände, wie z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen, einschließlich kongestiver Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte oder angeborenes langes QT-Syndrom. QTcF von mehr als 480 ms bei normalem QRS-Intervall (< 110 ms) zum Zeitpunkt der Untersuchung führt zum Ausschluss. - Eine Leberfunktionsstörung (Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase oder Bilirubin von mehr als dem 2,5-fachen des oberen Grenzwerts der Norm) zum Zeitpunkt des Screenings und vor der Randomisierung bestätigt. - COPD oder Asthma, das orale Corticosteroide erfordert. - Knochenmarkinsuffizienz ohne Zusammenhang mit aktiver SLE (nach Beurteilung des Prüfers) mit einer Anzahl weißer Blutkörperchen < 2500/mm³; absolute Neutrophilenzahl < 1,3 x 10³/μl; Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 50000/mm³). - Aktive Blutungsstörungen. - Aktuelle Infektion, die i.v. Antibiotika erfordert. <p>11. Jede zusätzliche Autoimmunerkrankung, bei der die Erkrankung oder die Behandlung die Bewertung oder das Ergebnis der Studie beeinflussen kann (z. B. Sklerodermie mit signifikanter pulmonaler Hypertonie oder jede Erkrankung, für die zusätzliche Immunsuppression indiziert ist). Zusätzliche Erkrankungen bei denen nicht zu erwarten ist, dass sich die Erkrankung oder Behandlung auf die Bewertung oder Ergebnisse auswirken (z. B. Sjögren-Syndrom), sind nicht ausgeschlossen.</p> <p>12. Andere schwere körperliche oder psychiatrische Erkrankungen oder schwere traumatische Verletzungen innerhalb von 6 Monaten vor der Untersuchung.</p> <p>13. Jeder andere medizinische Zustand, der nach dem Urteil des Prüfers mit einem erhöhten Risiko für den Patienten verbunden sein oder die Bewertung beeinträchtigen könnte.</p> <p>14. Patientinnen, die schwanger sind, stillen oder, falls sie im gebärfähigen Alter sind, keine adäquaten Verhütungsmaßnahmen anwenden. Die Patientinnen müssen sich verpflichten während der Studie und für einen Monat nach</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der letzten Dosis des Studienmedikaments eine angemessene Empfängnisverhütung anzuwenden. Es müssen zwei zuverlässige Formen der Empfängnisverhütung gleichzeitig angewendet werden, es sei denn Abstinenz ist die gewählte Methode. Eine wirksame Empfängnisverhütung muss vor Beginn der Studienmedikation, während der Studierendosierung und für einen Monat nach Beendigung der Studierendosierung angewendet werden, auch wenn in der Vergangenheit Unfruchtbarkeit aufgetreten ist, es sei denn, diese ist auch eine Hysterektomie zurückzuführen.</p> <p>15. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening und/oder Einnahme von Prüfpräparaten innerhalb von 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten des Arzneimittels (je nachdem, was länger ist) vor dem Screening.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 79 Zentren in Europa, Amerika und Asien.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Intervention:</u> Voclosporin-Weichkapseln mit 7,9 mg Wirkstoff.</p> <p><u>Placebo:</u> Placebo-Weichkapsel mit identischem Aussehen zur Voclosporin-Weichkapsel.</p> <p><u>Es gab vier Behandlungsarme mit fester Dosierung:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Niedrigdosiertes Voclosporin <ul style="list-style-type: none"> - 23,7 mg (3 Kapseln) Voclosporin BID 2. Hochdosiertes Voclosporin <ul style="list-style-type: none"> - 23,7 mg (3 Kapseln) Voclosporin BID für zwei Wochen - 39,5 mg (5 Kapseln) Voclosporin BID 3. Niedrigdosiertes Placebo <ul style="list-style-type: none"> - 23,7 mg (3 Kapseln) Placebo zweimal täglich (BID) 4. Hochdosiertes Placebo <ul style="list-style-type: none"> - 23,7 mg (3 Kapseln) Placebo BID für zwei Wochen - 39,5 mg (5 Kapseln) Placebo BID <p>Wenn in Woche 2 eine Dosisanpassung erforderlich war (aus Gründen der Verträglichkeit), wurde die Erhöhung der Voclosporin/Placebo-Dosis verschoben. Eine erneute Erhöhung konnte versucht werden, wenn der Grund/die Gründe für die Dosisänderung behoben waren. Wenn die Dosis eines Patienten nicht über 23,7 mg/3 Kapseln BID erhöht werden konnte, musste der Patient diese Dosis (oder eine reduzierte Dosis, falls erforderlich) während der gesamten Studie beibehalten.</p> <p>Die Behandlung mit Voclosporin/Placebo wurde bis Woche 48 fortgesetzt. Traten unter der Behandlung mit dem Studienmedikament gastrointestinale oder andere Störungen auf, so konnte die Medikation reduziert oder unterbrochen werden und/oder es konnte eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Patienten wurden bezüglich der Verträglichkeit engmaschig auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion (verringerte eGFR > 10 % gegenüber dem Ausgangswert, erhöhten Blutdruck (systolisch ≥ 131 mmHg und diastolisch ≥ 81 mmHg) und erhöhtes QTcF-Intervall (> 500 ms oder > 60 ms Anstieg gegenüber dem Ausgangswert) überwacht.</p> <p><u>Hintergrundbehandlung:</u></p> <p>Alle Patienten erhielten eine Anfangsbehandlung mit 0,5 – 1,0 g Methylprednisolon i.v., gefolgt von einer reduzierten Dosis der oralen Corticosteroide bis zu einem Zielwert von 2,5 mg/Tag in Woche 16. Zusätzlich erhielten alle Patienten eine Hintergrundtherapie mit MMF in einer Zieldosis von 2 g/Tag.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Complete remission, definiert als: 2. Bestätigtes UPCR von $\leq 0,5$ mg/mg und 3. eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² oder keine bestätigte Abnahme der eGFR gegenüber dem Ausgangswert von ≥ 20 %. 4. Bei Patienten, die in den Wochen 16 – 26 an mehr als 3 aufeinanderfolgenden Tagen oder an insgesamt mehr als 7 Tagen Notfallmedikamente gegen Lupusnephritis oder > 10 mg Prednison erhalten, werden als non-Responder gewertet. <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Complete remission gemäß dem primären Endpunkt, analysiert in Woche 48. 6. Complete remission bei Vorhandensein von niedrig dosierten Corticosteroiden in Woche 24 (definiert als bestätigte Complete Remission und ≤ 5 mg Prednison für ≥ 8 Wochen) und in Woche 48 (definiert als bestätigte Complete Remission und ≤ 5 mg Prednison für ≥ 12 Wochen). 7. Zeit bis zur Complete Remission. 8. Zeit bis zum Erreichen (und Anteil) einer frühen, anhaltenden Complete Remission (definiert als Complete Remission, die in oder vor Woche 24 eintritt und bis Woche 48 anhält). 9. Zeit bis zur anhaltenden Complete Remission (definiert als das erste Auftreten einer complete remission, die bis Woche 48 anhält). 10. Dauer einer Complete Remission (in Monaten). 11. Teilremission, definiert durch eine UPCR-Reduktion von 50 % gegenüber dem Ausgangswert bei den Wochen 24 – 48. 12. Zeit bis zur Partial Remission. 13. Zeit bis zum Erreichen (und Anteil am Erreichen) einer frühen, anhaltenden partiellen Remission (partielle Remission, die in oder vor Woche 24 auftritt und bis Woche 48 anhält).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>14. Zeit bis zur anhaltenden Partial Remission (definiert als das erste Auftreten einer Partial Remission, die bis Woche 48 anhält).</p> <p>15. Veränderung des UPCR-Wertes gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 24 und 48.</p> <p>16. Veränderung des SELENA-SLEDAI-Scores gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 24 und 48.</p> <p>17. Veränderung des Serumkreatinins, des Urinproteins, des Serumalbumins und der eGFR bei jedem Besuch gegenüber dem Ausgangswert.</p> <p>18. Anteil der Patienten mit aktivem Harnsediment (definiert durch > 10 RBC pro High-Power-Field mit dysmorphen RBC und/oder RBC-Zylinder bei der Urinanalyse einer Urinprobe mit einem Mindestvolumen von 50 ml) bei jedem Besuch gemessen.</p> <p>19. Veränderung der immunologischen Parameter C3, C4 und anti-dsDNA und Biomarker bei jeder Visite.</p> <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Biochemische (einschließlich Leberfunktionstests) und hämatologische Labortests. 2. UE-Profil und biochemische und hämatologische Routine-Sicherheitsparameter. 3. Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur) zu bestimmten Zeitpunkten und Veränderung gegenüber der Baseline. 4. 12-Kanal-Standard-EKG – Veränderung gegenüber der Baseline. 5. Abbrüche der Behandlung. 6. Begleitende Medikation. <p><u>Qualitätssicherung:</u></p> <p>Alle Mitarbeiter der Studie wurden vor der Einschreibung des ersten Patienten geschult. Diese Schulung wurden dokumentiert und umfassten alle Belange der Studiendurchführung, Prüfpräparate und GCP-Regularien. Eine genaue und zuverlässige Datenerfassung wird durch die Überprüfung und den Abgleich der eCRF mit den Aufzeichnungen des Prüfers durch den Studienmonitor gewährleistet (Überprüfung der Originaldokumente). Der Monitor wird auch die Aufzeichnungen des Prüfarztes über die Buchführung der Arzneimittel überprüfen, um sicherzustellen, dass die Arzneimittel ordnungsgemäß gelagert und ausgegeben werden. Ein umfassendes Validierungsprogramm verifiziert die Daten, und es werden Abfragen generiert, die vom Prüfarzt zu lösen sind. Während der gesamten Studie können der Sponsor oder dessen beauftragte Personen Daten überprüfen, wenn dies erforderlich ist.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	<p>Amendment 1 (15.10.2012)</p> <p><u>Sicherheitsbedenken</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	<ol style="list-style-type: none"> 1. Änderung der Behandlung von erhöhtem Blutdruck. Leitlinien legen nahe, dass eine strengere Blutdruckkontrolle für Patienten mit Lupusnephritis von Vorteil sein kann. Auf der Grundlage der ACR-Leitlinien 2012, in denen empfohlen wird, einen Zielwert von $\leq 130/80$ mmHg aufrechtzuerhalten, wurde ein Behandlungsalgorithmus in das Protokoll aufgenommen, der dieses Kontrollniveau beinhaltet. Die Änderung stellt sicher, dass dieser niedrigere Blutdruck angestrebt wird, da Patienten mit aktiver Lupusnephritis einen instabilen Blutdruck haben. 2. Änderung der Schwellenwerte für die eGFR, die Dosisanpassungen auslösen. Ein neuer Algorithmus ersetzt die vorgeschlagenen Grenzwerte im Algorithmus von $\geq 20 - 40$ % durch $\geq 10 - 30$ % und den Abbruch der Behandlung bei einer bestätigten Verschlechterung der eGFR auf ≥ 30 %. 3. UE werden bis zu ihrer Auflösung oder Stabilisierung verfolgt. Der Prüfplan wird so geändert, dass alle relevanten UE so weit wie möglich nachverfolgt werden. 4. Die Ausschlusskriterien wurden überarbeitet, um eine angemessene Clearance der zuvor verwendeten Prüfpräparate zu gewährleisten. Der Prüfplan wird dahingehend geändert, dass zusätzlich zur mindestens fünffachen Halbwertszeit ein 4-Wochen-Zeitraum aufgenommen wird (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist). <p>Amendment 2 (05.05.2014)</p> <p><u>Sicherheit</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hinzufügen von Änderungen des Ausgangswertes für QTcF Messungen. <ul style="list-style-type: none"> - Erhöhung der Patienten-Sicherheit, wenn der Patient einen QTcF-Wert von > 60 ms vom Ausgangswert aufweist, muss der medizinische Monitor informiert werden. <p><u>SUE</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Einschluss der Wertung von symptomatischer Erhöhung des Blutdrucks als SUE. Die symptomatische Erhöhung des Blutdrucks wird als medizinisch wichtig erachtet und bedarf daher die Einteilung einer SUE. 2. Nach der Studie werden nur UE im Zusammenhang mit dem Blutdruck verfolgt. Entfernen des Statements: Nach dem letzten Arztbesuch werden Patienten mit einem Blutdruck über 130/80 mmHg weiter beobachtet bis sich der Blutdruck zum Ausgangswert zurückentwickelt hat, sofern dies klinisch angemessen ist. 3. Aktualisierte Definition von schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4. Überarbeitetes Verfahren zur Meldung und Verwaltung von Schwangerschaften.</p> <p>Amendment 3 (14.10.2014)</p> <p><u>Sicherheit</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Klarstellung bezüglich der Studienbeurteilung nach Abbruch der Studie in Fällen, in denen eine Schwangerschaft vorliegt. 2. Hinzufügung eines Textes, der die Meldung von SUE bei Nierenbiopsien detailliert beschreibt. 3. Klarstellung in Bezug auf Patienten, die zur Nachbeobachtung verloren wurden. <p><u>Statistik und Datenanalyse</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Präzisierung des primären Endpunkts auf eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m². Patienten, die mit einer abnorm hohen eGFR in die Studie eingetreten und im Laufe der Studie eine normale Nierenfunktion erreichen, werden nicht als Non-Responder gezählt. 4. Es wurde eine Sensitivitätsanalyse hinzugefügt, um Patienten zu vergleichen, die eine Verringerung der eGFR von ≥ 20 % von der Baseline aufwiesen und Patienten, die eine Verringerung der eGFR von ≥ 20 % von der Baseline und eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² aufwiesen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Da es sich um eine Phase-II-Studie handelte, wurde für mehrere Behandlungsvergleiche keine Anpassungen an Alpha vorgenommen. Unter Verwendung eines zweiseitigen Alphas von 0,05 und unter der Annahme einer Complete remission von 20 % im Placebo-Arm würde eine Fallzahl von 86 Patienten pro Arm resultieren. Dies ergibt eine Power von 81 %, um einen signifikanten Unterschied zu entdecken, wenn einer der beiden Voclosporin-Arme eine Complete Remission von 41 % aufweisen würde (Odds Ratio (OR) = 2,78). Die Auswirkungen von Studienabbrüchen wurden zwar untersucht, aber Patienten, die aus der Studie austreten, würden in der primären Analyse als Non-Responder gezählt werden, sodass keine Anpassung der Fallzahl für Studienabbrüche erforderlich war.</p> <p>86 Patienten pro Studienarm wurden ebenfalls als ausreichend erachtet, um die Häufigkeit von UE mit akzeptabler Genauigkeit zu schätzen. Ein Ereignis mit einer Inzidenz von 15 % hätte ein 95%-KI von [8,3 %; 24,5 %]. Ein Ereignis mit einer Inzidenz von 6 % hätte ein 95%-KI von [1,9 %; 13,0 %].</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>Zwischenanalysen:</u></p> <p>Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.</p> <p><u>Studienabbruch:</u></p> <p>Gemäß den ICH-Richtlinien konnten die Patienten Studie jederzeit beenden, ohne einen Grund angeben zu müssen. Alternativ kann ein Patient nach dem Ermessen des Prüfers aus der Studie ausgeschlossen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>werden, wenn dies dem Interesse des Patienten liegt. Der Grund für den Studienabbruch wurde auf der entsprechenden Seite des eCRF und in den Originaldaten des Patienten vermerkt. Wenn ein Patient ohne Angaben von Gründen zurücktrat, wurde dies als „Rücknahme der Einwilligungserklärung“ vermerkt.</p> <p>Wenn ein Patient seine Einwilligungserklärung zurückzog (entweder freiwillig oder nach Ermessen des Prüfarztes), war ein außerplanmäßiger Besuch erforderlich und der Proband musste sich allen abschließenden Untersuchungen unterziehen. Verweigert ein Patient die Verfahren zum Abschluss der Studie, wurde der Grund für die Verweigerung in den Unterlagen des Patienten in den entsprechenden Unterlagen vollständig dokumentiert und in den eCRF aufgenommen.</p> <p>Die Patienten sollten das Studienmedikament absetzen, wenn das Therapieansprechen nicht optimal war. Der Prüfarzt sollte den medizinischen Monitor kontaktieren, um die weitere Fortsetzung der Studie zu besprechen, wenn ein Patient eines der beiden folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nach einer 12-wöchigen Behandlung wies der Patient bei zwei auseinanderfolgenden Messungen im Abstand von mindestens 4 Wochen einen Rückgang der eGFR um > 30 % gegenüber dem Ausgangswert auf. oder - Nach 8-wöchiger Behandlung wies der Patient eine bestätigte Verringerung des UPCR-Wertes von ≤ 25 % auf, die durch zwei aufeinanderfolgende Messungen im Abstand von mindestens zwei Wochen ermittelt wurde. <p>Wenn ein Patient eine Behandlung mit Methylprednisolon i.v. oder einer anderen als der im Prüfplan zugelassenen Notfallmedikation benötigte, wurden die Prüfer angewiesen, die Behandlung mit dem Studienmedikament abubrechen und der Patient wurde als Non-Responder betrachtet. Patienten, bei denen das Studienmedikament abgesetzt wurde, wurden so behandelt, wie es der Prüfer für angemessen hielt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Patienten, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, kamen für die Randomisierung in Frage. Die Randomisierung für jeden Patient erfolgte bei der zweiten Visite. Der erste Tag der Behandlung mit dem Studienmedikament wurde als Baseline definiert.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte über ein sicheres IWRS unter Verwendung einer vordefinierten, computergenerierten Randomisierungsliste.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Biopsieklasse (Klasse V; Andere) und nach der MMF-Einnahme beim Screening (ja; nein).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten, die alle Zulassungskriterien erfüllten, erhielten am ersten Tag vor Medikationsbeginn über das gesicherte IWRS eine Zuordnung zur Behandlungsgruppe. Die Zuweisung zur Behandlungsgruppe wurde einem Mitglied des unverblindeten Teams mitgeteilt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Randomisierung erfolgte anhand einer vordefinierten, computergenerierten Randomisierungsliste.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Voclosporin-Gruppen behandelt. Die Hälfte (n = 43) der Patienten in der Placebogruppe erhielt randomisiert insgesamt 6 Kapseln pro Tag, die andere Hälfte erhielt randomisiert insgesamt 10 Kapseln pro Tag. Es ist nicht beabsichtigt, die Höhe der Dosis (6 oder 10 Kapseln) zu verblinden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Voclosporin- und Placebokapseln waren in Geschmack, Geruch und Aussehen identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der Anteil der Patienten, die in Woche 24 eine Complete Remission erreichen, wird für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die relativen Remissionsraten für jede Voclosporin-Gruppe im Vergleich zu Placebo (niedrige und hohe Dosis kombiniert) werden mithilfe einer logistischen Regression bestimmt. Die Ergebnisse dieser logistischen Regression werden als OR und zweiseitige Konfidenzintervalle für jeweils die partielle und Complete Remission (Voclosporin im Vergleich zu Placebo) dargestellt. Andere binäre Endpunkte werden in ähnlicher Weise analysiert. Endpunkte, die als Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses gemessen werden, werden nach der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Die Voclosporin-Gruppen werden mit Hilfe eines Log-Rank-Tests mit Placebo verglichen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ereignisses wird zusammen mit zweiseitigen Konfidenzintervallen angegeben.</p> <p>Die UE wurden nach SOC und PT zusammengefasst. Andere Endpunkte werden kontinuierlich nach Visiten berichtet, und die Unterschiede zwischen der Baseline und den Werten unter der Behandlung in den Wochen 24 und 48 werden mithilfe der Varianzanalyse analysiert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Neben den Stratifizierungsfaktoren wurden die folgenden Kovariaten im Hinblick auf ihre Auswirkungen auf den Behandlungseffekt und ihre Wechselwirkung mit diesem untersucht: Alter, Ethnie, Geschlecht und geographische Region.</p> <p>Die Subgruppen wurden für die Zwecke dieser Analyse wie folgt kategorisiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter: ≤ 30 oder > 30 Jahre 2. Herkunft: weiß, afrikanisch, asiatisch (indischer Subkontinent), asiatisch (sonstige) und andere 3. Region: Nord- und Südamerika, Europa, Asien (indischer Subkontinent) und Asien (sonstige)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Patienten-Flow-Chart (Abbildung 4-28)
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Randomisiert wurden: 265 Patienten</p> <p>b) Tatsächlich behandelt wurden: 265 Patienten</p> <p>c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: 265 Patienten</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Patienten-Flow-Chart (Abbildung 4-28)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Behandlung: 26. Juni 2014 – 06. Januar 2017</p> <p>Finaler Studienbericht: 29. Mai 2018</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.

a: nach CONSORT 2010.

NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika, Pap-Text: Papanicolaou-Test, SLE: Systemischen Lupus Erythematoses, MMF: Mycophenolatmofetil, i.v.: Intravenös, UPCR: Urinprotein-Kreatinin-Verhältnis, SELENA-SLEDAI: Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, eGFR: Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate, Klasse IV-S: Klasse IV-Segmental, Klasse IV-G: Klasse IV-Global, P-gp: Permeability-Glykoprotein, IWRS: Interaktives Web-Response-Systems, IVRS: Interaktives Voice-Response-Systems, ACR: American College of Rheumatology, CMV: Cytomegalovirus, HBV: Hepatitis-B-Virus, HCV: Hepatitis-C-Virus, HIV: Humanes Immundefizienzvirus, TB: Tuberkulose, QTcF: Für die Herzfrequenz korrigierte QT-Intervall, berechnet nach Fridericia, COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, BID: Zweimal täglich, RBC: Erythrozyten, C3: Komplement 3, C4: Komplement 4, anti-dsDNA: anti-doppelsträngige Desoxyribonucleinsäure, EKG: Elektrokardiogramm, GCP: Good Clinical Practice, UE: Unerwünschtes Ereignis, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, KI: Konfidenzintervall, ICH: International Council for Harmonisation, eCRF: Elektronische Case Report Form, SOC: Standard of Care, PT: Preferred Term,

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

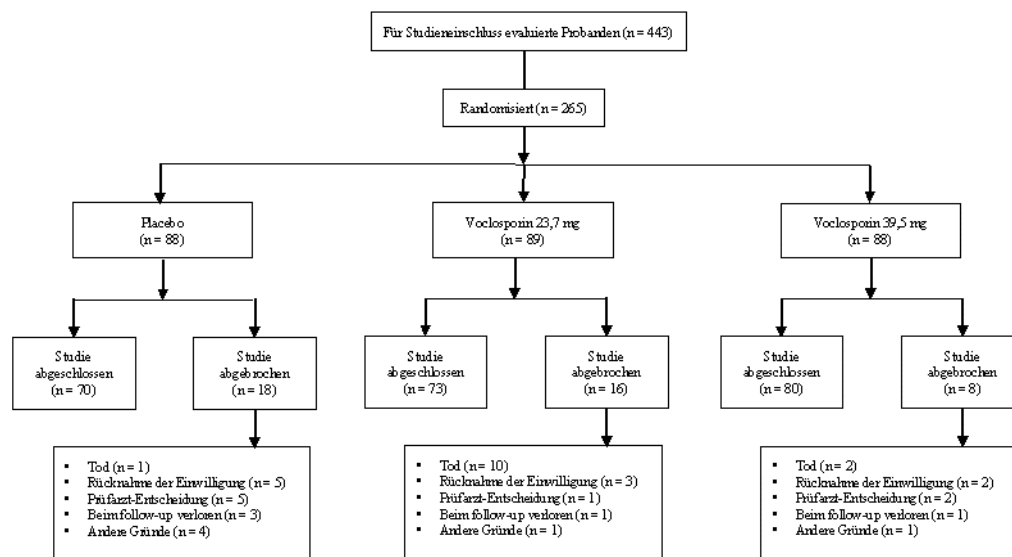


Abbildung 4-28: Patienten-Flow-Chart der Studie AURA-LV

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Studie: AURORA-2**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Trial Protocol AUR-VCS-2016-02: A Randomized, Controlled, Double-blind, Continuation Study Comparing the Long-term Safety and Efficacy of Orelvo (Voclosporin) (23.7 mg Twice Daily) with Placebo in Subjects with Lupus Nephritis	CTP AURORA-2
Final Clinical Study Report AUR-VCS-2016- 02: A Randomized, Controlled Double-blind Continuation Study Comparing the Long-term Safety and Efficacy of Voclosporin (23.7 mg Twice Daily) with Placebo in Subjects with Lupus Nephritis	CSR AURORA-2

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelte sich um eine randomisierte Studie.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Studie AURORA-1 wurde in AURORA-2 beibehalten (siehe Tabelle 4-115).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Studie AURORA-1 wurde in AURORA-2 beibehalten (siehe Tabelle 4-115).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung von in AURORA-1 in der AURORA-2 wurde nicht aufgehoben (siehe Tabelle 4-115).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung von in AURORA-1 in der AURORA-2 wurde nicht aufgehoben (siehe Tabelle 4-115).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Spezifische Faktoren werden an den entsprechenden Endpunkten erläutert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der AURORA-2 um eine kontrollierte, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie über zwei Jahre. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist somit als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Voclosporin-Gruppen behandelt.
Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Randomisierung erfolgte anhand einer vordefinierten, computergenerierten Randomisierungsliste. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Biopsieklasse (Klasse V; Andere) und nach der MMF-Einnahme beim Screening (ja; nein).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Renal Response**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Voclosporin-Gruppen behandelt.

Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Randomisierung erfolgte anhand einer vordefinierten, computergenerierten Randomisierungsliste. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Biopsieklasse (Klasse V; Andere) und nach der MMF-Einnahme beim Screening (ja; nein).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: UPCR \leq 0,5 mg/mg**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Voclosporin-Gruppen behandelt.

Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Randomisierung erfolgte anhand einer vordefinierten, computergenerierten Randomisierungsliste. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Biopsieklasse (Klasse V; Andere) und nach der MMF-Einnahme beim Screening (ja; nein).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Reduktion der eGFR um 30 % bzw. 40 %**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Voclosporin-Gruppen behandelt.
Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Randomisierung erfolgte anhand einer vordefinierten, computergenerierten Randomisierungsliste. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Biopsieklasse (Klasse V; Andere) und nach der MMF-Einnahme beim Screening (ja; nein).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Voclosporin-Gruppen behandelt.
Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Randomisierung erfolgte anhand einer vordefinierten, computergenerierten Randomisierungsliste. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Biopsieklasse (Klasse V; Andere) und nach der MMF-Einnahme beim Screening (ja; nein).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Die Entscheidung der Gabe einer Notfallmedikation liegt allerdings bei dem Prüfarzt, der Endpunkt wird daher aufgrund der teilweise subjektiven Entscheidung verzerrt. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als hoch anzusehen.

Endpunkt: Renaler Flare**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Voclosporin-Gruppen behandelt.
Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Randomisierung erfolgte anhand einer vordefinierten, computergenerierten Randomisierungsliste. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Biopsieklasse (Klasse V; Andere) und nach der MMF-Einnahme beim Screening (ja; nein).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Da für diesen Endpunkt lediglich Patienten mit einer vorherigen Ansprechen auf die Therapie eingeschlossen wurden, erfolgte die Analyse nicht auf Basis der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Allerdings ist die Bestimmung des Endpunktes von subjektiven Maßstäben beeinflusst. Daher wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt insgesamt als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag bzw. ≤ 5 mg/Tag

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Voclosporin-Gruppen behandelt. Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientenummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Randomisierung erfolgte anhand einer vordefinierten, computergenerierten Randomisierungsliste. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Biopsieklasse (Klasse V; Andere) und nach der MMF-Einnahme beim Screening (ja; nein).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Prüfarzt konnte das Dosierungsschema im Rahmen von Empfehlungen (basierend auf der Dosierung in der AURORA-1) patientenindividuell anpassen. Daher können verzerrende Effekte auftreten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Aufgrund der Empfehlung zum Dosierungsschema wurde das Erreichen des Endpunktes beeinflusst. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als hoch anzusehen.

Endpunkt: Jegliche unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Voclosporin-Gruppen behandelt.

Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Randomisierung erfolgte anhand einer vordefinierten, computergenerierten Randomisierungsliste. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Biopsieklasse (Klasse V; Andere) und nach der MMF-Einnahme beim Screening (ja; nein).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen basierten auf der Safety-Population, welche alle Patienten der Studien umfasst, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben, und somit dem ITT-Prinzip entsprach.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Allerdings ist die Bestimmung des Endpunktes von subjektiven Maßstäben beeinflusst. Daher wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt insgesamt als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Voclosporin-Gruppen behandelt. Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Randomisierung erfolgte anhand einer vordefinierten, computergenerierten Randomisierungsliste. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Biopsieklasse (Klasse V; Andere) und nach der MMF-Einnahme beim Screening (ja; nein).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen basierten auf der Safety-Population, welche alle Patienten der Studien umfasst, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben, und somit dem ITT-Prinzip entsprach.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Für die Endpunkte zu SUE ist nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse auszugehen, da es sich um schwerwiegende und objektiv erfassbare Kriterien handelt (z. B. Tod, lebensbedrohliches Ereignis).

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Voclosporin-Gruppen behandelt.

Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Randomisierung erfolgte anhand einer vordefinierten, computergenerierten Randomisierungsliste. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Biopsieklasse (Klasse V; Andere) und nach der MMF-Einnahme beim Screening (ja; nein).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen basierten auf der Safety-Population, welche alle Patienten der Studien umfasst, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben, und somit dem ITT-Prinzip entsprach.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Studie: BLISS-LN**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
European Public Assessment Report Benlysta Procedure No. EMEA/H/C/002015/II/0080	EPAR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelte sich um eine randomisierte Studie.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 mithilfe des IVRS in den Belimumab- und den Placebo-Behandlungsarm anhand der Herkunft (Afrikanisch; Nicht-Afrikanisch) sowie der

Induktionstherapie (hochdosierte Glucocorticoide plus Cyclophosphamid-Azathioprin und hochdosierte Glucocorticoide plus MMF) stratifiziert randomisiert.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Angaben in den veröffentlichten Daten.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren gegenüber der Behandlung verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Mit Ausnahme einer begrenzten Anzahl an Mitarbeitern zur Sicherheitsaufsicht waren alle an der Studie beteiligten Personen und somit die Patienten, das Studienpersonal, der Sponsor und das Auftragsforschungsinstitut hinsichtlich der Studienmedikation und der Ergebnisse von einigen Biomarkern und der pharmakodynamischen Laborergebnissen verblindet. Zum Ansetzen der Studienmedikation wurde eine unabhängige Firma beauftragt, die unverblindet blieb. Mit Ausnahme der unabhängigen, unverblindeten Pharmazeuten zum Ansetzen der Studienmedikation blieben alle in der Studie involvierten Personen bis zum Datalock der offenen Studienverlängerung verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Spezifische Faktoren werden an den entsprechenden Endpunkten erläutert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der BLISS-LN zwar um eine doppelblinde RCT. Allerdings liegen lediglich die veröffentlichten Daten vor und weder der Studienbericht noch das Studienprotokoll. Daher wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesamtmortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Voclosporin-Gruppen behandelt.

Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Randomisierung erfolgte anhand einer vordefinierten, computergenerierten Randomisierungsliste. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Biopsieklasse (Klasse V; Andere) und nach der MMF-Einnahme beim Screening (ja; nein).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Renal Response**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Belimumab-Gruppe behandelt. Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Die Renal Response ist zudem der primäre Endpunkt der BLISS-LN, somit ist von einer vollständigen Berichterstattung auszugehen.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: UPCR \leq 0,5 mg/mg

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Belimumab-Gruppe behandelt. Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Die Reduktion der UPCR ist zudem Teil des primären Endpunkts der BLISS-LN, somit ist von einer vollständigen Berichterstattung auszugehen. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Reduktion der eGFR um 30 % bzw. 40 %

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Belimumab-Gruppe behandelt. Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Es liegen allerdings keine klinischen Berichte vor. Daher ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als hoch anzusehen.

Endpunkt: Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Belimumab-Gruppe behandelt. Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Allerdings ist die Bestimmung des Endpunktes von subjektiven Maßstäben beeinflusst. Daher wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt insgesamt als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Renaler Flare**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Belimumab-Gruppe behandelt. Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Allerdings ist die Bestimmung des Endpunktes von subjektiven Maßstäben beeinflusst. Daher wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt insgesamt als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Prednison-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag bzw. ≤ 5 mg/Tag**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Belimumab-Gruppe behandelt. Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Prüferärzte in der Studie sollten sich an ein festes Dosierungsschema von Prednison halten. Damit wird das Erreichen der Zieldosis verzerrt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes. Allerdings wurde das Dosisregime in der Studie definiert, sodass die Patienten eine vorgeschriebene Dosisreduktion erhielten. Daher wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt insgesamt als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Jegliche unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Belimumab-Gruppe behandelt. Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen basierten auf der Safety-Population, welche alle Patienten der Studien umfasst, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben, und somit dem ITT-Prinzip entsprach.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Allerdings ist die Bestimmung des Endpunktes von subjektiven Maßstäben beeinflusst. Daher wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt insgesamt als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Belimumab-Gruppe behandelt. Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Die Analysen basierten auf der Safety-Population, welche alle Patienten der Studien umfasst, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben, und somit dem ITT-Prinzip entsprach.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Belimumab-Gruppe behandelt. Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen basierten auf der Safety-Population, welche alle Patienten der Studien umfasst, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben, und somit dem ITT-Prinzip entsprach.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Allerdings ist die Bestimmung des Endpunktes von subjektiven Maßstäben beeinflusst. Daher wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt insgesamt als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Belimumab-Gruppe behandelt. Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientenummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen basierten auf der Safety-Population (AURORA-2 und BLISS-LN), welche alle Patienten der Studien umfasst, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben, und somit dem ITT-Prinzip entsprach.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Allerdings ist die Bestimmung des Endpunktes von subjektiven Maßstäben beeinflusst. Daher wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt insgesamt als hoch eingeschätzt.

Studie: AURORA-1**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Trial Protocol AUR-VCS-2016-02: A Randomized, Controlled Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Orelvo (voclosporin) (23.7 mg Twice Daily) with Placebo in Achieving Renal Response in Subjects with Active Lupus Nephritis	CTP AURORA-1
Final Clinical Study Report – AUR-VCS-2016-01 (AURORA 1): A Randomized, Controlled Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Orelvo (voclosporin) (23.7 mg Twice Daily) with Placebo in Achieving Renal Response in Subjects with Active Lupus Nephritis	CSR AURORA-1

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelte sich um eine randomisierte Studie.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral stratifiziert nach Biopsieklasse (Klasse V; Andere) und nach der MMF-Einnahme beim Screening (ja; nein).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten sind gegenüber der während der Studie verabreichten Behandlung verblindet. Der Randomisierungsschlüssel wird den Studienleitern, den Projektstatistikern und dem Projektteam beim Sponsor und deren Vertretern nicht zugänglich sein. Das Personal des Prüfzentrums, die Monitore und Studienteilnehmer werden bis zum Ende der Studie verblindet bleiben.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten sind gegenüber der während der Studie verabreichten Behandlung verblindet. Der Randomisierungsschlüssel wird den Studienleitern, den Projektstatistikern und dem Projektteam beim Sponsor und deren Vertretern nicht zugänglich sein. Das Personal des Prüfzentrums, die Monitore und Studienteilnehmer werden bis zum Ende der Studie verblindet bleiben.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu eine Verzerrung führen. Spezifische Faktoren werden an den entsprechenden Endpunkten erläutert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der AURORA-1 um eine kontrollierte, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie über ein Jahr. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist somit als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Renal Response

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Voclosporin-Gruppen behandelt. Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Randomisierung erfolgte anhand einer vordefinierten, computergenerierten Randomisierungsliste. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Biopsieklasse (Klasse V; Andere) und nach der MMF-Einnahme beim Screening (ja; nein).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.**Endpunkt: UPCR \leq 0,5 mg/mg****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Voclosporin-Gruppen behandelt. Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Randomisierung erfolgte anhand einer vordefinierten, computergenerierten Randomisierungsliste. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Biopsieklasse (Klasse V; Andere) und nach der MMF-Einnahme beim Screening (ja; nein).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Reduktion der eGFR um 30 % bzw. 40 %**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Voclosporin-Gruppen behandelt. Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Randomisierung erfolgte anhand einer vordefinierten, computergenerierten Randomisierungsliste. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Biopsieklasse (Klasse V; Andere) und nach der MMF-Einnahme beim Screening (ja; nein).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Voclosporin-Gruppen behandelt. Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Randomisierung erfolgte anhand einer vordefinierten, computergenerierten Randomisierungsliste. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Biopsieklasse (Klasse V; Andere) und nach der MMF-Einnahme beim Screening (ja; nein).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Allerdings ist die Bestimmung des Endpunktes von subjektiven Maßstäben beeinflusst. Daher wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt insgesamt als hoch eingeschätzt.

Studie: AURA-LV

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Trial Protocol AUR-VCS-2012-01: A Randomized, Controlled Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Voclosporin (23.7 mg BID, or 39.5 mg BID) with Placebo in Achieving Remission in Patients with Active Lupus Nephritis	CTP AURA-LV
Clinical Study Report AUR-VCS-2012-01: A Randomized, Controlled Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Voclosporin (23.7 mg BID, or 39.5 mg BID) with Placebo in Achieving Remission in Patients with Active Lupus Nephritis	CSR AURA-LV

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelte sich um eine randomisierte Studie.

1. für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Biopsieklasse (Klasse V; Andere) und nach der MMF-Einnahme beim Screening (ja; nein).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, die alle Zulassungskriterien erfüllten, erhielten am ersten Tag vor Medikationsbeginn über das gesicherte IWRS eine Zuordnung zur Behandlungsgruppe. Die Zuweisung zur Behandlungsgruppe wurde einem Mitglied des unverblindeten Teams mitgeteilt.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Voclosporin-Gruppen behandelt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Voclosporin-Gruppen behandelt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine endpunktübergreifenden Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen. Spezifische Faktoren werden an den entsprechenden Endpunkten erläutert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der AURA-LV um eine kontrollierte, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie über ein Jahr. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist somit als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Renal Response****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Voclosporin-Gruppen behandelt. Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Randomisierung erfolgte anhand einer vordefinierten, computergenerierten Randomisierungsliste. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Biopsieklasse (Klasse V; Andere) und nach der MMF-Einnahme beim Screening (ja; nein).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: UPCR \leq 0,5 mg/mg

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Voclosporin-Gruppen behandelt. Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Randomisierung erfolgte anhand einer vordefinierten, computergenerierten Randomisierungsliste. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Biopsieklasse (Klasse V; Andere) und nach der MMF-Einnahme beim Screening (ja; nein).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Reduktion der eGFR um 30 % bzw. 40 %**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Voclosporin-Gruppen behandelt. Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Randomisierung erfolgte anhand einer vordefinierten, computergenerierten Randomisierungsliste. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Biopsieklasse (Klasse V; Andere) und nach der MMF-Einnahme beim Screening (ja; nein).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das gesamte Studienpersonal und die Patienten waren verblindet. Um das Doppelblind-Design zu wahren, wurden die Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden wie die Voclosporin-Gruppen behandelt. Nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung wurden die Patienten gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Den Patienten, die sich dem Screening unterzogen, wurde bei der Screening-Visite über das IWRS eine eindeutige Patientennummer zugewiesen, bevor die Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Randomisierung erfolgte anhand einer vordefinierten, computergenerierten Randomisierungsliste. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Biopsieklasse (Klasse V; Andere) und nach der MMF-Einnahme beim Screening (ja; nein).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgt auf Basis der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisorientierte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Allerdings ist die Bestimmung des Endpunktes von subjektiven Maßstäben beeinflusst. Daher wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt insgesamt als hoch eingeschätzt.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Subgruppenanalysen mit nicht signifikanten Interaktionstermen**Subgruppenanalyse des indirekten Vergleichs von AURORA-2 und BLISS-LN****Renal Response**

Tabelle 4-117: Subgruppenanalyse – Renal Reponse – Herkunft

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
Afrikanisch					
N	16	4	31	32	
n (%)	7 (43,8)	1 (25,0)	7 (22,6)	5 (15,6)	
RR [95%-KI]	2,35 [0,10; 57,46]		1,45 [0,51; 4,07]		1,63 [0,06; 46,83]
p-Wert	0,600		0,536		0,776
OR [95%-KI]	3,06 [0,28; 33,28]		1,58 [0,44; 5,62]		1,94 [0,13; 29,04]
p-Wert	0,346		0,536		0,631
RD [95%-KI]	0,20 [-0,07; 0,47]		0,07 [-0,12; 0,26]		0,13 [-0,20; 0,46]
p-Wert	0,150		0,536		0,450
Nicht-afrikanisch					
N	100	96	192	191	
n (%)	52 (52,0)	38 (39,6)	89 (46,4)	67 (35,1)	
RR [95%-KI]	1,37 [0,98; 1,90]		1,32 [1,03; 1,69]		1,03 [0,69; 1,56]
p-Wert	0,062		0,029		0,872
OR [95%-KI]	1,76 [0,99; 3,15]		1,60 [1,06; 2,41]		1,10 [0,54; 2,24]
p-Wert	0,056		0,029		0,791
RD [95%-KI]	0,14 [-0,00; 0,28]		0,11 [0,02; 0,21]		0,03 [-0,15; 0,20]
p-Wert	0,053		0,029		0,764
n = Patienten, die eine Renal Response erreichten					
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference					
Modell: logit(Verhältnis) = Behandlung + MMF-Vorbehandlung + Biopsie-Klasse + Region + UPCR-Baseline					

Tabelle 4-118: Subgruppenanalyse – Renal Reponse – Biopsieklasse

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
Klasse V					
N	17	14	36	36	
n (%)	8 (47,1)	6 (42,9)	13 (36,1)	15 (41,7)	
RR [95%-KI]	1,35 [0,32; 5,74]		0,87 [0,48; 1,55]		1,56 [0,33; 7,41]
p-Wert	0,681		0,809		0,574
OR [95%-KI]	1,69 [0,37; 7,79]		0,79 [0,31; 2,05]		2,13 [0,35; 12,90]
p-Wert	0,514		0,809		0,409
RD [95%-KI]	0,13 [0,05; 0,21]		-0,06 [-0,28; 0,17]		0,18 [-0,06; 0,42]
p-Wert	0,002		0,809		0,134
Andere Biopsie-Klassen					
N	99	86	126	132	
n (%)	51 (51,5)	33 (38,4)	60 (47,6)	42 (31,8)	
RR [95%-KI]	1,38 [0,98; 1,94]		1,50 [1,10; 2,04]		0,92 [0,58; 1,46]
p-Wert	0,065		0,011		0,732
OR [95%-KI]	1,78 [0,98; 3,23]		1,95 [1,17; 3,23]		0,91 [0,42; 2,00]
p-Wert	0,058		0,011		0,819
RD [95%-KI]	0,14 [0,00; 0,28]		0,16 [0,04; 0,28]		-0,02 [-0,20; 0,17]
p-Wert	0,054		0,011		0,856
n = Patienten, die eine Renal Response erreichten					
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference					
Modell: logit(Verhältnis) = Behandlung + MMF-Vorbehandlung + Biopsie-Klasse + Region + UPCR-Baseline					

Tabelle 4-119: Subgruppenanalyse – Renal Reponse – Region

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
Europa					
N	33	36	41	45	
n (%)	16 (48,5)	21 (58,3)	15 (36,6)	15 (33,3)	
RR [95%-KI]	0,84 [0,57; 1,24]		1,10 [0,62; 1,95]		0,76 [0,38; 1,53]
p-Wert	0,378		0,823		0,449
OR [95%-KI]	0,63 [0,24; 1,69]		1,15 [0,47; 2,80]		0,55 [0,15; 2,07]
p-Wert	0,364		0,823		0,376
RD [95%-KI]	-0,11 [-0,34; 0,12]		0,03 [-0,17; 0,23]		-0,14 [-0,45; 0,17]
p-Wert	0,361		0,823		0,371
Nordamerika					
N	15	9	38	38	
n (%)	6 (40,0)	2 (22,2)	16 (42,1)	9 (23,7)	
RR [95%-KI]	2,20 [0,37; 12,88]		1,78 [0,90; 3,52]		1,24 [0,19; 8,23]
p-Wert	0,383		0,142		0,827
OR [95%-KI]	2,53 [0,43; 14,81]		2,34 [0,87; 6,29]		1,08 [0,14; 8,17]
p-Wert	0,31		0,142		0,942
RD [95%-KI]	0,12 [0,12; 0,12]		0,18 [-0,02; 0,39]		-0,07 [-0,27; 0,14]
p-Wert	< 0,001		0,142		0,528
Asien					
N	29	27	106	105	
n (%)	19 (65,5)	9 (33,3)	54 (50,9)	31 (29,5)	
RR [95%-KI]	1,76 [0,67; 4,64]		1,73 [1,22; 2,45]		1,02 [0,36; 2,86]
p-Wert	0,255		0,002		0,972
OR [95%-KI]	3,43 [1,11; 10,54]		2,48 [1,41; 4,37]		1,38 [0,39; 4,86]
p-Wert	0,029		0,002		0,614
RD [95%-KI]	0,30 [0,12; 0,48]		0,21 [0,09; 0,34]		0,08 [-0,14; 0,30]
p-Wert	0,001		0,002		0,464
n = Patienten, die eine Renal Response erreichten					
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference					
Modell: logit(Verhältnis) = Behandlung + MMF-Vorbehandlung + Biopsie-Klasse + Region + UPCR-Baseline					

Tabelle 4-120: Subgruppenanalyse – Renal Reponse – MMF-Therapie

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
MMF-Therapie					
N	116	100	164	164	
n (%)	59 (50,9)	39 (39,0)	76 (46,3)	56 (34,2)	
RR [95-%-KI]	1,37 [0,99; 1,91]		1,36 [1,04; 1,78]		1,01 [0,66; 1,55]
p-Wert	0,051		0,032		0,954
OR [95-%-KI]	1,74 [1,00; 3,03]		1,67 [1,07; 2,60]		1,04 [0,51; 2,13]
p-Wert	0,051		0,032		0,904
RD [95-%-KI]	0,13 [0,00; 0,27]		0,12 [0,02; 0,23]		0,01 [-0,16; 0,18]
p-Wert	0,051		0,032		0,884
n = Patienten, die eine Renal Response erreichten RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference Model: logit(Verhältnis) = Behandlung + MMF-Vorbehandlung + Biopsie-Klasse + Region + UPCR-Baseline					

Renale Flares

Tabelle 4-121: Subgruppenanalyse – Renaler Flare – MMF-Therapie

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
MMF-Therapie					
N	101	73	145	145	
n (%)	12 (11,9)	6 (8,2)	21 (14,5)	33 (22,8)	
RR [95-%-KI]	1,31 [0,49; 3,55]		0,64 [0,39; 1,05]		2,07 [0,68; 6,27]
p-Wert	0,590		0,096		0,201
OR [95-%-KI]	1,37 [0,53; 3,54]		0,57 [0,31; 1,05]		2,38 [0,77; 7,33]
p-Wert	0,536		0,096		0,133
RD [95-%-KI]	0,03 [-0,02; 0,08]		-0,08 [-0,17; 0,01]		0,12 [0,01; 0,22]
p-Wert	0,183		0,096		0,025
n = Patienten, die eine Renal Response erreichten RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference Model: logit(Verhältnis) = Behandlung + MMF-Vorbehandlung + Biopsie-Klasse + Region + UPCR-Baseline					

Tabelle 4-122: Subgruppenanalyse – Renaler Flare – Biopsieklasse

	AURORA-2		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Belimumab + immun-suppressive Basistherapie	Placebo + immun-suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
Klasse V					
N	15	10	30	32	
n (%)	2 (13,3)	2 (20,0)	5 (16,7)	11 (34,4)	
RR [95-%-KI]	0,46 [0,09; 2,33]		0,48 [0,19; 1,23]		0,95 [0,15; 6,16]
p-Wert	0,349		0,150		0,959
OR [95-%-KI]	0,38 [0,05; 3,14]		0,38 [0,11; 1,28]		0,98 [0,09; 11,30]
p-Wert	0,406		0,150		0,990
RD [95-%-KI]	-0,16 [-0,51; 0,19]		-0,18 [-0,39; 0,03]		0,02 [-0,39; 0,42]
p-Wert	0,368		0,150		0,936
Andere Biopsie-Klassen					
N	86	63	126	132	
n (%)	10 (11,6)	4 (6,4)	60 (47,6)	42 (31,8)	
RR [95-%-KI]	1,71 [0,49; 5,97]		1,50 [1,10; 2,04]		2,79 [0,71; 10,98]
p-Wert	0,399		0,011		0,142
OR [95-%-KI]	1,79 [0,60; 5,34]		1,95 [1,17; 3,23]		3,26 [0,90; 11,82]
p-Wert	0,308		0,011		0,071
RD [95-%-KI]	0,04 [-0,10; 0,19]		0,16 [0,04; 0,28]		0,13 [-0,04; 0,31]
p-Wert	0,566		0,011		0,142
n = Patienten, die eine Renal Response erreichten					
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference					
Modell: logit(Verhältnis) = Behandlung + MMF-Vorbehandlung + Biopsie-Klasse + Region + UPCR-Baseline					

Indirekter Vergleich der BLISS-LN und der Meta-Analyse von AURORA-1 und AURA-LV

Tabelle 4-123: Subgruppenanalyse – Renaler Flare – Biopsieklasse

	Meta-Analyse (AURORA-1 und AURA-LV)		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun- suppressiv Basistherapie	Placebo + immun- suppressiv Basistherapie	Belimumab + immun- suppressiv Basistherapie	Placebo + immun- suppressiv Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
Klasse V					
N	58	54	30	32	
n (%)	24 (41,4)	12 (22,2)	5 (16,7)	11 (34,4)	
RR [95%-KI]	1,95 [1,03; 3,68]		0,48 [0,19; 1,23]		2,25 [0,95; 5,32]
p-Wert	0,040		0,150		0,066
OR [95%-KI]	2,58 [1,07; 6,20]		0,38 [0,11; 1,28]		3,26 [0,89; 11,88]
p-Wert	0,034		0,150		0,073
RD [95%-KI]	0,19 [0,02; 0,36]		-0,18 [-0,39; 0,03]		0,25 [-0,04; 0,53]
p-Wert	0,029		0,150		0,086
Andere Biopsie-Klassen					
N	209	212	126	132	
n (%)	86 (41,2)	48 (22,6)	60 (47,6)	42 (31,8)	
RR [95%-KI]	1,95 [1,43; 2,66]		1,50 [1,10; 2,04]		1,30 [0,84; 2,02]
p-Wert	< 0,001		0,011		0,239
OR [95%-KI]	2,59 [1,67; 4,01]		1,95 [1,17; 3,23]		1,33 [0,68; 2,59]
p-Wert	< 0,001		0,011		0,403
RD [95%-KI]	0,19 [0,10; 0,27]		0,16 [0,04; 0,28]		0,03 [-0,12; 0,18]
p-Wert	< 0,001		0,011		0,685
n = Patienten, die eine Renal Response erreichten					
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference					
Model: logit(Verhältnis) = Behandlung + MMF-Vorbehandlung + Biopsie-Klasse + Region + UPCR-Baseline					

Tabelle 4-124: Subgruppenanalyse – Renal Response – Herkunft

	Meta-Analyse (AURORA-1 und AURA-LV)		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun- suppressiv Basistherapie	Placebo + immun- suppressiv Basistherapie	Belimumab + immun- suppressiv Basistherapie	Placebo + immun- suppressiv Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
Afrikanisch					
N	42	18	31	32	
n (%)	10 (41,7)	1 (5,6)	7 (22,6)	5 (15,6)	
RR [95%-KI]	25,29 [1,09; 586,48]		1,45 [0,51; 4,07]		17,50 [0,64; 479,23]
p-Wert	0,044		0,536		0,090
OR [95%-KI]	30,61 [1,42; 660,73]		1,58 [0,44; 5,62]		19,43 [0,70; 540,36]
p-Wert	0,029		0,536		0,080
RD [95%-KI]	0,00 [0,00; 0,00]		0,07 [-0,12; 0,26]		-0,07 [-0,26; 0,12]
p-Wert	> 0,999		0,536		0,481
Nicht-Afrikanisch					
N	243	248	192	191	
n (%)	100 (41,2)	59 (23,8)	89 (46,4)	67 (35,1)	
RR [95%-KI]	1,87 [1,40; 2,50]		1,32 [1,03; 1,69]		1,42 [0,97; 2,07]
p-Wert	< 0,001		0,029		0,071
OR [95%-KI]	2,45 [1,64; 3,66]		1,60 [1,06; 2,41]		1,53 [0,86; 2,72]
p-Wert	< 0,001		0,029		0,147
RD [95%-KI]	0,18 [0,10; 0,26]		0,11 [0,02; 0,21]		0,07 [-0,06; 0,19]
p-Wert	< 0,001		0,029		0,302
n = Patienten, die eine Renal Response erreichten					
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference					
Modell: logit(Verhältnis) = Behandlung + MMF-Vorbehandlung + Biopsie-Klasse + Region + UPCR-Baseline					

Tabelle 4-125: Subgruppenanalyse – Renal Response – Region

	Meta-Analyse (AURORA-1 und AURA-LV)		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun- suppressive Basistherapie	Placebo + immun- suppressive Basistherapie	Belimumab + immun- suppressive Basistherapie	Placebo + immun- suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
Europa					
N	71	85	41	45	
n (%)	31 (43,7)	26 (30,6)	15 (36,6)	15 (33,3)	
RR [95-%-KI]	1,29 [0,86; 1,94]		1,10 [0,62; 1,95]		1,18 [0,58; 2,39]
p-Wert	0,212		0,823		0,646
OR [95-%-KI]	1,70 [0,86; 3,38]		1,15 [0,47; 2,80]		1,47 [0,48; 4,53]
p-Wert	0,129		0,823		0,497
RD [95-%-KI]	0,15 [-0,01; 0,31]		0,03 [-0,17; 0,23]		0,11 [-0,14; 0,37]
p-Wert	0,069		0,823		0,382
Nordamerika					
N	31	32	38	38	
n (%)	7 (22,6)	2 (6,3)	16 (42,1)	9 (23,7)	
RR [95-%-KI]	4,28 [0,83; 21,93]		1,78 [0,90; 3,52]		2,41 [0,41; 14,14]
p-Wert	0,082		0,142		0,332
OR [95-%-KI]	4,96 [0,87; 28,22]		2,34 [0,87; 6,29]		2,12 [0,29; 15,63]
p-Wert	0,071		0,142		0,462
RD [95-%-KI]	0,00 [0,00; 0,00]		0,18 [-0,02; 0,39]		-0,18 [-0,39; 0,02]
p-Wert	> 0,999		0,142		0,081
Asien					
N	99	82	106	105	
n (%)	41 (41,4)	17 (20,7)	54 (50,9)	31 (29,5)	
RR [95-%-KI]	1,95 [1,20; 3,17]		1,73 [1,22; 2,45]		1,13 [0,62; 2,06]
p-Wert	0,007		0,002		0,689
OR [95-%-KI]	2,76 [1,38; 5,53]		2,48 [1,41; 4,37]		1,11 [0,45; 2,73]
p-Wert	0,004		0,002		0,816
RD [95-%-KI]	0,22 [0,08; 0,37]		0,21 [0,09; 0,34]		0,01 [-0,19; 0,20]
p-Wert	0,003		0,002		0,927
n = Patienten, die eine Renal Response erreichten					
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference					
Modell: logit(Verhältnis) = Behandlung + MMF-Vorbehandlung + Biopsie-Klasse + Region + UPCR-Baseline					

Tabelle 4-126: Subgruppenanalyse – Renal Reponse – MMF-Therapie

	Meta-Analyse (AURORA-1 und AURA-LV)		BLISS-LN		Indirekter Vergleich
	Voclosporin + immun- suppressive Basistherapie	Placebo + immun- suppressive Basistherapie	Belimumab + immun- suppressive Basistherapie	Placebo + immun- suppressive Basistherapie	Voclosporin gegen Belimumab
MMF-Vortherapie					
N	267	266	164	164	
n (%)	110 (41,2)	60 (22,6)	76 (46,3)	56 (34,2)	
RR [95-%-KI]	1,96 [1,48; 2,60]		1,36 [1,04; 1,78]		1,44 [0,98; 2,13]
p-Wert	< 0,001		0,032		0,064
OR [95-%-KI]	2,61 [1,77; 3,85]		1,67 [1,07; 1,78]		1,57 [0,87; 2,83]
p-Wert	< 0,001		0,032		0,137
RD [95-%-KI]	0,19 [0,12; 0,27]		0,12 [0,02; 0,23]		0,07 [-0,06; 0,20]
p-Wert	< 0,001		0,032		0,277
n = Patienten, die eine Renal Response erreichten					
RR: Risk Ratio, OR: Odds Ratio, RD: Risk Difference					
Model: logit(Verhältnis) = Behandlung + MMF-Vorbehandlung + Biopsie-Klasse + Region + UPCR-Baseline					