IQWiG-Berichte – Nr. 907

Belimumab (systemischer Lupus erythematodes bei Kindern und Jugendlichen) –

Addendum zum Auftrag A19-94

Addendum

Auftrag: A20-33
Version: 1.0
Stand: 24.04.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Belimumab (systemischer Lupus erythematodes bei Kindern und Jugendlichen) – Addendum zum Auftrag A19-94

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

24.03.2020

Interne Auftragsnummer

A20-33

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Regine Potthast
- Christoph Schürmann
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Belimumab, Lupus Erythematodes – Systemischer, Kind, Adoleszent, Nutzenbewertung, NCT01649765

Keywords: Belimumab, Lupus Erythematosus – Systemic, Child, Adolescent, Benefit Assessment, NCT01649765

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ..... **iv**
Abkürzungsverzeichnis ..... **v**
1 Hintergrund **1**
2 Bewertung der Studie PLUTO **2**
2.1 Interpretierbarkeit der Ergebnisse der Studie PLUTO **2**
2.2 Ergebnisse **6**
2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens **8**
2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene 8
2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen 9
2.4 Zusammenfassung **10**
3 Literatur **12**
Anhang A – Weitere Ergebnisse der ITT-ZVT2-Population der Studie PLUTO **13**

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Kriterien für einen schweren Schub nach SFI für die Patientinnen und Patienten der ITT-ZVT-2-Population in den beiden Studienarmen der Studie PLUTO 4
Tabelle 2: Ergebnisse (dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Belimumab + Begleitmedikation vs. Placebo + Begleitmedikation 7
Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Belimumab + patientenindividuelle Begleitbehandlung vs. patientenindividuelle Begleitbehandlung 9
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Belimumab + patientenindividuelle Begleitbehandlung im Vergleich zu einer patientenindividuellen Behandlung 10
Tabelle 5: Belimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 11
Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Belimumab + Begleitmedikation vs. Placebo + Begleitmedikation .. 13
Tabelle 7: Ergebnisse (Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Belimumab + Begleitmedikation vs. Placebo + Begleitmedikation .. 15
Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Belimumab + Begleitmedikation vs. Placebo + Begleitmedikation 16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
LOCF	Last Observation Carried Forward
NSAIDs	nicht steroidale Antirheumatika
PGA	Physician’s Global Assessment
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SELENA	Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment
SGB	Sozialgesetzbuch
SLE	systemischer Lupus erythematodes
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.03.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-94 (Belimumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Die Dossierbewertung zu Belimumab kam zu dem Ergebnis, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Dossier [2] vorgelegte Studie PLUTO für die Bewertung des Zusatznutzens von Belimumab zwar grundsätzlich geeignet ist, die vorgelegten Ergebnisse der Studie PLUTO aber aus verschiedenen Gründen (Art der Auswertungen; Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt zu einem ungünstigen Ereignis; unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten, die der Zielpopulation entsprechen) als nicht interpretierbar einzustufen sind [1].

Die Aussagen in der Nutzenbewertung bezogen sich dabei auf eine vom pU gebildete Teilpopulation (vom pU als ITT-ZVT2-Population[1] bezeichnet), da in dieser die zweckmäßige Vergleichstherapie am besten abgebildet ist.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Auswertung der Ergebnisse der ITT-ZVT2-Population der Studie PLUTO unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier sowie der vom pU nachgeforderten Unterlagen für die relevante Teilpopulation beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

[1] Die ITT-ZVT2-Population entspricht der Gesamtpopulation der Studie PLUTO ohne die Patientinnen und Patienten, die Methotrexat, Tacrolimus, Leflunomid oder Mycophenolat erhielten.

2 Bewertung der Studie PLUTO

2.1 Interpretierbarkeit der Ergebnisse der Studie PLUTO

Die Studie PLUTO ist eine doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation vs. Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation. Eingeschlossen waren insgesamt 93 Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis < 18 Jahren mit aktivem systemischem Lupus erythematodes (SLE) unter einer Vorbehandlung.

Der pU hatte in seinem Dossier [2] neben Auswertungen für die Gesamtpopulation (= ITT-Population) auch Auswertungen für 2 Teilpopulationen vorgelegt. In der Nutzenbewertung wurde die ITT-ZVT2-Population betrachtet, da in dieser die zweckmäßige Vergleichstherapie am besten abgebildet war. Diese Population entspricht der Gesamtpopulation ohne die Patientinnen und Patienten, die Methotrexat, Tacrolimus, Leflunomid oder Mycophenolat als Begleitmedikation im Studienverlauf erhielten. Sie umfasst 21 (Belimumabarm) vs. 14 (Vergleichsarm) Patientinnen und Patienten.

Das Studiendesign, die vorgesehenen Interventionen und Anpassungsmöglichkeiten der Medikation sowie die Charakterisierung der für die vorliegende Nutzenbewertung betrachteten ITT-ZVT2-Population der Studie PLUTO wurden bereits in der Dossierbewertung dargestellt [1].

Ergebnisse der Studie PLUTO sind auf Basis der vorliegenden Angaben nicht interpretierbar

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird als Therapieversagen oder als ungünstiges Ereignis gewertet

Wie in der Nutzenbewertung von Belimumab beschrieben, ist die fehlende Interpretierbarkeit unter anderem darin begründet, dass eine Optimierung der patientenindividuellen Therapie – und somit die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie – über einen im Studienprotokoll beschriebenen Medikationsbereich hinaus in der Studie als Therapieversagen oder als ungünstiges Ereignis gewertet wurde.

Die Patientinnen und Patienten mit solchen Medikationsanpassungen wurden in den Auswertungen für dichotome Endpunkte (außer unerwünschten Ereignissen) als Non-Responder gewertet. Für stetige Endpunkte wurden die nachfolgenden, nicht mehr erhobenen Werte durch den letzten beobachteten Wert vor Abbruch der Studienteilnahme ersetzt.

Die so durchgeführten Auswertungen fallen für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vermutlich zum Nachteil des Vergleichsarms aus, da die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms aufgrund fehlender zusätzlicher Therapien (wie im Interventionsarm durch die zusätzliche Gabe von Belimumab gegeben) häufiger als im Belimumabarm Optimierungen der bestehenden Therapie außerhalb des im Studienprotokoll beschriebenen Medikationsbereichs benötigten.

Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Optimierungen der bestehenden Therapie liegen in Modul 4 A [2] lediglich bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie PLUTO vor. In dieser betragen die Anteile der Patientinnen und Patienten 11 % im Belimumabarm vs. 23 % im Vergleichsarm (6 vs. 9 Patientinnen und Patienten).

In der mündlichen Anhörung zum Stellungnahmeverfahren von Belimumab [3] erläutert der pU, dass dieser Anteil in der ITT-ZVT2-Population bei 5 % im Belimumabarm vs. 29 % im Vergleichsarm (1 vs. 4 Patientinnen oder Patienten) liegt. In der zu betrachtenden Teilpopulation ist somit der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer als Therapieversagen gewerteten Therapieanpassung in einer ähnlichen Größenordnung wie in der Gesamtpopulation der Studie PLUTO und im Vergleichsarm ebenfalls höher als im Belimumabarm. Dies führt dazu, dass die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht sinnvoll interpretierbar sind.

Schub nach SFI als Beispiel für nicht sachgerechte Operationalisierung

In der Nutzenbewertung wurde angemerkt, dass manche Endpunkte der Studie PLUTO direkt über die Optimierung der Begleitmedikation (Hinzunahme / Absetzen einzelner Arzneimittel und / oder Änderungen der Dosis) operationalisiert wurden. Als Beispiel wurde der Endpunkt „Schub nach SELENA-SLEDAI SLE Flare Index“ (im Weiteren als „Schub nach SFI“ bezeichnet) genannt. In diesem Endpunkt war ein Schub definiert als das Eintreten einer von mehreren Komponenten. Unter diesen Komponenten ist die Erhöhung der Prednison-Dosis oder die Hinzunahme neuer Wirkstoffe, was einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht[2].

Wie in der Nutzenbewertung beschrieben, ist für eine sachgerechte Auswertung die Angabe erforderlich, wie viele der in der Studie beobachteten Schübe auf charakteristischen Symptomen und nicht allein auf der Erhöhung der Prednison-Dosis (bzw. weiterer behandlungsbezogener Komponenten dieses Endpunkts) beruhen.

Im Nachgang zur mündlichen Anhörung zum Stellungnahmeverfahren von Belimumab hat der pU eine Auflistung übermittelt [4], in der die jeweiligen Kriterien aufgeführt sind, aufgrund derer für eine Patientin oder einen Patienten der ITT-ZVT-2-Population der Studie PLUTO ein schwerer Schub nach SFI festgestellt wurde. Diese sind in Tabelle 1 dargestellt.

[2] In der Studie PLUTO wurden 2 Schweregrade von Schüben untersucht: milde/moderate Schübe und schwere Schübe. In beiden Operationalisierungen sind nahezu die gleichen Komponenten enthalten: Erhöhung der Prednison-Dosierung, Veränderung im SELENA-SLEDAI-Score, Veränderung im PGA, Verschlimmerung definierter Symptome, Hinzunahme neuer Wirkstoffe. Unterschiede zwischen milden/moderaten und schweren Schüben ergeben sich aus den Schwellenwerten, der Art der neuen Wirkstoffe für die Behandlung des SLE, der Symptome und der Krankenhauseinweisung.

Tabelle 1: Kriterien für einen schweren Schub nach SFI für die Patientinnen und Patienten der ITT-ZVT-2-Population in den beiden Studienarmen der Studie PLUTO

Patient-Nr.	**Visite erster schwerer Schub**	**Begründung für den schweren Schub**	
		Belimumab + Begleitmedikation	**Placebo + Begleitmedikation**
1	Woche 8	–	▪ Erhöhung der Prednison-Dosierung auf mehr als 0,5 mg/kg/Tag ▪ Hospitalisierung wegen SLE-Aktivität
2[a]	Woche 8	–	▪ Veränderung im SELENA-SLEDAI auf mehr als 12 Punkte
3	Woche 36	–	▪ Erhöhte tägliche Steroiddosis
4	Woche 40	–	▪ Erhöhung des PGA Scores auf ≥2,5 ▪ Erhöhung der Prednison-Dosierung auf mehr als 0,5 mg/kg/Tag ▪ Neue Gabe von SLE-Medikation wegen der SLE-Aktivität ▪ Neue Symptomatik oder Verschlechterung der Symptomatik ▪ Verdoppelung der Prednison-Dosierung oder Erhöhung der Prednison-Dosierung auf >0,5 mg/kg/Tag oder Hospitalisierung ▪ Veränderung im SELENA-SLEDAI auf mehr als 12 Punkte ▪ Hospitalisierung wegen SLE-Aktivität
5[a]	Woche 40	▪ Veränderung im SELENA-SLEDAI auf mehr als 12 Punkte	–
6	Woche 44	–	▪ Erhöhte Dosis Antimalariamedikation
7	Woche 48	–	▪ Neue Medikation (NSAID) für >=1 Woche nach Tag 309
8	Woche 52	▪ Erhöhte tägliche Steroiddosis	–

a: der pU merkt zu dieser Patientin oder diesem Patienten an, dass die Einteilung als schwerer Schub nur auf Basis einer Veränderung im SELENA-SLEDAI-Score auf mehr als 12 Punkte erfolgt sei, was der Einteilung nach der ursprünglichen Definition des SFI [5] entsprechen würde. Jedoch entspreche dieses Vorgehen nicht der Einteilung nach dem *modifizierten* SFI gemäß Studienprotokoll der Studie PLUTO [6], wonach Schübe, die ausschließlich das Kriterium einer Veränderung auf mehr als 12 Punkte im SELENA-SLEDAI-Score erfüllten, im *modifizierten* SFI nicht mehr als schwerer Schub kategorisiert werden würden.

NSAID: nicht steroidale Antirheumatika; SELENA: Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment; SLE: systemischer Lupus erythematodes; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; PGA: Physician's Global Assessment

Bei einem relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten wurde allein die Erhöhung der Medikation als Schub gewertet: Dies trifft auf 1 von 2 Patientinnen und Patienten im Belimumabarm und auf 3 von 6 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zu. Damit ist für diese Patientinnen und Patienten unklar, ob die Anpassungen der Therapie auch mit einer entsprechenden SLE-Symptomatik einherging. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind daher nicht interpretierbar.

Zum Kriterium der Veränderung im SELENA-SLEDAI-Score auf mehr als 12 Punkte merkt der pU zudem an, dass dies der Einteilung nach der ursprünglichen Definition des SFI [5] entspreche. Jedoch entspreche dieses Vorgehen nicht der Einteilung nach dem modifizierten SFI gemäß Studienprotokoll der Studie PLUTO [6]. Im modifizierten SFI würden Schübe, die ausschließlich das Kriterium einer Veränderung auf mehr als 12 Punkte im SELENA-SLEDAI-Score erfüllten, nicht mehr als schwerer Schub kategorisiert. Danach wurde bei jeweils 1 Patientin oder 1 Patient im Belimumab- und Placeboarm die Veränderung im SELENA-SLEDAI auf mehr als 12 Punkte fälschlicherweise als schwerer Schub gewertet.

Auf Basis der Informationen in Tabelle 1 sind Auswertungen der Ergebnisse zum Endpunkt SFI möglich, in denen diejenigen Patientinnen und Patienten, bei denen allein aufgrund einer Anpassung der Behandlung ein Schub gewertet wurde, sowie diejenigen Patientinnen und Patientenmit einer Veränderung des SELENA-SLEDAI-Scores auf mehr als 12 Punkte nicht berücksichtigt werden. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 8 in Anhang A. In diesen Auswertungen ergibt sich jeweils kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsgruppen.

Anteil der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität in der Studie PLUTO

Belimumab ist für Patientinnen und Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität zugelassen. Insgesamt lässt sich jedoch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität in der ITT- bzw. ITT-ZVT2-Population der Studie PLUTO nur bedingt abschätzen. Anhand der vorliegenden Angaben ist weiterhin unklar, ob ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss keine hohe Krankheitsaktivität aufwies und somit nicht Teil der Zielpopulation ist.

Aus dem Stellungnahmeverfahren sowie der mündlichen Anhörung ergab sich jedoch, dass dies die grundsätzliche Eignung der Studie PLUTO und damit der ITT-ZVT2-Population für die Nutzenbewertung nicht infrage stellt.

Schlussfolgerung

Auch unter Einbezug der Eingaben des Stellungnahmeverfahrens zu Belimumab bleibt die in der Nutzenbewertung getroffene Einschätzung zur Studie PLUTO bestehen. Die Studie PLUTO ist für die vorliegende Nutzenbewertung von Belimumab grundsätzlich geeignet. Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind jedoch aufgrund der Art der Auswertungen nicht interpretierbar.

Für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (UEs) sowie den über die UEs erhobenen Todesfälle trifft dies hingegen nicht gleichermaßen zu. Der zwischen den Behandlungsarmen differenzielle Ausschluss von Patientinnen und Patienten, bei denen es zu einer Therapieanpassung über den beschriebenen Medikationsbereich hinaus kam, führt möglicherweise eher dazu, dass relevante UEs im Vergleichsarm übersehen wurden. In der vorliegenden Situation, in der UEs häufiger im Vergleichsarm als im Belimumabarm auftraten, würde die zusätzliche Berücksichtigung derart übersehener UEs im Vergleichsarm zu noch

größeren Effekten führen. Die Ergebnisse zu UEs werden somit als verwertbar angesehen und im Folgenden bewertet.

2.2 Ergebnisse

Verzerrungspotenzial

Wie oben beschrieben, führt der zwischen den Behandlungsarmen differenzielle Ausschluss von Patientinnen und Patienten, bei denen es zu einer Therapieanpassung über den beschriebenen Medikationsbereich hinaus kam, bei Endpunkten zu UEs (sowie den über die UEs erhobenen Todesfälle) nicht dazu, dass sie nicht interpretierbar sind. Dennoch wird für diese Endpunkte das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Dies ist darin begründet, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation ITT-ZVT2 der Studie PLUTO unklar ist, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben und somit nicht vollständig beobachtet wurden. Angaben dazu liegen lediglich für die ITT-Population vor. In dieser hat mit 9 (22,5 %) im Belimumabarm und 8 (15,1 %) der Patientinnen und Patienten ein relevanter Anteil die Studie vorzeitig abgebrochen.

Ergebnisse

Tabelle 2 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation im Vergleich zu im Vergleich zu Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis < 18 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen, zusammen

Ergebnisse zu weiteren Endpunkten, die sich auf Basis des Beschlusses zu Belimumab bei Systemischem Lupus erythematodes bei Erwachsenen [7] ergeben sowie die Ergebnisse weiterer relevanter Endpunkte sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse (dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Belimumab + Begleitmedikation vs. Placebo + Begleitmedikation mehrseitige Tabelle

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Belimumab + Begleitmedikation**		**Placebo + Begleitmedikation**		**Belimumab + Begleitmedikation vs. Placebo + Begleitmedikation**
	N	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]; p-Wert[a]**
PLUTO					
Mortalität					
Gesamtmortalität	21	0 (0,0)	14	0 (0,0)	nicht berechenbar
Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität					
			keine verwertbaren Daten		
Nebenwirkungen[b]					
UEs (ergänzend dargestellt)	21	14 (66,7)	14	12 (85,7)	–
SUEs	21	1 (4,8)	14	6 (42,9)	0,11 [0,01; 0,83] 0,007
Abbruch wegen UEs	21	0 (0,0)	14	1 (7,1)	nicht berechnet
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UEs, SOCs)	21	8 (38,1)	14	12 (85,7)	0,50 [0,29; 0,86] 0,006

a. RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [8]). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.
b. Für Patientinnen und Patienten, die die Studie in Part B oder C fortsetzten, wurden nur UEs berücksichtigt, die bis zu 4 Wochen nach der letzten Dosis Studienmedikation auftraten bzw. für Patientinnen und Patienten, die die Studie nach Part A beendeten, bis zu 8 Wochen nach der letzten Dosis Studienmedikation.

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Aufgrund des endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzials sind maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen möglich.

Gesamtmortalität

In der relevanten Teilpopulation der Studie PLUTO sind keine Todesfälle aufgetreten. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UEs, SOC)

Für die Endpunkte SUEs und Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation im Vergleich zu Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs trat nur bei 1 Patientin bzw. Patient ein Ereignis auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [9].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe nachfolgende Tabelle 3).

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Belimumab + patientenindividuelle Begleitbehandlung vs. patientenindividuelle Begleitbehandlung

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Belimumab + patientenindividuelle Begleitbehandlung vs. patientenindividuelle Begleitbehandlung** **Ereignisanteil (%)** **Effektschätzung [95 %-KI];** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[a]**	**Ableitung des Ausmaßes[b]**
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: nicht berechenbar	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
keine verwertbaren Daten		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
keine verwertbaren Daten		
Nebenwirkungen		
SUEs	4,8 % vs. 42,9 % RR: 0,11 [0,01; 0,83] p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Abbruch wegen UEs	0 % vs. 7,1 % RR: RR: nicht berechnet	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UEs, SOCs)	38,1 % vs. 85,7 % RR: 0,50 [0,29; 0,86] p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering

a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)

KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 4 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Belimumab + patientenindividuelle Begleitbehandlung im Vergleich zu einer patientenindividuellen Behandlung

Positive Effekte	**Negative Effekte**
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	
Für Endpunkte zu den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor.	

In der Gesamtschau liegen verwertbare Ergebnisse nur für Endpunkte zu der Kategorie Nebenwirkungen sowie für die über die unerwünschten Ereignisse erhobenen Todesfälle vor. Bei den Endpunkten zur Kategorie schwerwiegende / schwere sowie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zeigt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Belimumab, vom Ausmaß beträchtlich bzw. gering.

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen aufgrund der Art der Auswertungen keine sinnvoll interpretierbaren Ergebnisse vor. Insbesondere bei den SUEs zeigt sich aber ein deutlicher Effekt, sodass nicht davon auszugehen ist, dass die positiven Effekte durch mögliche Ergebnisse in den Kategorien Morbidität oder gesundheitsbezogene Lebensqualität vollständig infrage gestellt wird. Aufgrund der Unsicherheit, die sich durch die nicht verwertbaren Ergebnisse in diesen Endpunktkategorien ergibt, ist der Zusatznutzen nicht quantifizierbar.

Zusammenfassend ergibt sich für Belimumab + patientenindividuelle Begleitbehandlung zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis < 18 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

2.4 Zusammenfassung

Die Informationen, die sich aus dem Stellungnahmeverfahren und der mündlichen Anhörung ergeben haben, ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Belimumab aus der Dossierbewertung A19-94. Für Belimumab als Zusatztherapie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis < 18 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Belimumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A19-94 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: Belimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis < 18 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen	eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Hydroxychloroquin, Chloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil (bei starkem Nierenbefall). unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. dsDNA: Autoantikörper mit Spezifität für Doppelstrang-DNA (Desoxyribonukleinsäure); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSAIDs: nicht steroidale Antirheumatika; SLE: systemischer Lupus erythematodes		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Belimumab (systemischer Lupus erythematodes bei Kindern und Jugendlichen): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-94 [online]. 13.02.2020 [Zugriff: 18.02.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 882). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-94_Belimumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

2. GlaxoSmithKline. Belimumab (Benlysta): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 14.11.2019. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/498/.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belimumab (Systemischer Lupus erythematodes, 5 bis < 18 Jahre) [online]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/498/#stellungnahmen.

4. GlaxoSmithKline. 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): double-blind endpoint analysis (part A); study BEL114055; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

5. GlaxoSmithKline. 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); study LBSL02; Protocol [unveröffentlicht]. 2006.

6. GlaxoSmithKline. 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): double-blind endpoint analysis (part A); study BEL114055; protocol amendment 6 [unveröffentlicht]. 2019.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belimumab (Systemischer Lupus erythematodes) [online]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/7/#dossier.

8. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

Anhang A – Weitere Ergebnisse der ITT-ZVT2-Population der Studie PLUTO

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Belimumab + Begleitmedikation vs. Placebo + Begleitmedikation mehrseitige Tabelle

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Belimumab + Begleitmedikation**		**Placebo + Begleitmedikation**		**Belimumab + Begleitmedikation vs. Placebo + Begleitmedikation**
	N	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]; p-Wert[a]**
PLUTO					
Mortalität					
Gesamtmortalität	21	0 (0,0)	14	0 (0,0)	nicht berechenbar
Morbidität					
SRI Responder	21	13 (61,9)	14	7 (50,0)	1,24 [0,66; 2,31] 0,567
SLEDAI (Reduktion um ≥ 4 Punkte vs. Baseline)[b]	21	14 (66,7)	14	7 (50,0)	1,33 [0,73; 2,44] 0,449
PGA Responder (Verschlechterung < 0,3 Punkte vs. Baseline)	21	19 (90,5)	14	10 (71,4)	1,27 [0,88; 1,81] 0,198
BILAG Responder (weder neues Organsystem mit A noch ≥ 2 neue Organsysteme mit B seit Baseline)	21	19 (90,5)	14	10 (71,4)	1,27 [0,88; 1,81] 0,198
Responder Reduktion Prednison Dosis[c]	20[d]	6 (30,0)	13[e]	1 (7,7)	3,90 [0,53; 28,78] 0,150
PedsQL, körperliche Funktionsfähigkeit					
Verbesserung ≥ 50 % seit Baseline	21	6 (28,6)	14	2 (14,3)	2,00 [0,47; 8,53] 0,449
Verbesserung ≥ 30 % seit Baseline	21	7 (33,3)	14	4 (28,6)	1,17 [0,42; 3,25] 0,807
Verschlechterung ≤ 30 % seit Baseline	21	20 (95,2)	14	10 (71,4)	1,33 [0,94; 1,88] 0,056

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Belimumab + Begleitmedikation vs. Placebo + Begleitmedikation mehrseitige Tabelle

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Belimumab + Begleitmedikation**		**Placebo + Begleitmedikation**		**Belimumab + Begleitmedikation vs. Placebo + Begleitmedikation**
	N	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]; p-Wert[a]**

a. RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [8]). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.
b. Eine Verringerung des Werts bedeutet eine Verringerung der Krankheitsaktivität
c. Responder für die Analyse Prednison Reduktion ≥25% sind Patientinnen und Patienten, die eine Reduktion der durchschnittlichen täglichen Prednison-Äquivalenzdosis zwischen Woche 44 und 52 um ≥25% im Vergleich zu Studienbeginn erreichten
d. Anzahl Patientinnen und Patienten unter Prednisonbehandlung bei Studienbeginn

BILAG: British Isles Lupus Assessment Group; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SLE: systemischer Lupus erythematodes; SOC: Systemorganklasse; PGA: Physician's Global Assessment; SRI: SLE Responder Index; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Ergebnisse (Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Belimumab + Begleitmedikation vs. Placebo + Begleitmedikation

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Belimumab + Begleitmedikation			Placebo + Begleitmedikation			Belimumab + Begleitmedikation vs. Placebo + Begleitmedikation
	N[a]	Werte Studienbeginn MW[b] (SD)	Änderung Studienende MW[c] (SE)[d]	N[a]	Werte Studienbeginn MW[b] (SD)	Änderung Studienende MW[c] (SE)[d]	MW Differenz [95 %-KI][e]; p-Wert[f];
PLUTO (ITT-ZVT2-Population)							
Symptomatik							
PedsQL, Fatigue, Gesamt	21	65,0 (20,2)	21,4 (7,0)	14	57,5 (13,5)	23,1 (7,0)	−1,7 [−13,8; 10,4] 0,776
allgemeine Fatigue	21	60,3 (24,1)	26,2 (8,2)	14	55,4 (16,6)	26,8 (8,4)	−0,5 [−14,8; 13,7] 0,942
Schlaf- / Ruhe-bezogene Fatigue	21	60,5 (25,2)	29,4 (8,1)	14	48,5 (20,5)	31,0 (8,3)	−1,6 [−16,1; 12,8] 0,819
Kognitive Fatigue	21	74,0 (22,2)	9,2 (6,4)	14	68,8 (15,8)	9,6 (6,4)	−0,4 [−11,1; 10,3] 0,941
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
PedsQL core, Gesamt	21	68,8 (17,8)	22,5 (6,1)	14	65,5 (12,2)	20,1 (6,2)	2,4 [−8,2; 13,0] 0,646
physische Funktion	21	63,2 (24,3)	29,3 (7,4)	14	57,8 (17,7)	22,0 (7,6)	7,3 [−5,6; 20,2] 0,257
emotionale Funktion	21	71,4 (19,2)	23,5 (7,7)	14	63,6 (22,4)	25,0 (8,1)	−1,5 (−15,0; 12,0] 0,821
soziale Funktion	21	79,3 (19,6)	8,1 (4,6)	14	86,1 (15,0)	5,8 (4,8)	2,3 [−5,7; 10,3] 0,561
Schulfunktion	21	64,5 (20,9)	21,0 (6,2)	14	59,3 (12,8)	21,5 (6,2)	−0,6 [−11,1; 10,0] 0,916

a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b. Höhere Werte stehen für einen besseren Zustand oder für eine bessere Funktion.
c. Positive Änderungen stehen für eine Verbesserung des Zustands oder der Funktion, Berechnungen mit LOCF.
d. Mittelwert und Standardfehler aus ANCOVA
e. Positive Differenzen bedeuten einen Vorteil für Belimumab.
f. Effekt, KI und p-Wert:ANCOVA adjustiert bezüglich Baseline-Werte, Alter zum Studienbeginn (5 bis 11 vs. 12 bis 17 Jahre) und SLEDAI Score (≤ 12 vs. ≥ 13) zu Baseline.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PedsQL core: Pediatric Quality of Life Inventory – Generic Core; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; vs.: versus

Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Belimumab + Begleitmedikation vs. Placebo + Begleitmedikation (mehrseitige Tabelle)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Belimumab + Begleitmedikation**		**Placebo + Begleitmedikation**		**Belimumab + Begleitmedikation vs. Placebo + Begleitmedikation**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]** **Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert**
PLUTO					
Morbidität					
SFI, schwere Schübe	21	n. e. 2 (9,5)	14	n. e. 6 (42,9)	0,16 [0,03; 0,81] 0,027[a]
SFI, schwere Schübe, Sensitivitäts-analyse 1[b]	21	1 (4,8)[c]	14	3 (21,4)[c]	RR: 0,22 [0,03; 1,93] [c] p = 0,155[d]
SFI, schwere Schübe, Sensitivitäts-analyse 2[e]	21	0 (0)[c]	14	2 (14,3)[c]	RR: 0,14 [0,01; 2,65] [c] p = 0,091[d]

a. Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert bezüglich Alter zu Baseline (5-11 vs. 12-17 Jahre) und SELENA-SLEDAI-Score zu Baseline (< 13 vs. ≥ 13).
b: Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten, bei denen allein aufgrund einer Anpassung der Therapie ein schwerer Schub gewertet wurde.
c: eigene Berechnung
d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8])
e: Sensitivitätsanalyse 2 entspricht Sensitivitätsanalyse1, jedoch zusätzlich ohne Berücksichtigung derjenigen Patientinnen und Patienten, bei denen eine Erhöhung des SELENA-SLEDAI auf > 12 als Schub gewertet wurde (entsprechend der ursprünglichen Planung in der Studie PLUTO).

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SELENA: Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment; SFI: SELENA-SLEDAI SLE Flare Index; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; vs.: versus