



Rapid Review

Anifrolumab bei systemischem Lupus erythematodes

erstellt von Dominic Ledinger, MSc MPH, Dr. Jana Meixner, MSc,
Dipl.-Kult. Irma Klerings, Dr. Gernot Wagner

https://www.ebminfo.at/Anifrolumab_bei_systemischem_Lupus_erythematodes

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:

Ledinger D., Meixner J., Klerings I., Wagner G., Anifrolumab bei systemischem Lupus erythematodes: Rapid Review. EbM
Ärztinformationszentrum; Dezember 2024. DOI: <https://doi.org/10.48341/cncz-t391>

Anfrage / PIKO-Frage

Wie wirksam und sicher ist Anifrolumab im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung von Patient:innen mit systemischem Lupus erythematoses?

Ergebnisse

Studien

Wir identifizierten fünf randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit insgesamt 1 308 Patient:innen mit systemischem Lupus erythematoses, die Anifrolumab mit Placebo verglichen. Bei den Studienteilnehmer:innen handelte es sich überwiegend um Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 32 bis 45 Jahren; 145 Personen hatten eine Nierenbeteiligung mit Lupus-Nephritis. Die Zeit von der Diagnosestellung bis zur Randomisierung lag bei drei Monaten bis knapp zehn Jahren, wobei Patient:innen mit Lupus-Nephritis eine Krankheitsdauer von maximal drei Jahren aufwiesen. Die Patient:innen erhielten in beiden Gruppen die Standardtherapie. Wir berücksichtigen für diesen Rapid Review ausschließlich Ergebnisse von Patient:innen, die Anifrolumab in der zugelassenen Dosierung von 300 mg erhielten. Drei der fünf inkludierten Studien wurden von uns mit einem hohen Bias-Risiko bewertet.

Resultate

- **Therapieansprechen nach 52 Wochen – British Isles Lupus Assessment Group–based Composite Lupus Assessment (BICLA):** In einer Meta-Analyse von drei Studien (926 Patient:innen) war das Therapieansprechen, gemessen mit dem kombinierten Endpunkt BICLA, bei Patient:innen, die mit Anifrolumab behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger als bei Patient:innen, die Placebo erhielten (44,9 Prozent [206 von 459] versus 28,3 Prozent [132 von 467]; relatives Risiko [RR] 1,59; 95% Konfidenzintervall [KI] 1,32–1,92).
- **Therapieansprechen nach 52 Wochen – Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI):** Eine Meta-Analyse von drei Studien (185 Patient:innen) ergab ein statistisch signifikant größeres CLASI-Therapieansprechen mit Anifrolumab als mit Placebo (52,1 Prozent [50 von 96] versus 39,3 Prozent [35 von 89]; RR 1,60; 95% KI 1,15–2,22).
- **Alle unerwünschten Ereignisse innerhalb von 52 Wochen:** Patient:innen, die mit Anifrolumab behandelt wurden, hatten statistisch signifikant mehr unerwünschte Ereignisse als Patient:innen mit Placebo. Dies zeigte eine Meta-Analyse von fünf Studien (1 042 Patient:innen); 88,6 Prozent [458 von 517] versus 81,1 Prozent [426 von 525]; RR 1,09; 95% KI 1,03–1,14).
- **Schwere unerwünschte Ereignisse innerhalb von 52 Wochen:** Unter einer Therapie mit Anifrolumab zeigte sich in einer Meta-Analyse von fünf Studien (1 042 Patient:innen) hinsichtlich schwerer unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied (13,2 Prozent [68 von 517] versus 16,8 Prozent [88 von 525]; RR 0,81; 95% KI 0,57–1,15).

Vertrauen in das Ergebnis



1 von 3 = **niedrig**

Anifrolumab führt möglicherweise zu einem häufigerem **Therapieansprechen**, gemessen mit BICLA und CLASI, als ein Placebo.



2 von 3 = **moderat**

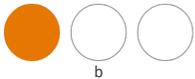
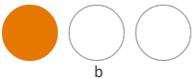
Anifrolumab führt etwas häufiger zu **unerwünschten Ereignissen** als ein Placebo.



1 von 3 = **niedrig**

Anifrolumab führt möglicherweise nicht häufiger zu **schweren unerwünschten Ereignissen** als ein Placebo.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse für die kritischsten Endpunkte

Studien	Risiko für Bias	Patient:innen		Effekte			Stärke der Evidenz
		Anifrolumab 300 mg	Placebo	Relatives Risiko (95% KI)	Mit Anifrolumab 300 mg (95% KI)	Anifrolumab 300 mg versus Placebo	
Therapieansprechen nach 52 Wochen							
British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment (BICLA)							
3 RCTs (1-3) n=926	1 Studie moderat (2), 2 Studien hoch (1, 3)	206/459 (44,9%)	132/467 (28,3%)	RR 1,59 (1,32–1,92)	17 Personen mehr pro 100 (von 9 mehr bis 26 mehr)	Therapieansprechen häufiger mit Anifrolumab	 a
Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI)							
3 RCTs (1, 2, 4) n=185	2 Studien moderat (2, 4), 1 Studie hoch (1)	50/96 (52,1%)	35/89 (39,3%)	RR 1,60 (1,15–2,22)	24 Personen mehr pro 100 (von 6 mehr bis 48 mehr)	Therapieansprechen (kutane Symptomatik) häufiger mit Anifrolumab	 b
Unerwünschte Ereignisse innerhalb von 52 Wochen							
5 RCTs (1-5) n=1 042	2 Studien moderat (2, 4), 3 Studien hoch (1, 3, 5)	458/517 (88,6%)	426/525 (81,1%)	RR 1,09 (1,03–1,14)	7 Personen mehr pro 100 (von 2 mehr bis 11 mehr)	Unerwünschte Ereignisse häufiger mit Anifrolumab	 c
Schwere unerwünschte Ereignisse innerhalb von 52 Wochen							
5 RCTs (1-5) n=1 042	2 Studien moderat (2, 4), 3 Studien hoch (1, 3, 5)	68/517 (13,2%)	88/525 (16,8%)	RR 0,81 (0,57–1,15)	3 Personen weniger pro 100 (von 7 weniger bis 3 mehr)	Schwere unerwünschte Ereignisse nicht häufiger mit Anifrolumab	 b

Abkürzungen: KI=Konfidenzintervall; mg=Milligramm; n=Stichprobengröße; RCT=randomisierte kontrollierte Studie; RR=relatives Risiko

^a Wir stufen das Vertrauen in das Ergebnis aufgrund hoher Verzerrungsrisiken um 2 Stufen herab.

^b Wir stufen das Vertrauen in das Ergebnis aufgrund hoher Verzerrungsrisiken und geringer Präzision um insgesamt 2 Stufen herab.

^c Wir stufen das Vertrauen in das Ergebnis aufgrund hoher Verzerrungsrisiken um 1 Stufe herab.

Vertrauen in das Ergebnis



hoch

Das Vertrauen in das Ergebnis ist hoch. Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention verändern werden.



moderat

Das Vertrauen in das Ergebnis ist moderat. Möglicherweise werden neue Studien aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



niedrig

Das Vertrauen in das Ergebnis ist niedrig. Neue Studien werden mit Sicherheit einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



insuffizient

Das Vertrauen in das Ergebnis ist unzureichend oder es fehlen Studien, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung/der Intervention einschätzen zu können.

Hintergrund

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine chronische Autoimmunerkrankung, die zu Veränderungen und Schädigungen in unterschiedlichen Organen führt. Häufig zeigt sich ein rötlicher Hautausschlag im Gesicht, außerdem Gelenk- und Muskelschmerzen sowie Erschöpfung. Ungefähr ein Drittel der Betroffenen entwickelt auch eine Lupus-Nephritis, die sich ohne geeignete Behandlung zu einer terminalen Niereninsuffizienz entwickeln kann. SLE verläuft häufig in Schüben, akute Krankheitsphasen und weitgehend beschwerdefreie Intervalle wechseln einander ab (6, 7).

Als Standardtherapie bei moderatem bis schwerem SLE gelten derzeit Antimalariamittel wie Hydroxychloroquin, Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin) und/oder Glukokortikoide. Die Immunsuppressiva Methotrexat und Mycophenolat-Mofetil sind für SLE nicht zugelassen, kommen jedoch häufig als Off-Label-Therapien zum Einsatz. Wenn trotz der individuell angepassten Standardtherapie kein ausreichender Behandlungserfolg erzielt werden kann, steht seit 2011 als Zusatztherapie der monoklonale Antikörper Belimumab zur Verfügung, der die Ausreifung der B-Zellen behindert (8, 9).

Bei einem Großteil der Betroffenen (über 80 Prozent) sind hohe Typ-I-Interferon-Gensignaturen (IFNGS) nachweisbar. Das bedeutet, dass in deren peripheren Leukozyten überdurchschnittlich viele Interferone produziert werden. Hohe IFNGS wiederum gehen oft mit Nephritis und Therapieversagen einher. Ein therapeutischer Ansatz besteht deshalb darin, Typ-I-Interferon-Rezeptoren zu blockieren (7).

Anifrolumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der an diese Typ-I-Interferon-Rezeptoren bindet und so die Wirkung der Interferone verringert. Seit 2022 ist Anifrolumab in der Europäischen Union zur Behandlung von Patient:innen mit moderatem bis schwerem SLE zugelassen, die bereits eine Standardtherapie erhalten und dennoch eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen (9, 10).

Dieser Rapid Review fasst die verfügbare Evidenz zur Effektivität und Sicherheit von Anifrolumab im Vergleich zu Placebo bei Patient:innen mit systemischem Lupus erythematoses zusammen.

Methoden

Um relevante Studien zu finden, hat eine Informationsspezialistin in folgenden Datenbanken recherchiert: Ovid MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase und Epistemonikos. Die verwendeten Suchbegriffe leiteten sich vom MeSH(Medical Subject Headings)-System der National Library of Medicine ab. Zusätzlich suchten wir in ClinicalTrials.gov und der WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) nach laufenden klinischen Studien. Die Suche erfasste alle Studien bis 17.09.2024. Der vorliegende Rapid Review fasst die beste Evidenz zusammen, die in den genannten Datenbanken zu diesem Thema durch Literatursuche zu gewinnen war. Die Methoden von der Frage bis zur Erstellung des fertigen Rapid Reviews sind auf unserer Website abrufbar: <http://www.ebminfo.at/wp-content/uploads/Methoden-Manual.pdf>. Tabelle 1 wurde mit GRADE pro GDT erstellt: <https://grade.pro.org/>. Details zu Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 2 definiert.

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Population	Patient:innen mit systemischem Lupus erythematoses	---
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> Anifrolumab 300 mg intravenös oder subkutan plus Standardtherapie 	Anifrolumab in anderen Dosierungen
Kontrollintervention	<ul style="list-style-type: none"> Placebo plus Standardtherapie Standardtherapie allein 	keine Standardtherapie; andere Interventionen außerhalb der Standardtherapie
Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> Therapieansprechen, gemessen mit BICLA und CLASI Unerwünschte Ereignisse Schwere unerwünschte Ereignisse 	andere Endpunkte
Studiendesign	randomisierte kontrollierte Studien	nicht randomisierte kontrollierte Studien
Sprache	Deutsch und Englisch	andere Sprachen

Abkürzungen: BICLA=British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CLASI=Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; mg=Milligramm

Wenn drei oder mehr Studien in Bezug auf Endpunkt und Population ähnlich waren, führten wir eine Meta-Analyse durch. Diese berechneten wir mit einem Random-Effects-Modell unter Verwendung der Restricted-Maximum-Likelihood-Methode zur Schätzung der Heterogenität. Zur Bewertung der statistischen Heterogenität betrachteten wir die Varianz zwischen den Studien (τ^2) wie auch den Prozentsatz der Variabilität (I^2). Für dichotome Endpunkte berechneten wir das relative Risiko und 95% Konfidenzintervalle auf Basis der Ereignisse und der Anzahl der Teilnehmer:innen der jeweiligen Gruppe. Für alle Analysen haben wir die Software R (RStudio Team [2020]) verwendet.

Resultate

Studien

Wir fanden fünf randomisierte doppelblinde, kontrollierte Phase-2- und Phase-3-Studien (RCT) (1-5), die in sieben Publikationen veröffentlicht wurden und bei insgesamt 1 308 Patient:innen mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) Anifrolumab mit Placebo verglichen. In den Studien wiesen 145 Studienteilnehmer:innen eine Nierenbeteiligung mit Lupus-Nephritis auf. Die Patient:innen erhielten in beiden Gruppen die Standardtherapie, die für die Mehrzahl von ihnen aus Glukokortikoiden und Hydroxychloroquin bestand. Zwischen 10 und 49 Prozent der Patient:innen erhielten zudem Immunsuppressiva wie Methotrexat oder Mycophenolat-Mofetil sowie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR). Die Studien wurden multizentrisch in 34 unterschiedlichen Ländern weltweit durchgeführt und alle von AstraZeneca gesponsert. Die von uns identifizierten Studien untersuchten unterschiedliche Anifrolumab-Dosierungen von 150 bis 1000 mg. Für diesen Rapid Review berücksichtigen wir nur die Studienarme mit der zugelassenen 300-mg-Dosierung. Die Patient:innen erhielten in vier Studien (1-3, 5) Anifrolumab oder Placebo alle vier Wochen intravenös über einen Zeitraum von 48 Wochen. In einer Studie (4) wurde Anifrolumab oder Placebo alle zwei Wochen subkutan für 50 Wochen verabreicht. In allen Studien wurde die Glukokortikoid-Dosis schrittweise reduziert. Der Beobachtungszeitraum war bei allen Studien 52 Wochen. In drei Studien (2, 3, 11) wurde eine Extensionsphase von zwei oder drei Jahren abgeschlossen (11, 12).

Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer:innen lag bei 32 bis 45 Jahren. Der Anteil an Frauen reichte von 78 bis 95 Prozent. Die Krankheitsdauer von der Diagnosestellung bis zur Randomisierung betrug drei Monate bis knapp zehn Jahre, wobei Lupus-Nephritis-Patient:innen eine Krankheitsdauer von maximal drei Jahren aufwiesen. Die Mehrheit der Patient:innen war zu Beginn der jeweiligen Studien in Behandlung mit oralen Glukokortikoiden. Tabelle 2 zeigt detaillierte Studien- und Patient:innencharakteristika.

Wir beurteilten das Bias-Risiko in zwei Studien (2, 4) als unklar und in drei Studien (1, 3, 5) als hoch. Gründe für ein hohes Bias-Risiko waren Unklarheiten bei der Randomisierung, da sich Baseline-Charakteristika wie Krankheitsdauer oder Anteil der Patient:innen mit Glukokortikoid-Therapie zwischen den Gruppen deutlich unterschieden. Weitere Gründe waren eine hohe Drop-out-Rate insgesamt als auch zwischen den Gruppen. (z. B. aufgrund unzureichender Wirksamkeit, Auftreten von unerwünschten Ereignissen oder nicht reduzierter Glukokortikoid-Dosis) oder Lost to follow-up von Studienteilnehmer:innen. In den Anifrolumab-Gruppen brachen zwischen 12 und 29 Prozent die Behandlung vorzeitig ab, während in den Placebo-Gruppen dies bei 0 bis 43 Prozent der Fall war. In einem RCT (3) wurde der primäre Endpunkt nachträglich geändert.

Tabelle 3: Charakteristika der inkludierten RCTs zu Anifrolumab bei Lupus

Studie Trial-Name Sponsor Bias-Risiko	Stichproben- größe Land	Population Alter Geschlecht Krankheitsdauer bis zur Randomisierung Basismedikation	Interventionsarm(e) Kontrolle Dauer und Art der Verabreichung
Furie 2017 (1) MUSE AstraZeneca hohes Risiko	n=305 15 Länder (Nord- und Südamerika, Europa, Asien)	Erwachsene mit moderatem bis schwerem SLE Altersdurchschnitt: 39–41 Jahre Frauen: 91–95% Krankheitsdauer: 7,6–8,3 Jahre Glukokortikoide: 80–88%	G1: Anifrolumab 300 mg G2: Anifrolumab 1000 mg G3: Placebo Verabreichung: alle 4 Wochen IV für 48 Wochen
Furie 2019 (2), (12) TULIP-1, TULIP LTE AstraZeneca moderates Risiko	n=457 18 Länder (Nord- und Südamerika, Europa, Asien, Australien)	Erwachsene mit moderatem bis schwerem SLE Altersdurchschnitt: 41–42 Jahre Frauen: 92–93% Krankheitsdauer: 6,6–7,3 Jahre Glukokortikoide: 83–84%	G1: Anifrolumab 300 mg G2: Anifrolumab 150 mg G3: Placebo Verabreichung: alle 4 Wochen IV für 48 Wochen Extensionsphase: Verabreichung: alle 4 Wochen IV für 156 Wochen
Morand 2020 (3), (12) TULIP-2, TULIP LTE AstraZeneca hohes Risiko	n=365 17 Länder (Nord- und Südamerika, Europa, Asien, Afrika)	Erwachsene mit moderatem bis schwerem SLE Altersdurchschnitt: 41–43 Jahre Frauen: 93% Krankheitsdauer: 6,5–7,9 Jahre Glukokortikoide: 78–83%	G1: Anifrolumab 300 mg G2: Placebo Verabreichung: alle 4 Wochen IV für 48 Wochen Extensionsphase: Verabreichung: alle 4 Wochen IV für 156 Wochen
Bruce 2021 (4) NB AstraZeneca moderates Risiko	n=36 Ungarn, Südkorea, Polen, USA	Erwachsene mit SLE mit aktiver Hautsymptomatik Altersdurchschnitt: 45 Jahre Frauen: 89% Krankheitsdauer: 9,6 Jahre Glukokortikoide: 83%	G1: Anifrolumab 300 mg G2: Anifrolumab 150 mg G3: Placebo Verabreichung: alle 2 Wochen subkutan für 50 Wochen
Jayne 2022 (5), (11) TULIP-LN, TULIP-LN LTE AstraZeneca hohes Risiko	n=145 16 Länder (Nord- und Südamerika, Europa, Asien, Australien)	Erwachsene mit aktiver Lupus-Nephritis (Klasse III/IV) Altersdurchschnitt: 32–34 Jahre Frauen: 78–88% Krankheitsdauer: 0,3–3 Jahre Glukokortikoide: 83%	G1: Anifrolumab 300 mg G2: Anifrolumab 900 mg G3: Placebo Verabreichung: alle 4 Wochen IV für 48 Wochen Extensionsphase: Verabreichung: alle 4 Wochen IV für 100 Wochen

Abkürzungen: IV=intravenös; mg=Milligramm; n=Stichprobengröße; NB=nicht berichtet; SLE=systemischer Lupus erythematodes; vs=versus

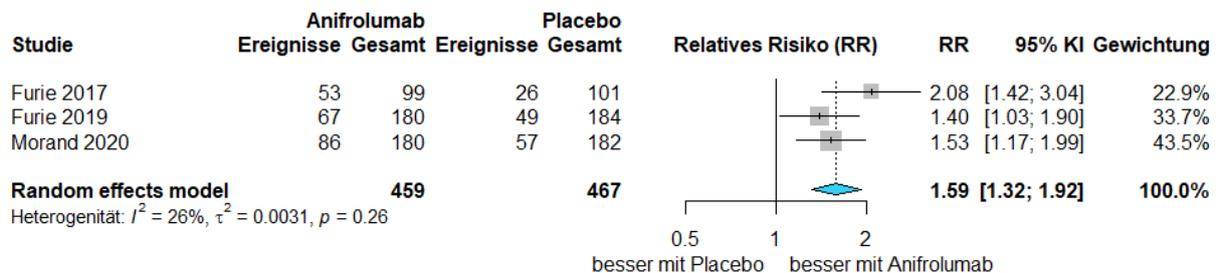
Therapieansprechen nach 52 Wochen

British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment (BICLA)

Drei RCTs (1-3) erfassten das Therapieansprechen nach 52 Wochen mit dem kombinierten Endpunkt BICLA. Dieser Score zur SLE-Krankheitsbeurteilung setzt sich zusammen aus dem British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) Score, Physician Global Assessment (PGA) und dem Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K). Appendix A zeigt Details zur Definition eines Therapieansprechens.

Eine Meta-Analyse von drei RCTs (926 Patient:innen) zeigt, dass ein Therapieansprechen, gemessen mit dem BICLA-Instrument, statistisch signifikant häufiger mit Anifrolumab 300 mg (44,9 Prozent; 206 von 459 Personen) erreicht wurde als mit Placebo und Standardversorgung (28,3 Prozent; 132 von 467; Relatives Risiko [RR] 1,59; 95% Konfidenzintervall [KI] 1,32–1,92; siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Forest Plot zum BICLA-Instrument bei Anifrolumab versus Placebo



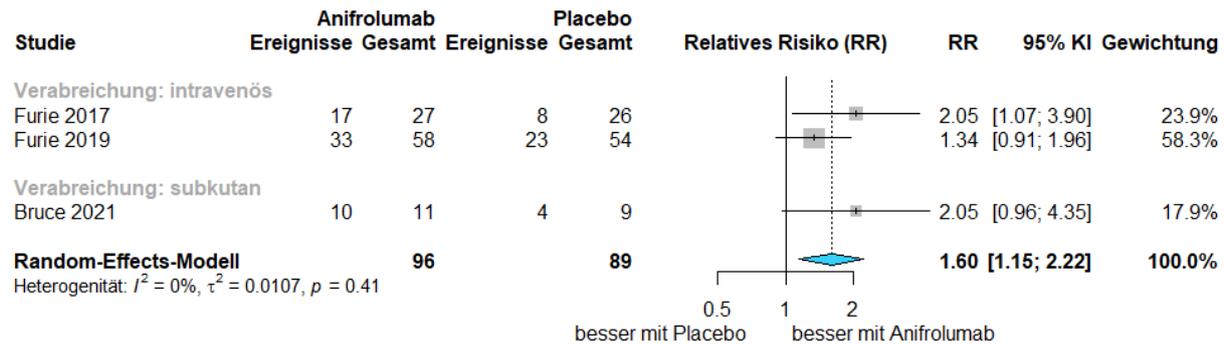
Abkürzungen: KI=Konfidenzintervall

Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI)

Drei Studien (1, 2, 4) mit SLE und kutaner Symptomatik berichteten das Therapieansprechen, erhoben mittels Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI). Der CLASI-Score wurde verwendet, um den Schweregrad von Symptomen Lupus-bedingter Hautveränderungen zu messen. Dieser Score reicht von 0 (am wenigsten schwer) bis 70 (am schwersten). Ein Therapieansprechen wurde in den Studien als eine Reduktion von ≥ 50 Prozent des Ausgangswerts definiert, sofern dieser zu Beginn 10 oder größer war.

Basierend auf einer Meta-Analyse von drei Studien (185 Patient:innen) war nach 52 Wochen das CLASI-Therapieansprechen mit Anifrolumab 300 mg statistisch signifikant größer als mit Placebo (52,1 Prozent [50 von 96] versus 39,3 Prozent [35 von 89]; RR 1,60; 95% KI 1,15–2,22; siehe Abbildung 2). Eine Phase-2-Studie (4) verabreichte Anifrolumab und Placebo als subkutane Injektionen, weshalb wir Ergebnisse dieser Studie gesondert darstellen.

Abbildung 2: Forest Plot zum CLASI-Instrument bei Anifrolumab versus Placebo

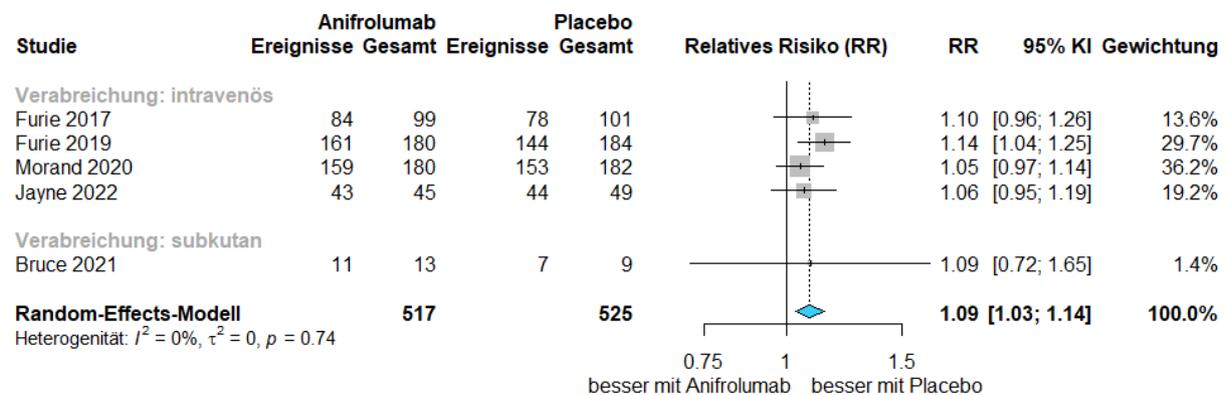


Abkürzungen: KI=Konfidenzintervall

Alle unerwünschten Ereignisse

Fünf RCTs (1-5) berichteten das Risiko für unerwünschte Ereignisse, die innerhalb von 52 Wochen auftraten. Eine Meta-Analyse von fünf Studien (1 042 Teilnehmer:innen) zeigte, dass statistisch signifikant mehr Patient:innen mit Anifrolumab 300 mg unerwünschte Ereignisse hatten als Patient:innen in der Placebogruppe (88,6 Prozent [458 von 517] versus 81,1 Prozent [426 von 525]; RR 1,09; 95% KI 1,03–1,14; siehe Abbildung 3). Eine Phase-2-Studie (4) verabreichte Anifrolumab und Placebo als subkutane Injektionen, während in den anderen Studien die Verabreichung intravenös erfolgte.

Abbildung 3: Alle unerwünschten Ereignisse bei Anifrolumab versus Placebo



Abkürzungen: KI=Konfidenzintervall

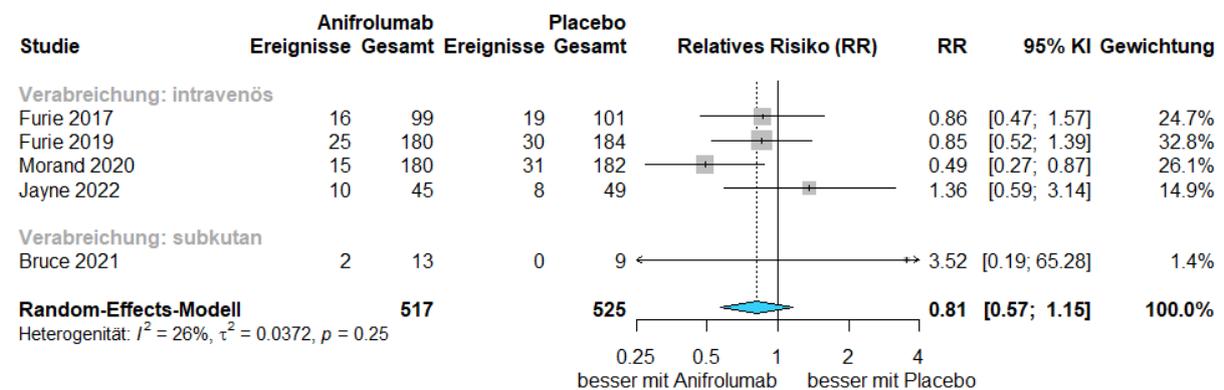
Zwei Langzeitextensionsstudien (11, 12) berichten von einer ähnlichen Häufigkeit unerwünschter Ereignisse innerhalb von zwei oder drei weiteren Jahren der fortgesetzten Behandlung. Im größeren RCT (12) traten mit Anifrolumab 88 Prozent (226 von 257) und mit Placebo 84 Prozent (94 von 112) unerwünschte Ereignisse auf (RR 1,05; 95% KI 0,83–1,33).

Schwere unerwünschte Ereignisse

Als schweres unerwünschtes Ereignis werden den Studien zufolge, folgende Definitionen verstanden: Tod oder unmittelbar lebensbedrohliche Situation; Erfordernis eines stationären oder verlängerten bestehenden Krankenhausaufenthalts; Ereignis, welches zu anhaltender oder klinisch signifikanter Einschränkung oder Invalidität führt; medizinisches Ereignis, dass Patient:innen gefährden kann oder einen medizinischen Eingriff erfordert, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.

Fünf RCTs (1-5) berichteten über schwere unerwünschte Ereignisse, die innerhalb von 52 Wochen auftraten. Eine Meta-Analyse mit fünf Studien (1 042 Patient:innen) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patient:innen, die Anifrolumab 300 mg, und jenen, die Placebo erhielten (13,2 Prozent [68 von 517] versus 16,8 Prozent [88 von 525]; RR 0,81; 95% KI 0,57–1,15; siehe Abbildung 4). Eine kleine Phase-2-Studie (4) verabreichte Anifrolumab und Placebo als subkutane Injektionen, weshalb wir Ergebnisse dieser Studie gesondert darstellen.

Abbildung 4: Schwere unerwünschte Ereignisse bei Anifrolumab versus Placebo



Abkürzungen: KI=Konfidenzintervall

Bei der größeren Extensionsstudie (12) traten schwere unerwünschte Ereignisse innerhalb von drei Jahren etwas häufiger auf als innerhalb von 52 Wochen (Anifrolumab 23 Prozent [58 von 257] versus Placebo 25 Prozent [28 von 112]; RR 0,90; 95% KI 0,58–1,41). Schwere unerwünschte Ereignisse waren in der kleineren Extensionsstudie (11) mit Lupus-Nephritis-Patient:innen äußerst selten.

Appendix A

British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment (BICLA)

Ein Therapieansprechen, basierend auf dem BICLA, war in den eingeschlossenen Studien wie folgt definiert:

- Verringerung der gesamten schweren (BILAG-2004 A) oder mittelschweren (BILAG-2004 B) Krankheitsaktivität zu Studienbeginn auf niedrigere Werte (BILAG-2004 B, C oder D bzw. C oder D)
- keine Verschlechterung in anderen Organsystemen (wobei eine Verschlechterung als ≥ 1 neuer BILAG-2004-A-Punkt oder ≥ 2 neue BILAG-2004-B-Punkte definiert ist)
- keine Verschlechterung (Anstieg >0 Punkte) des SLEDAI-2K-Scores von Studienbeginn an
- kein Anstieg von 0,3 Punkten oder mehr im PGA-Score gegenüber dem Ausgangswert
- kein Abbruch der Studienintervention
- keine Verwendung von Medikamenten, die über die nach dem Protokoll zulässigen Schwellenwerte hinausgehen

Suchstrategien

Result before deduplication (all study designs): 674

Result after deduplication (all study designs): 337

Ovid Medline, 17.09.2024

Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to September 16, 2024

	#	Searches	Results
Anifrolumab	1	Anifrolumab.mp.	238
	2	(Saphnelo or MEDI-546 or MEDI546).mp. [mp=title, book title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms, population supplementary concept word, anatomy supplementary concept word]	12
	3	1 or 2	239
humans	4	limit 3 to "humans only (removes records about animals)"	237
language	5	(english or german).lg.	33834727
Total w/o filters	6	4 and 5	233
All except case reports	7	(case reports/ or (case? not control).ti,kf.) not ((case reports/ or case?.ti,kf.) and (review.ti. or review.pt. or "systematic review"/))	2722341
	8	6 not 7	213

Cochrane Library, 17.09.2024

Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 9 of 12, September 2024

Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 8 of 12, August 2024

ID	Search	Hits
#1	Anifrolumab	159
#2	(Saphnelo:ti,ab,kw OR MEDI-546:ti,ab,kw OR MEDI546:ti,ab,kw)	19
#3	#1 or #2	165
#4	#3 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	2
#5	Conference proceeding:pt or abstract:so	247829
#6	English:la OR German:la	2108418
#7	#3 and #6 not #5 in Trials	91
#8	#4 or #7	93

Embase.com (Elsevier), 17.09.2024

No.	Query	Results
#1	'anifrolumab'/mj	245

#2	anifrolumab:ti,ab,kw	408
#3	saphnelo:ti,ab,kw OR 'medi 546':ti,ab,kw OR medi546:ti,ab,kw	16
#4	#1 OR #2 OR #3	425
#5	('animal'/exp OR 'animal model'/exp OR 'animal experiment'/de) NOT ('human'/exp OR 'human experiment'/de)	6382626
#6	#4 NOT #5	422
#7	#4 NOT #5 AND ([english]/lim OR [german]/lim)	413
#8	'case report'/exp OR 'case study'/exp OR (case\$:ti NOT control:ti)	3751602
#9	#7 NOT #8	365
#10	#9 NOT ('chapter'/it OR 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it)	194

Epistemonikos.org, 18.09.2024

Advanced Search	Results
(title:(Anifrolumab OR Saphnelo OR MEDI-546 OR MEDI546) OR abstract:(Anifrolumab OR Saphnelo OR MEDI-546 OR MEDI546))	85
https://www.epistemonikos.org/advanced_search?q=(title:(Anifrolumab%20OR%20Saphnelo%20OR%20MEDI-546%20OR%20MEDI546)%20OR%20abstract:(Anifrolumab%20OR%20Saphnelo%20OR%20MEDI-546%20OR%20MEDI546))&protocol=no#	URL

ClinicalTrials.gov, 18.09.2024

Search	Results
Intervention: Anifrolumab OR Saphnelo OR MEDI-546 OR MEDI546	31

WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) <https://trialssearch.who.int/>, 18.09.2024

Search	Results
Anifrolumab OR Saphnelo OR MEDI-546 OR MEDI546	58

Referenzen

1. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, et al. Anifrolumab, an Anti-Interferon-alpha Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis rheumatol.* 2017;69(2):376-86.
2. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Kalunian KC, Vital EM, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol.* 2019;1(4):e208-e19.
3. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(3):211-21.
4. Bruce IN, Nami A, Schwetje E, Pierson ME, Rouse T, Chia YL, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of subcutaneous anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus, active skin disease, and high type I interferon gene signature: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(2):e101-e10.
5. Jayne D, Rovin B, Mysler EF, Furie RA, Houssiau FA, Trasieva T, et al. Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(4):496-506.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Anifrolumab (Saphnelo) bei systemischem Lupus erythematosodes 2022 [Available from: <https://www.gesundheitsinformation.de/anifrolumab-saphnelo-bei-systemischem-lupus-erythematosodes.html>].
7. Aringer M, Nitschmann S. [Anifrolumab in the treatment of systemic lupus erythematosus]. *Inn Med (Heidelb).* 2022;63(9):1009-12.
8. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V. Empfehlungen zum Einsatz von Belimumab beim Systemischen Lupus erythematosodes 2024 [Available from: <https://dgrh.de/Start/Publikationen/Empfehlungen/Medikation/Belimumab.html>].
9. Wallace DJ. Systemic lupus erythematosus in adults: Overview of the management and prognosis 2024 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/systemic-lupus-erythematosus-in-adults-overview-of-the-management-and-prognosis>.]
10. European Medicines Agency. Saphnelo 2024 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/saphnelo>].
11. Jayne D, Rovin B, Mysler E, Furie R, Houssiau F, Trasieva T, et al. Anifrolumab in lupus nephritis: results from second-year extension of a randomised phase II trial. *Lupus sci.* 2023;10(2):08.
12. Kalunian KC, Furie R, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Tanaka Y, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Phase III Extension Trial of the Long-Term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis rheumatol.* 2023;75(2):253-65.

Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Ärztinformationszentrum ist ein Projekt von Cochrane Österreich am **Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation** der Universität für Weiterbildung Krems. Rapid Reviews für niederösterreichische Spitalsärzt:innen werden von der NÖ Landesgesundheitsagentur finanziert.



Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärztinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation der Universität für Weiterbildung Krems – basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes/einer praktizierenden Ärztin – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärztinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle Patient:innentherapien.

Danksagung

Die Autor:innen bedanken sich bei Dr.ⁱⁿ Luisa Diem und bei Dr.ⁱⁿ Johanna Feyertag für die Unterstützung beim Screening der Studien.