



IQWiG-Berichte – Nr. 882

**Belimumab
(systemischer Lupus
erythematoses bei Kindern und
Jugendlichen) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A19-94
Version: 1.0
Stand: 13.02.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Belimumab (systemischer Lupus erythematoses bei Kindern und Jugendlichen) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.11.2019

Interne Auftragsnummer

A19-94

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

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jaqueline Detert

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Helmut Hörn
- Nadia Abu Rajab
- Gertrud Egger
- Marco Knellingen
- Regine Potthast
- Sonja Schiller
- Christoph Schürmann
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Belimumab, Lupus Erythematosus – Systemischer, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT01649765

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Eingeschlossene Studien	9
2.3.2 Studiencharakteristika und Interpretierbarkeit der Studie PLUTO	9
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	24
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	25
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	25
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	26
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	26
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	26
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	28
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung.....	28
2.7.3.2 Studienpool	28
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	28
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	28
2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	29
2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	29
2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	29
2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	29

2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	29
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	30
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	30
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	30
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ...	30
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	30
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	31
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	31
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	31
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	31
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	31
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	34
3.2.1	Behandlungsdauer	34
3.2.2	Verbrauch	35
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	37
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	37
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	37
3.2.6	Versorgungsanteile	38
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	38
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	40
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	40
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	40
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	41
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	42
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	45

5	Literatur	46
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	49

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Belimumab.....	3
Tabelle 3: Belimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Belimumab.....	8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation vs. Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation	9
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation vs. Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation	10
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation vs. Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation	12
Tabelle 8: Charakterisierung der ITT-ZVT2-Population – RCT, direkter Vergleich: Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation vs. Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation	16
Tabelle 9: Kriterien zur Einschätzung der Krankheitsaktivität zu Behandlungsbeginn in der Studie PLUTO – RCT, direkter Vergleich: Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation vs. Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation	23
Tabelle 10: Belimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	25
Tabelle 11: Belimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	40
Tabelle 12: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	41
Tabelle 13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	42

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgaben zur Begleitmedikation in der Studie PLUTO (Abbildung aus Modul 3 A)	18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANA	antinukleäre Antikörper
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
dsDNA	Autoantikörper mit Spezifität für Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure
EMA	European Medicines Agency
EULAR	The European League Against Rheumatism
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitsurvey
LOCF	Last Observation Carried Forward
NSAIDs	nicht steroidale Antirheumatika
PGA	Physician's Global Assessment
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SELENA	Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment
SGB	Sozialgesetzbuch
SLE	systemischer Lupus erythematoses
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Belimumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.11.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Belimumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.11.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Belimumab als Zusatztherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis < 18 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Autoantikörper mit Spezifität für Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure [Anti-dsDNA]-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Belimumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	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
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. dsDNA: Autoantikörper mit Spezifität für Doppelstrang-DNA (Desoxyribonukleinsäure); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSAIDs: nichtsteroidale Antirheumatika; SLE: systemischer Lupus erythematoses</p>		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 1 Jahr herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool

Die Studie PLUTO ist für die vorliegende Nutzenbewertung von Belimumab grundsätzlich geeignet. Die Ergebnisse sind jedoch aufgrund der Art der Auswertungen nicht interpretierbar.

Zudem ist davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss keine hohe Krankheitsaktivität aufwies und somit nicht Teil der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung ist. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse der Studie PLUTO sind daher zur Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet.

Charakteristika der Studie sowie der Patientinnen und Patienten

Die Studie PLUTO ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation vs. Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation. Eingeschlossen wurden insgesamt 93 Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis < 18 Jahren mit aktivem SLE unter einer Vorbehandlung. Laut Einschlusskriterien musste die Krankheitsaktivität des SLE bei Studieneinschluss gemäß dem Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment (SELENA)-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) ≥ 6 Punkte betragen, wobei ≥ 50 % der Patientinnen und Patienten eine Krankheitsaktivität ≥ 8 Punkten auf dem SELENA-SLEDAI haben mussten. Es musste ein positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper oder ein niedriges Komplement vorliegen.

Im Dossier liegen neben ergänzend dargestellten Auswertungen für die Gesamtpopulation (= ITT-Population) auch Auswertungen für 2 Teilpopulationen vor:

- ITT-ZVT1-Population: diese entspricht der ITT-Population ohne die Patientinnen und Patienten, die Wirkstoffe als Begleitmedikation erhalten hatten, die in Deutschland nicht zugelassen sind (Methotrexat, Tacrolimus, Leflunomid). Sie umfasst 32 vs. 25 Patientinnen und Patienten.
- ITT-ZVT2-Population: diese entspricht der ITT-ZVT1-Population ohne die Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf mindestens einmal Mycophenolat als Begleitmedikation erhalten hatten. Sie umfasst 21 vs. 14 Patientinnen und Patienten.

In den 3 vom pU ausgewerteten Teil(Populationen) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der ITT-ZVT2-Population am besten abgebildet. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die ITT-Population möglicherweise auch Patientinnen und Patienten enthält, bei denen beim Studieneinschluss keine hohe Krankheitsaktivität vorlag.

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der ITT-ZVT2-Population der Studie PLUTO sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Von den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren etwa 90 % im Alter von 12 bis < 18 Jahren. Der Anteil der Frauen betrug etwa 90 %. Die Krankheitsdauer war im Mittel etwa 2,5 Jahre, während die mittlere Krankheitsaktivität gemäß SELENA-SLEDAI-Score etwa 9,5 Punkte betrug. Die mittlere Prednison-Dosis betrug im Belimumabarm 8,8 mg/Tag und im Vergleichsarm 14,6 mg/Tag; dieser Unterschied beeinträchtigt nicht die Interpretierbarkeit der Studie.

Vorgaben zur Begleitmedikation in der Studie PLUTO

Die Begleitmedikation zur Behandlung des SLE konnte in der Studie PLUTO gemäß den klinischen Anforderungen patientenindividuell angepasst werden. Manche Änderungen führten jedoch dazu, dass ein Therapieversagen bei den Patientinnen und Patienten angenommen wurde. Die betroffenen Patientinnen und Patienten mussten ihre Teilnahme an Teil A der Studie PLUTO abbrechen und wurden in Teil C (Extensionsphase der Studie ohne Gabe von Belimumab oder Placebo) aufgenommen.

Der Medikationsbereich der Änderungen, die nicht zum Abbruch der Studienteilnahme führten, war anfangs weit und wurde im Verlauf der Studie enger, um laut pU den Belimumab-Effekt beurteilen zu können.

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

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

a) Auswertungsart von Patientinnen und Patienten mit Therapieoptimierungen außerhalb des vorgegebenen Medikationsbereich nicht sachgerecht

Sofern Therapieoptimierungen über den im Protokoll beschriebenen Medikationsbereich hinaus erforderlich waren, wurden die betroffenen Patientinnen und Patienten 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 aus Teil A ersetzt.

Diese Art der Auswertung ist nicht sachgerecht, da die zweckmäßige Vergleichstherapie – eine patientenindividuelle Therapie – auch Dosiserhöhungen oder Hinzunahme von Wirkstoffen aus neuen Wirkstoffkategorien umfasst. Die Gabe einer solchen optimierten patientenindividuellen Therapie über den im Studienprotokoll beschriebenen Medikationsbereich hinaus führt für die betroffenen Patientinnen und Patienten jedoch dazu, dass sie in den Auswertungen der Studie PLUTO als Patientinnen und Patienten mit Therapieversagen berücksichtigt wurden und die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie somit als ungünstiges Ereignis (Therapieversagen) gewertet wurde.

Die so durchgeführten Auswertungen fallen 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 (bezogen auf die Gesamtpopulation 11 % im Belimumabarm vs. 23 % im Vergleichsarm). Wenn in der zu betrachtenden Teilpopulation der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer als Therapieversagen gewerteten Therapieanpassung im Vergleichsarm deutlich höher als im

Belimumabarm ist, führt dies dazu, dass die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten nicht sinnvoll interpretierbar sind.

b) Operationalisierung einzelner Endpunkte nicht sachgerecht

Manche Endpunkte wurden direkt über die Optimierung der Begleitmedikation (Hinzunahme / Absetzen einzelner Arzneimittel und / oder Änderungen der Dosis) operationalisiert. Dies ist nicht sachgerecht und wird am Beispiel des Endpunkts „Schub nach SELENA-SLEDAI SLE Flare Index (SFI)“ erläutert.

Gemäß dem Endpunkt „Schub nach SFI“ ist ein Schub definiert als das Eintreten von einer aus mehreren (teilweise nicht patientenrelevanten) Komponenten; darunter befinden sich auch Komponenten, die durch die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Ereignissen führen. Dies betrifft die Erhöhung der Prednison-Dosis oder die Hinzunahme neuer Wirkstoffe. Eine für die Patientin/den Patienten erforderliche Therapieoptimierung als mögliche Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird somit als ungünstiges Ereignis (Schub) gezählt.

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

Belimumab ist für Patientinnen und Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität zugelassen. Eine hohe Krankheitsaktivität ist gemäß den Angaben in der Fachinformation definiert als z. B. Vorliegen eines positiven Tests auf Anti-dsDNA-Antikörper und einem niedrigen Komplement.

Das in der Fachinformation beispielhaft genannte Kriterium war bei nur etwa 42 % der Patientinnen und Patienten der ITT-Population der Studie PLUTO erfüllt. Ob dieser Anteil in der ITT-ZVT2-Population vergleichbar gering ist, geht aus den vorliegenden Unterlagen nicht hervor.

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der ITT-Population und der ITT-ZVT2-Population deuten darauf hin, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss keine hohe Krankheitsaktivität aufwies und somit nicht Teil der Zielpopulation ist.

Ergebnisse

Für die Bewertung von 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, liegen keine interpretierbaren Ergebnisse vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belimumab als Zusatztherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Belimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Belimumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: 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	Zusatznutzen nicht belegt
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 erythematoses		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Belimumab als Zusatztherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis < 18 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Autoantikörper mit Spezifität für Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure [Anti-dsDNA]-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen.

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Belimumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	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
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. dsDNA: Autoantikörper mit Spezifität für Doppelstrang-DNA (Desoxyribonukleinsäure); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSAIDs: nichtsteroidale Antirheumatika; SLE: systemischer Lupus erythematoses</p>		

Der pU benennt als Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Hydroxychloroquin, Chloroquin, nicht-steroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil (bei starkem Nierenbefall) unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität. Damit folgt der pU der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 1 Jahr herangezogen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der als Einschlusskriterium eine Mindestdauer von 24 Wochen definiert.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Belimumab (Stand zum 30.09.2019)
- bibliografische Recherche zu Belimumab (letzte Suche am 30.09.2019)

- Suche in Studienregistern zu Belimumab (letzte Suche am 30.09.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Belimumab (letzte Suche am 28.11.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation vs. Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
BEL114055 (PLUTO ^b)	ja	ja	nein
a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war b. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Die Studie PLUTO ist für die vorliegende Nutzenbewertung von Belimumab grundsätzlich geeignet. Die Ergebnisse sind jedoch aufgrund der Art der Auswertungen nicht interpretierbar. Zudem ist davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss keine hohe Krankheitsaktivität aufwies und somit nicht Teil der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung ist. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse der Studie PLUTO sind daher zur Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet.

Um dies zu erläutern, wird im Folgenden zunächst das Studiendesign der Studie PLUTO beschrieben, daran anschließend werden die Gründe der fehlenden Interpretierbarkeit der vom pU vorgelegten Ergebnisse erörtert.

2.3.2 Studiencharakteristika und Interpretierbarkeit der Studie PLUTO

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation vs. Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PLUTO	RCT, doppelblind, parallel	Kinder und Jugendliche im Alter von 5–< 18 Jahren mit klinisch aktivem SLE unter der Vorbehandlung und folgenden Kriterien zum Zeitpunkt des Screenings: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Haben/hatten in Folge ≥ 4 der 11 ACR Kriterien ▪ SELENA-SLEDAI-Score $\geq 6^b$ ▪ Positiver Test für ANA Titer $\geq 1:80$ und/oder Anti-dsDNA ≥ 30 IU/ml Serum Antikörper zu 2 Zeitpunkten, davon ≥ 1 beim Screening 	Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation (N = 53) Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation (N = 40) Davon vom pU ausgewertete Teilpopulationen: ITT-ZVT1 ^c Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation (n = 32) Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation (n = 25) ITT-ZVT2 ^c Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation (n = 21) Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation (n = 14)	Screening: ≤ 35 Tage Teil A: Behandlung: 52 Wochen oder bis zum Therapieversagen oder einem anderen Abbruchgrund ^d Beobachtung: 8 Wochen ^e	29 Zentren in 10 Ländern (Argentinien, Japan, Kanada, Mexiko, Peru, Polen, Russland, Spanien, UK, USA) Studienzeitraum: 09/2012–01/2018 ^f	primär: SLE Responder Index Ansprechrate sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation vs. Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.</p> <p>b. Bis Amendment 3 war das Vorliegen eines SELENA- SLEDAI-Scores von ≥ 8 Einschlusskriterium, wobei auch nach der Änderung ≥ 50 % aller randomisierten Patientinnen und Patienten einen SELENA-SLEDAI-Score von ≥ 8 haben sollten.</p> <p>c. ITT-ZVT1-Population = ITT-Population (entspricht Gesamtpopulation) ohne die Patientinnen und Patienten, die Methotrexat, Tacrolimus oder Leflunomid erhielten; ITT-ZVT2-Population = ITT-ZVT1-Population ohne die Patientinnen und Patienten, die Mycophenolat erhielten</p> <p>d. als Therapieversagen war z. B. die Gabe von Begleitbehandlungen außerhalb eines im Studienprotokoll beschriebenen Medikationsbereichs definiert (siehe Tabelle 7); andere Abbruchgründe waren z. B. Widerruf der Einwilligungserklärung oder Toxizität.</p> <p>e. Patientinnen und Patienten, die die Studienbehandlung von 52 Wochen (Teil A) vollendeten, wechselten mit dem letzten Tag in Woche 52 in Tag 1 einer offenen Extensionsstudie (Teil B), in der alle Patientinnen und Patienten mit Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation behandelt wurden. Patientinnen und Patienten aus Teil A oder B, die die Studienbehandlung mit Belimumab oder Placebo abbrachen, wechselten in eine Sicherheitsnachbeobachtung (Teil C) ohne Gabe von Belimumab oder Placebo.</p> <p>f. doppelblinde randomisierte Phase (Teil A)</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; ANA: antinukleäre Antikörper; dsDNA: Doppelstrang-DNA (Desoxyribonukleinsäure); ITT: Intention to treat; ITT-ZVT1: siehe Fußnote d; ITT-ZVT2: siehe Fußnote d; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SELENA: Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLE: systemischer Lupus erythematoses; UE: unerwünschtes Ereignis; UK: Vereinigtes Königreich; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich:
Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation vs. Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
PLUTO	Belimumab i. v. 10 mg/kg Körpergewicht 1-stündige Infusion an Tag 0, 14, 28 und dann alle 28 Tage bis Woche 48 + patientenindividuelle Begleitmedikation	Placebo i. v. 1-stündige Infusion an Tag 0, 14, 28 und dann alle 28 Tage bis Woche 48 + patientenindividuelle Begleitmedikation
<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SLE-Medikation innerhalb ≥ 30 Tagen vor Randomisierung stabil eingestellt mit ≥ 1 der folgenden Medikamente: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Kortikosteroide (Prednison oder Äquivalent bis zu 0,5 mg/kg/Tag) ▫ immunsuppressive oder immunmodulierende Wirkstoffe wie Methotrexat, Azathioprin, Leflunomid, Mycophenolat, Calcineurin-Inhibitoren (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus), Sirolimus, orales Cyclophosphamid, 6-Mercaptopurin oder Thalidomid ▫ Anti-Malariamittel (z. B. Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mepacrin) ▫ NSAIDs ▪ Keine neue SLE-Medikation außer Kortikosteroiden innerhalb von 60 Tagen vor Randomisierung <p>patientenindividuelle Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anti-Malaria-Medikamente: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Ansetzen eines neuen Wirkstoffs bis Woche 16 erlaubt ▫ Dosisreduktion während der ganzen Studie erlaubt ▫ Dosiserhöhung bis Woche 16 erlaubt; ▫ Nach Woche 16 führten Dosiserhöhungen über die Dosis an Tag 0 oder Woche 16 hinaus (je nachdem, was höher war) zum Abbruch der Teilnahme am randomisierten Teil der Studie. ▫ Umstellung auf anderen Anti-Malariawirkstoff aufgrund von Toxizität oder Nichtverfügbarkeit während der ganzen Studie erlaubt ▪ Kortikosteroide unter Einbezug aller Applikationsformen (z. B. oral, i. v., s. c., berechnet als Durchschnitt aus den Dosen innerhalb von 7 Tagen): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Systemische Kortikosteroide zur Behandlung der Krankheitsaktivität des SLE <ul style="list-style-type: none"> - Dosisreduktion während der ganzen Studie erlaubt - Dosiserhöhungen gemäß klinischem Bedarf bis Woche 24 ohne Einschränkungen erlaubt - Zu Woche 24 musste die Dosis gegebenenfalls wieder reduziert werden, sodass sie höchstens 25 % oder 5 mg oberhalb der Dosis bei Behandlungsbeginn (je nachdem, was höher war) lag; dieser Dosisbereich musste bis Woche 52 eingehalten werden; falls das klinisch nicht möglich war, wurde die Teilnahme am randomisierten Teil der Studie abgebrochen. ▫ Intraartikuläre Kortikosteroide <ul style="list-style-type: none"> - Zwischen Baseline und Woche 44 erlaubt - Gabe zwischen Woche 44 und Woche 52 führten zum Abbruch der Teilnahme am randomisierten Teil der Studie. 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich:
Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation vs. Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Kortikosteroide zur Behandlung anderer Erkrankungen als SLE <ul style="list-style-type: none"> - Uneingeschränkte Gabe zwischen Baseline und Woche 24 erlaubt - Woche 24 bis Woche 44: die Dosis durfte nicht soweit erhöht werden, dass sie höher als 25 % oder 5 mg über der Dosis bei Behandlungsbeginn (je nachdem, was höher war) lag; Dosiserhöhung erlaubt bis 750 mg/Tag für 1 Tag und/oder bis 100 mg/Tag für 2 bis 3 Tage und/oder bis 40 mg/Tag für 4 bis 7 Tage - Woche 44 bis Woche 52 keine neuen Kortikosteroide außer zur Behandlung des SLE, andernfalls Abbruch der Teilnahme am randomisierten Teil der Studie ▪ Andere Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren <ul style="list-style-type: none"> ▫ Nach Randomisierung kein neuer Wirkstoff, falls doch, Abbruch der Teilnahme am randomisierten Teil der Studie ▫ Dosiserhöhung bis Woche 16 bis zu bestimmten Höchstdosen, z. B. Azathioprin bis 300 mg/Tag ▫ Nach Woche 16 führten Dosiserhöhungen über die höhere Dosis an Tag 0 oder Woche 16 hinaus zum Abbruch der Teilnahme am randomisierten Teil der Studie. ▫ Umstellung auf einen anderen Wirkstoff aufgrund Toxizität oder Nichtverfügbarkeit während der ganzen Studie erlaubt ▪ NSAIDs <ul style="list-style-type: none"> ▫ bis Woche 44 uneingeschränkte Gabe nach Bedarf ▫ kein neuer Wirkstoff nach Woche 44; falls doch und > 1 Woche gegeben, Abbruch der Teilnahme am randomisierten Teil der Studie ▫ nach Woche 44 keine Dosiserhöhung^a ▫ Umstellung auf ein anderes NSAID aufgrund von Toxizität oder Nichtverfügbarkeit während der ganzen Studie erlaubt ▫ Acetylsalicylsäure in anti-thrombotischen Dosen während der ganzen Studie erlaubt 	
<p>a. Die Konsequenzen von Abweichungen sind im Protokoll nicht klar beschrieben, die Angaben im Studienbericht deuten darauf hin, dass die Teilnahme am randomisierten Teil der Studie abgebrochen werden musste.</p> <p>i. v.: intravenös; NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory Drug; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; SLE: systemischer Lupus erythematoses</p>		

Die Studie PLUTO ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation vs. Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation. Die Studie PLUTO besteht aus 3 Teilen: dem randomisierten Teil der Studie (Teil A), der Extensionsphase mit der Gabe von Belimumab (Teil B) für alle Patientinnen und Patienten, die Teil A vollendeten, und der Nachbeobachtung ohne Gabe von Belimumab oder Placebo (Teil C) für Patientinnen und Patienten, deren Teilnahme in Teil A oder B abgebrochen wurde. Teil A der Studie ist abgeschlossen; die Studie wurde an 29 Zentren in 10 Ländern durchgeführt.

Eingeschlossen wurden insgesamt 93 Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis < 18 Jahren mit aktivem SLE unter einer Vorbehandlung. Die Diagnose SLE wurde anhand der American College of Rheumatology Kriterien gestellt. Laut Einschlusskriterien musste die

Krankheitsaktivität des SLE bei Studieneinschluss zunächst ≥ 8 gemäß Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment (SELENA)-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) betragen und wurde mit Amendment 4 zur Beschleunigung der Rekrutierung auf ≥ 6 reduziert, wobei trotzdem ≥ 50 % der Patientinnen und Patienten eine Krankheitsaktivität ≥ 8 Punkten auf dem SELENA-SLEDAI haben mussten. Das Vorliegen eines positiven Tests auf Anti-dsDNA-Antikörper und eines niedrigen Komplements war kein Einschlusskriterium; es genügte, wenn eines der beiden Kriterien erfüllt war.

Die Patientinnen und Patienten wurden stratifiziert nach Alter (5 bis 11 Jahre vs. 12 bis < 18 Jahre) und SELENA-SLEDAI Wert (6 bis 12 vs. ≥ 13 Punkte) randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugeteilt. Die Verteilung der Patientinnen und Patienten in der Intention to treat (ITT)-Population (53 vs. 40) erklärt sich dadurch, dass der Einschluss und die Randomisierung in 3 Kohorten erfolgten; dabei betrug das Randomisierungsverhältnis von Belimumab vs. Placebo in 2 Kohorten 5:1 und in 1 Kohorte 1:1.

Die Behandlung mit Belimumab entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformation; das Behandlungsregime mit Placebo entsprach dem Behandlungsregime mit Belimumab. Inwieweit eine patientenindividuelle Begleittherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie umgesetzt war, ist dem untenstehenden Abschnitt „Vorgaben zur Begleitmedikation in der Studie PLUTO“ zu entnehmen. Tabelle 7 zeigt die Charakteristika der randomisierten Studienbehandlung und der Begleitmedikation.

Die in der Studie PLUTO verabreichte Begleitmedikation umfasste auch Wirkstoffe, die in Deutschland nicht zur Behandlung des SLE zugelassen sind (z. B. Tacrolimus) oder nur gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Off-label Use) [3] verordnungsfähig sind (Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis). Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, zieht der pU die Ergebnisse von 2 Teilpopulationen zur Ableitung des Zusatznutzens heran (vom pU benannt als „ITT-ZVT1-Population“ und „ITT-ZVT2-Population“). Die Ergebnisse der Gesamtpopulation (= ITT-Population mit 53 vs. 40 Patientinnen und Patienten) stellt der pU ergänzend dar.

Mit den ITT-ZVT1- und ITT-ZVT2-Populationen betrachtet der pU die folgenden Patientengruppen aus der Studie PLUTO:

- ITT-ZVT1-Population: diese entspricht der ITT-Population ohne die Patientinnen und Patienten, die Wirkstoffe als Begleitmedikation erhalten hatten, die in Deutschland nicht zugelassen sind (Methotrexat, Tacrolimus, Leflunomid). Sie umfasst 32 vs. 25 Patientinnen und Patienten.
- ITT-ZVT2-Population: diese entspricht der ITT-ZVT1-Population ohne die Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf mindestens einmal Mycophenolat als Begleitmedikation erhalten hatten. Sie umfasst 21 vs. 14 Patientinnen und Patienten. Der pU begründet den Ausschluss der Patientinnen und Patienten mit Mycophenolat als Begleitmedikation damit, dass unklar ist, ob bei allen Patientinnen und Patienten beim

Studieneinschluss ein starker Nierenbefall vorlag und somit die Kriterien der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie erfüllt waren.

In den 3 vom pU ausgewerteten Teil(Populationen) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der ITT-ZVT2-Population am besten abgebildet, daher beziehen sich die folgenden Betrachtungen auf diese Teilpopulation. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die ITT-Population möglicherweise auch Patientinnen und Patienten umfasst, bei denen beim Studieneinschluss keine hohe Krankheitsaktivität vorlag. Ob und in welchem Umfang das die ITT-ZVT2-Population betrifft, ist unklar, siehe unten „Anteil der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität in der Studie PLUTO unklar“.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in ITT-ZVT2-Population der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der ITT-ZVT2-Population – RCT, direkter Vergleich: Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation vs. Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation N^a = 21	Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation N^a = 14
PLUTO		
Alter [Jahre], MW (SD)	14 (2,7)	15 (1,9)
Alter [Jahre] n (%)		
< 12	3 (14,3)	1 (7,1)
≥ 12	18 (85,7)	13 (92,9)
Geschlecht [w / m], %	90 / 10	93 / 7
Abstammung n (%)		
Kaukasisch	12 (57,1)	9 (64,3)
Asiatisch	2 (9,5)	1 (7,1)
Schwarz / Afrikanisch- Amerikanisch	1 (4,8)	0 (0,0)
Alaska / Amerikanisch Indianisch	6 (28,6)	4 (28,6)
Region n (%)		
Europa und Nordamerika	5 (23,8)	6 (42,9)
Rest der Welt	16 (76,2)	8 (57,1)
Körpergewicht [kg], MW (SD)	55,4 (17,5)	53,6 (13,4)
BMI [kg/m ²] MW (SD)	23,0 (4,9)	21,3 (4,3)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], MW (SD)	2,3 (2,4)	2,8 (1,9)
Krankheitsaktivität SELENA- SLEDAI-Score n (%)		
< 13	20 (95,2)	12 (85,7)
≥ 13	1 (4,8)	2 (14,3)
Krankheitsaktivität SELENA- SLEDAI-Score		
MW (SD)	8,9 (2,5)	9,9 (3,6)
Median (Min, Max)	8,0 (4, 14)	10,0 (4, 18)
25 % Quantil; 75 % Quantil	8,0; 10,0	8,0; 12,0
PGA n (%)		
0–1	1 (4,8)	3 (21,4)
> 1–2,5	20 (95,2)	11 (78,6)
> 2,5	0 (0,0)	0 (0,0)
Pediatric SDI score n (%)		
0	17 (81,0)	12 (85,7)
1	3 (14,3)	1 (7,1)
> 1	1 (4,8)	1 (7,1)

Tabelle 8: Charakterisierung der ITT-ZVT2-Population – RCT, direkter Vergleich: Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation vs. Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation N^a = 21	Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation N^a = 14
Organbeteiligung nach BILAG n (%)		
≥ 1 Organsystem mit Schweregrad A oder ≥ 2 Organsysteme mit Schweregrad B	11 (52,4)	9 (64,3)
≥ 1 Organsystem mit Schweregrad A	0 (0,0)	3 (21,4)
≥ 1 Organsystem mit Schweregrad B	19 (90,5)	12 (85,7)
kein Organsystem mit Schweregrad A oder B	2 (9,5)	1 (7,1)
Mittlere Prednison-Dosis MW (SD)	8,8 (4,2)	14,6 (10,9)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation ITT-ZVT2 der Studie PLUTO; die ITT-ZVT2 entspricht der ITT-Population ohne die Patientinnen und Patienten, die Methotrexat, Tacrolimus, Leflunomid oder Mycophenolat erhielten		
BILAG: British Isles Lupus Assessment Group; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation; PGA: Physician's Global Assessment; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SDI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ACR Damage Index; SELENA-SLEDAI: Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; w: weiblich; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der ITT-ZVT2-Population der Studie PLUTO sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Von den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren etwa 90 % im Alter von 12 bis < 18 Jahren. Der Anteil der Frauen betrug etwa 90 %. Die Krankheitsdauer war im Mittel etwa 2,5 Jahre, während die mittlere Krankheitsaktivität gemäß SELENA-SLEDAI-Score etwa 9,5 Punkte betrug. Die mittlere Prednison-Dosis betrug im Belimumabarm 8,8 mg/Tag und im Vergleichsarm 14,6 mg/Tag; dieser Unterschied beeinträchtigt nicht die Interpretierbarkeit der Studie.

Aus den Patientencharakteristika lässt sich nicht ableiten, dass eine deutliche Mehrheit der Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss – wie in der Fachinformation spezifiziert – eine hohe Krankheitsaktivität hatten (siehe unten „Anteil der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität in der Studie PLUTO unklar“).

Vorgaben zur Begleitmedikation in der Studie PLUTO

Die Begleitmedikation zur Behandlung des SLE konnte in der Studie PLUTO gemäß den klinischen Anforderungen patientenindividuell angepasst werden. Manche Änderungen führten jedoch dazu, dass ein Therapieversagen angenommen wurde. Die betroffenen Patientinnen und Patienten mussten ihre Teilnahme an Teil A der Studie PLUTO abbrechen und wurden in Teil C (Extensionsphase der Studie ohne Gabe von Belimumab oder Placebo) aufgenommen.

Der Medikationsbereich der Änderungen, die nicht zum Abbruch der Studienteilnahme (Teil A) führten, war anfangs weit und wurde im Verlauf der Studie enger (siehe Abbildung 1 und Tabelle 7). Der pU begründet dies damit, dass mit dem langsam nach mehreren Monaten zu erwartenden Wirkeintritt von Belimumab angestrebt werden sollte, die Kortikosteroid-Dosierung in beiden Studienarmen wieder dem Ausgangsbereich anzunähern und die Begleitmedikation dann stabil zu halten, um den Belimumab-Effekt beurteilen zu können.

Abbildung 1 stellt die Vorgaben zur Gabe der Begleitmedikation in der Studie PLUTO dar.

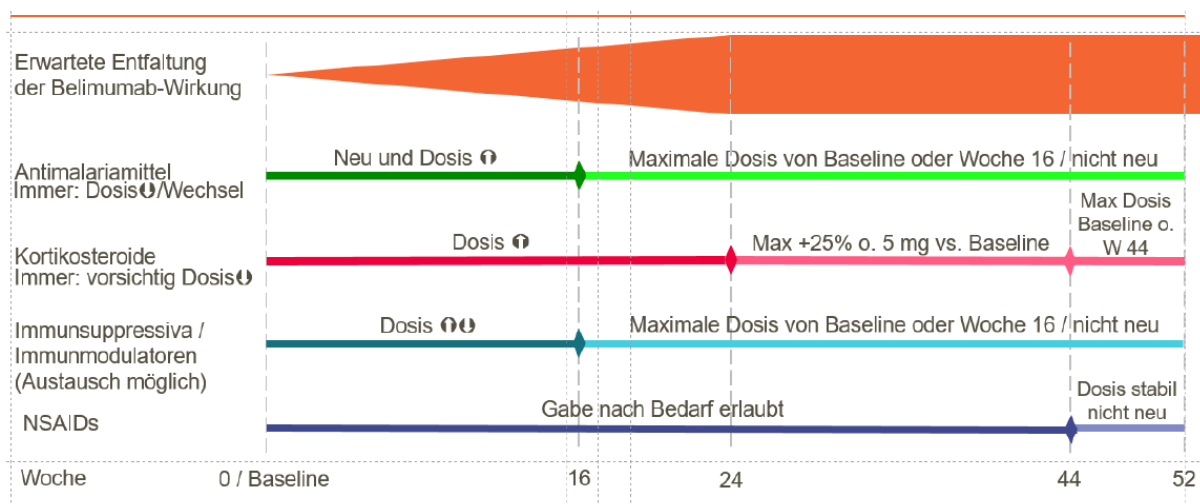


Abbildung 1: Vorgaben zur Begleitmedikation in der Studie PLUTO (Abbildung aus Modul 3 A)

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

Aus den Angaben des vorigen Abschnitts ergibt sich, dass den Patientinnen und Patienten eine Therapieoptimierung im Sinne der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorenthalten wurde. Die Ergebnisse sind jedoch aufgrund der Datenerhebung und Auswertungsart nicht interpretierbar.

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

- a) Auswertungsart von Patientinnen und Patienten mit Therapieoptimierungen außerhalb des vorgegebenen Medikationsbereich nicht sachgerecht

Wie oben beschrieben, wurden Patientinnen und Patienten im randomisierten Teil der Studie PLUTO als Patientinnen und Patienten mit einem Therapieversagen gewertet, sofern Therapieoptimierungen über den im Protokoll beschriebenen Medikationsbereich hinaus erforderlich waren. Diese Patientinnen und Patienten wurden in den Auswertungen für dichotome Endpunkte außer unerwünschten Ereignissen als Non-Responder gewertet. In den Auswertungen für stetige Endpunkte wurden die nachfolgenden nicht mehr erhobenen Werte durch den letzten beobachteten Wert vor Abbruch der Studienteilnahme aus Teil A ersetzt (Last Observation Carried Forward [LOCF]).

Diese Art der Auswertung ist nicht sachgerecht. So sieht die zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Verwendung verschiedener Wirkstoffe vor. Dabei kann es erforderlich sein, dass die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf Optimierungen der bestehenden Therapie benötigen, z. B. durch Dosiserhöhungen oder Hinzunahme eines Wirkstoffs aus einer neuen Wirkstoffkategorie. Die Patientinnen und Patienten, die diese Anpassungen der Therapie erhielten, wurden somit im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt. Die Gabe einer solchen optimierten patientenindividuellen Therapie über den im Studienprotokoll beschriebenen Medikationsbereich hinaus führt für die betroffenen die Patientinnen und Patienten jedoch dazu, dass sie in den Auswertungen der Studie PLUTO als Patientinnen und Patienten mit Therapieversagen gewertet werden. Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde somit als ungünstiges Ereignis (Therapieversagen) gewertet.

Es ist davon auszugehen, dass die so durchgeführten Auswertungen zum Nachteil des Vergleichsarms ausfallen. Der Grund für diese Einschätzung ist, dass 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. Wenn in der zu betrachtenden Teilpopulation der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer als Therapieversagen gewerteten Therapieanpassung im Vergleichsarm deutlich höher als im Belimumabarm ist, führt dies dazu, dass die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten nicht sinnvoll interpretierbar sind.

Angaben dazu, bei wie vielen Patientinnen und Patienten aus den beiden Studienarmen Therapieoptimierungen über den im Studienprotokoll beschriebenen Medikationsbereich hinaus als Therapieversagen gewertet wurden, liegen lediglich für die ITT-Population vor. In dieser Population handelt es sich um einen relevanten und zwischen den Studienarmen

unterschiedlichen Anteil von 11 % vs. 23 % (6 Patientinnen und Patienten im Belimumabarm vs. 9 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird jedoch eine Teilpopulation der ITT-Population betrachtet (ITT-ZVT2-Population unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität). Es ist unklar, wie hoch die Anteile in dieser Teilpopulation in den beiden Behandlungsarmen sind. Wenn die Unterschiede zwischen den Armen in einer ähnlichen Größenordnung wie in der ITT-Population vorliegen, wären die Ergebnisse, wie oben beschrieben, nicht interpretierbar. Je nach Höhe der Anteile in den Behandlungsarmen, kann sich Problematik reduzieren oder sogar verschärfen. Um dies einzuschätzen, ist die Kenntnis der Höhe der Anteile in der zu betrachtenden Teilpopulation erforderlich.

b) Operationalisierung einzelner Endpunkte nicht sachgerecht

Manche Endpunkte wurden direkt über die Optimierung der Begleitmedikation (Hinzunahme / Absetzen einzelner Arzneimittel und / oder Änderungen der Dosis) operationalisiert. Dies ist nicht sachgerecht und wird am Beispiel des Endpunkts „Schub nach SELENA-SLEDAI SLE Flare Index (SFI)“ erläutert. Auf diesem Endpunkt beruht insbesondere der vom pU festgestellte Zusatznutzen für die ITT-ZVT2-Population. Die Ergebnisse dieses Endpunkts sind aufgrund der Operationalisierung jedoch nicht interpretierbar.

Gemäß dem Endpunkt „Schub nach SFI“ ist ein Schub definiert als das Eintreten von mindestens einer aus mehreren (teilweise nicht patientenrelevanten) Komponenten¹; darunter befinden sich auch Komponenten, die durch die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Ereignissen führen. Dies betrifft die Erhöhung der Prednison-Dosis oder die Hinzunahme neuer Wirkstoffe (wie bspw. Hydroxychloroquin, Azathioprin, Cyclophosphamid).

Eine Erhöhung der Prednison-Dosis auf bis zu 0,5 mg/kg pro Tag wurde beispielsweise als milder/moderater Schub und eine Erhöhung der Prednison-Dosis auf über 0,5 mg/kg pro Tag als schwerer Schub gewertet. Eine für die Patientin/den Patienten erforderliche Therapieoptimierung (Prednison-Dosiserhöhung als mögliche Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) wird somit als ungünstiges Ereignis (milder/moderater oder schwerer Schub) gezählt.

¹ 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.

Innerhalb von Modul 4 A liegen diskrepante Angaben hinsichtlich der Definition von „mildem/moderatem“ und „schwerem“ Schub vor. Die Angaben in Modul 4 A (Tabelle 4-6) entsprechen den Angaben im Studienprotokoll.

Für die Interpretation dieses Endpunkts kommt hinzu, dass aus den vorliegenden Unterlagen nicht ersichtlich ist, wie viele Ereignisse nur deswegen als Schub gewertet wurden, weil die Prednison-Dosis erhöht wurde. Um die Anzahl der Schübe sachgerecht auszuwerten, ist daher die Angabe erforderlich, wie viele der in der Studie beobachteten Schübe auf charakteristischen Symptomen des vom pU eingeführten Endpunkts „Schub nach SFI“ und nicht allein auf der Erhöhung der Prednison-Dosis (bzw. weitere behandlungsbezogener Komponenten dieses Endpunkts) beruhen.

Da die übrigen Komponenten des vom pU angeführten Endpunkts „Schub nach SFI“ für die Argumentation nicht ausschlaggebend sind, wird auf eine Kommentierung ihrer Patientenrelevanz verzichtet.

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

Belimumab ist für Patientinnen und Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität zugelassen. Eine hohe Krankheitsaktivität ist gemäß den Angaben in der Fachinformation definiert als z. B. Vorliegen eines positiven Tests auf Anti-dsDNA-Antikörper und einem niedrigen Komplement [4].

Argumentation des pU ist nicht stichhaltig

In seinen Angaben zur Berücksichtigung der Krankheitsaktivität gibt der pU an, dass es sich im Zulassungstext von Belimumab um eine beispielhafte Nennung von Kriterien handelt. Eine hohe Krankheitsaktivität sei auch auf Basis anderer Kriterien feststellbar, wie einem generellen Kortikosteroidbedarf und / oder einem SELENA-SLEDAI-Score ≥ 10 .

Aus Sicht des pU ist das Kriterium einer hohen Krankheitsaktivität bei allen Patientinnen und Patienten der Studie PLUTO erfüllt, weil 88 von 93 (94,6 %) der Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss ein Kortikosteroid in einer mittleren Dosis von 10,44 mg/Tag, erhielten. Dies sei eine Dosis jenseits eines akzeptablen Bereichs, die mit keiner Leitlinie und keinem Remissionskriterium vereinbar sei. Es sei unwahrscheinlich, dass die restlichen 5 (5,4 %) Patientinnen und Patienten kein anderes Kriterium für eine hohe Krankheitsaktivität erfüllten.

Die Argumentation des pU ist nicht stichhaltig. Zum einen ist weder der Leitlinie der The European League Against Rheumatism (EULAR) [5] noch weiterer Fachliteratur (z. B. [6,7]) zu entnehmen, dass allein aus der Gabe von Kortikosteroiden auf eine hohe Krankheitsaktivität von Patientinnen und Patienten geschlossen werden kann. Auch legt der pU keine Leitlinien oder Publikationen vor, aus denen sich seine Einschätzung ergibt.

Zum anderen kann allein aus der Betrachtung der mittleren Kortikosteroid-Dosis nicht darauf geschlossen werden, dass nahezu alle Patientinnen und Patienten in der Studie eine hohe Dosis erhalten haben. Hierzu bedarf es z. B. auch der Berücksichtigung der Streuungsmaße. So geht aus den Angaben im Studienbericht der Studie PLUTO hervor, dass mehr als 20 % der Patientinnen und Patienten der ITT-Population bei Studieneinschluss eine Prednison-Dosis

$\leq 7,5$ mg/Tag erhielten. Laut der Leitlinie EULAR [5] kann ist eine Prednison-Dosis von $\leq 7,5$ mg/Tag mit einer niedrigen Krankheitsaktivität vereinbar.

Die alleinige Betrachtung des Kortikosteroid-Gebrauchs der Patientinnen und Patienten in der Studie PLUTO ist somit nicht ausreichend, um auf das Vorliegen einer hohen Krankheitsaktivität zu schließen.

Hohe Krankheitsaktivität der Patientinnen und Patienten aus vorliegenden Daten nicht ersichtlich

Um zu prüfen, welche weiteren Kriterien zur Bestimmung einer hohen Krankheitsaktivität zusätzlich zum Beispiel in der Fachinformation (Vorliegen eines positiven Tests auf Anti-dsDNA-Antikörper und einem niedrigen Komplement) verwendet werden, wurde eine orientierende Suche durchgeführt. Dabei wurden folgende mögliche Kriterien einer hohen Krankheitsaktivität identifiziert, von denen aber keins als Goldstandard erachtet werden kann:

- SLEDAI-Score > 10 (EULAR Leitlinie 2019 [5])
- Organbeteiligung nach British Isles Lupus Assessment Group (BILAG); mindestens 1 A-Bewertung (EULAR Leitlinie 2019 [5] und Mikdashi 2015 [6])
- Physician's Global Assessment (PGA) $\geq 2,1$ (Barr 1999 [7]).

Tabelle 9 zeigt wie sich diese Kriterien auf die beiden Behandlungsarme der ITT-Population der Studie PLUTO verteilen.

Tabelle 9: Kriterien zur Einschätzung der Krankheitsaktivität zu Behandlungsbeginn in der Studie PLUTO – RCT, direkter Vergleich: Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation vs. Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation

Kriterium	Analyse-population	Statistisches Maß	Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation		Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation	
			N	Ergebnis	N	Ergebnis
positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement^a	ITT	n (%)	53	22 ^b (41,5)	40	17 ^b (42,5)
	ITT-ZVT2 ^c	n (%)	21	k. A.	14	k. A.
SELENA-SLEDAI > 10 [5]	ITT	n (%)	53	k. A.	40	k. A.
	ITT-ZVT2 ^c	n (%)	21	k. A.	14	k. A.
SELENA-SLEDAI	ITT	MW (SD)	53	10,3 (3,3)	40	10,4 (3,6)
		Median		10,0		10,0
		1. Quartil		8,0		8,0
		3. Quartil		12,0		12,0
SELENA-SLEDAI ≥ 8	ITT	n (%)	53	46 (86,8)	40	33 (84,6)
SELENA-SLEDAI ≥ 13	ITT	n (%)	53	10 (18,9)	39	6 (15,4)
SELENA-SLEDAI	ITT-ZVT2 ^c	MW (SD)	21	8,9 (2,5)	14	9,9 (3,6)
SELENA-SLEDAI ≥ 8	ITT-ZVT2 ^c	n (%)	53	k. A.	40	k. A.
SELENA-SLEDAI ≥ 13	ITT-ZVT2 ^c	n (%)	21	1 (4,8)	14	2 (14,3)
BILAG Schweregrad A in ≥ 1 Organsystem [5,6]	ITT	n (%)	53	4 (7,5)	40	6 (15,0)
	ITT-ZVT2 ^c	n (%)	21	0 (0,0)	14	3 (21,4)
PGA ≥ 2,1 [7]	ITT	n (%)	53	k. A.	40	k. A.
	ITT-ZVT2 ^c	n (%)	21	k. A.	14	k. A.
PGA	ITT	MW (SD)	53	1,3 (0,4)	40	1,4 (0,4)
PGA > 1 bis ≤ 2,5	ITT	n (%)	53	44 (83,0)	40	31 (77,5)
PGA > 2,5	ITT	n (%)	53	0	40	0
PGA	ITT-ZVT2 ^c	MW (SD)	21	1,4 (0,3)	14	1,4 (0,4)
	ITT-ZVT2 ^c	n (%)	21	20 (95,2)	14	11 (78,6)
PGA > 2,5	ITT-ZVT2 ^c	n (%)	21	0	14	0

a. in der Fachinformation von Belimumab [4] beispielhaft genannt
b. eigene Berechnung
c. Definition der ITT-ZVT2-Population siehe Abschnitt 2.3.1.

Kriterien für eine hohe Krankheitsaktivität laut Quellen sind **fett** dargestellt.

BILAG: British Isles Lupus Assessment Group; dsDNA: Autoantikörper mit Spezifität für Doppelstrang-DNA; ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl berücksichtigter Patientinnen und Patienten; PGA: Physician's Global Assessment; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SELENA: Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Kriterien, die in den oben identifizierten Quellen für eine hohe Krankheitsaktivität genannt werden, sind in Tabelle 9 **fett** dargestellt. Bei der Einschätzung der Krankheitsaktivität muss berücksichtigt werden, dass die verschiedenen Kriterien miteinander korrelieren können (siehe z. B. van Vollenhoven 2012 [8]).

Das in der Fachinformation beispielhaft genannte Kriterium (Vorliegen eines positiven Tests auf Anti-dsDNA-Antikörper und einem niedrigen Komplement) war bei nur etwa 42 % der Patientinnen und Patienten der ITT-Population der Studie PLUTO erfüllt. Ob dieser Anteil in der ITT-ZVT2-Population vergleichbar gering ist, geht aus den vorliegenden Unterlagen nicht hervor.

Für die weiteren Kriterien, wie ein SELENA-SLEDAI-Score > 10 oder ein PGA $\geq 2,1$, liegen weder für die ITT- noch für die ITT-ZVT2-Population Daten zu den jeweiligen Anteilen der Patientinnen und Patienten vor. Aus den Angaben in Tabelle 9 ist anhand des Medians jedoch ersichtlich, dass < 50 % der ITT-Population einen SELENA-SLEDAI-Score von > 10 aufwies. Die gemeinsame Betrachtung des Mittelwertes des PGA und der Verteilung der Patientinnen und Patienten mit einem PGA-Wert von PGA > 1 bis $\leq 2,5$ oder PGA $> 2,5$ deutet darauf hin, dass nur ein geringer Anteil der Patientinnen und Patienten das Kriterium einer hohen Krankheitsaktivität (PGA-Wert $> 2,1$) erfüllen.

Insgesamt lässt sich der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität in der ITT- bzw. ITT-ZVT2-Population der Studie PLUTO nur bedingt abschätzen. Die vorliegenden Angaben deuten aber darauf hin, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss keine hohe Krankheitsaktivität aufwies und somit nicht Teil der Zielpopulation ist.

Um den Einfluss der nicht hohen Krankheitsaktivität auf die Ergebnisse beurteilen zu können, müssten Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und zusätzlich Subgruppenanalysen für dieses Merkmal vorliegen.

Zusammenfassung

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse der Studie PLUTO sind aus den oben genannten Gründen (Art der Auswertungen; Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt zu einem ungünstigen Ereignis; unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten, die der Zielpopulation entsprechen) nicht interpretierbar und daher im zu bewertenden Anwendungsgebiet nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Belimumab als Zusatztherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von 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, liegen keine interpretierbaren Ergebnisse

vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belimumab als Zusatztherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 10 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Belimumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 10: 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	Zusatznutzen nicht belegt
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 erythematoses		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

GlaxoSmithKline. Pediatric lupus trial of belimumab plus background standard therapy (PLUTO): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.09.2018 [Zugriff: 05.12.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01649765>.

GlaxoSmithKline. Pediatric lupus trial of belimumab plus background standard therapy (PLUTO): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.09.2018 [Zugriff: 05.12.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649765>.

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; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

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.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt als Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Hydroxychloroquin, Chloroquin, nicht-steroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil (bei starkem Nierenbefall) unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität. Damit folgt der pU der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Der pU weist darauf hin, zusätzlich Studienergebnisse darzustellen, in denen zusätzlich zu den vom G-BA aufgeführten Wirkstoffen die für die vorliegende Indikation nicht zugelassenen Wirkstoffe Methotrexat, Tacrolimus und Leflunomid berücksichtigt werden.

In Abweichung vom pU wird der Zusatznutzen von Belimumab ausschließlich im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Belimumab als Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 5 bis < 18 Jahren mit aktivem SLE, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen. Die Bewertung des pU soll gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte und RCTs mit einer Laufzeit von ≥ 24 Wochen durchgeführt werden.

Die Fragestellung des pU ist bis auf die Mindestdauer der einzuschließenden Studien sachgerecht. Hier fordern die Zulassungsbehörden in Europa (European Medicines Agency [EMA]) und den USA (Food and Drug Administration [FDA]) in ihren Richtlinien zum SLE eine Laufzeit von ≥ 1 Jahr [9,10]. Da der pU keine Studien mit einer Laufzeit unter 52 Wochen identifiziert, bleibt die vom pU gewählte Mindeststudienlaufzeit von 24 Wochen ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien des pU entsprechen weitgehend seiner Fragestellung, es liegen folgende Diskrepanzen vor:

Patientenpopulation

Der pU legt mit dem Einschlusskriterium E1 dar, dass Studien mit Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 5 bis < 18 Jahren mit SLE eingeschlossen werden sollen. Er sieht es nicht als Ausschlussgrund, falls neben der in Einschlusskriterium E1 genannten Population weitere Patientinnen und Patienten in der Studienpopulation enthalten sind.

Dem Einschlusskriterium des pU wird nur teilweise zugestimmt. Der pU lässt unerwähnt, dass in den einzuschließenden Studien Patientinnen und Patienten untersucht werden sollen, die trotz einer Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen.

Für die einzuschließenden Studien wird daher geprüft, inwieweit auf Basis der Auswertungen der Studien Aussagen zum Zusatznutzen von Belimumab für die relevante Zielpopulation der Kinder und Jugendlichen mit vorliegender Nutzenbewertung möglich sind.

Intervention

Beim Einschlusskriterium E2 zur Intervention fehlt die Angabe, dass Studien eingeschlossen werden sollen, in denen Belimumab als Zusatztherapie eingesetzt wird. Zudem gibt der pU mit dem Einschlusskriterium vor, dass Belimumab in den Studien in der zulassungskonformen Dosis von 10 mg/kg infundiert werden muss.

Bei der Prüfung der Studienrelevanz wird daher jeweils geprüft, ob Belimumab in den eingeschlossenen Studien zulassungskonform gegeben wurde.

Vergleichstherapie

Der pU benennt eine patientenindividuelle Therapie als Vergleichstherapie, ohne die vom G-BA festgelegten Wirkstoffe aufzuführen.

Bei der Prüfung der Studienrelevanz wird daher jeweils geprüft, inwieweit die eingeschlossenen Studien Aussagen zum Zusatznutzen von Belimumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zulässt.

Studiendauer

Per Einschlusskriterium E6 schließt der pU Studien mit einer Dauer von ≥ 24 Wochen ein. Wie bereits bei der Fragestellung kommentiert bleibt dies im vorliegenden Fall für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium E4 Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht

unmittelbar. Auf eine Kommentierung der Endpunkte wird verzichtet, da die vom pU vorgelegten Ergebnisse der Studie PLUTO nicht interpretierbar sind.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Geprüft wurde die Studienliste des pU, die bibliografische Recherche, die Suche in Studienregistern sowie die Studienselektion. Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool besteht aus der Studie PLUTO [11,12]. Wie in Abschnitt 2.3 begründet, sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse dieser Studie nicht interpretierbar.

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

Da die vom pU vorgelegten Ergebnisse nicht interpretierbar sind (siehe Abschnitt 2.3), wird hier auf eine weitere Kommentierung der Angaben des pU zu den Ergebnissen der von ihm eingeschlossenen Studie verzichtet.

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Belimumab herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Belimumab herangezogen.

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Belimumab herangezogen.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU zieht die doppelblinde RCT PLUTO für seine Bewertung von Belimumab heran.

Der pU ordnet die Studie PLUTO der Evidenzstufe 1b zu und konstatiert endpunktübergreifend und endpunktspezifisch ein niedriges Verzerrungspotenzial. Daher sei die Aussagekraft der Studie PLUTO sehr hoch und für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet.

Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden nicht weiter kommentiert, da die vom pU vorgelegten Ergebnisse der Studie PLUTO nicht interpretierbar sind.

2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU legt die doppelblinde RCT PLUTO vor, in der ein direkter Vergleich von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation vs. Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation untersucht wird, und leitet daraus einen Zusatznutzen von Belimumab als Zusatztherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Dabei berücksichtigt er die Teilpopulationen ITT-ZVT1 und ITT-ZVT2. Die Ergebnisse aus der gesamten ITT-Population stellt er ergänzend dar.

Der pU gibt an, dass die zugrundeliegende Evidenz belastbar sei, da sie auf patientenrelevanten Endpunkten aus einer Studie des höchsten Evidenzgrades und mit niedrigem Verzerrungspotenzial beruhe, die eine relevante Reduktion der Krankheitsaktivität und der Last durch schwere Nebenwirkungen zeige. Darüber hinaus seien die Ergebnisse robust und konsistent, da statistisch signifikante Ergebnisse in den Teilpopulationen auch in der Gesamtpopulation der Studie PLUTO vorlägen. Daher ergebe sich für Kinder und Jugendliche mit aktivem SLE, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht geteilt, da die vom pU vorgelegten Ergebnisse der Studie PLUTO nicht interpretierbar sind (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Belimumab eingesetzt.

2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Belimumab herangezogen.

2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Den systemischen Lupus erythematoses (SLE) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Belimumab [4]. Demnach ist Belimumab indiziert als Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen.

Gemäß den Angaben des G-BA zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden in dieser Dossierbewertung ausschließlich Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis < 18 Jahren betrachtet.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein erheblicher therapeutischer Bedarf für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit SLE an neuen Therapieansätzen, die vor allem der hohen Krankheitsaktivität und den Organschäden in dieser Population entgegenwirken.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Um die Anzahl der Kinder und Jugendlichen im Alter von ≥ 5 bis < 18 Jahren in Deutschland zu ermitteln, stützt sich der pU auf Daten des Bundesversicherungsamtes [13]. Anhand der Versicherungstage der im Jahr 2017 versicherten Personen ermittelt er eine geschätzte Anzahl von 8 451 006 GKV-Versicherten im Alter von ≥ 5 bis < 18 Jahren für das Jahr 2017. Unter Anwendung eines Anteils der GKV-Versicherten von 86,2 % [14,15] ergeben sich hochgerechnet 9 803 953 Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 5 bis < 18 Jahren in Deutschland für das Jahr 2017.

Ausgehend von 9 803 953 Kinder und Jugendlichen im Alter von ≥ 5 bis < 18 Jahren schätzt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte:

1) Anzahl der Patientinnen und Patienten von ≥ 5 bis < 18 Jahren mit SLE

Der pU zieht für die Ermittlung der Prävalenz die Publikation von Brinks et al. aus dem Jahr 2014 [16] heran. Die Angabe zur Prävalenz des SLE basiert auf einer Stichprobe von ca. 2,3 Millionen gesetzlich Versicherten in Deutschland. Darin sind Patientinnen und Patienten mit

SLE unabhängig vom Alter und Schweregrad der Erkrankung enthalten. Eine Person wurde als Patientin bzw. Patient mit SLE erfasst, wenn der ICD-10-Code (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision) M32 (Systemischer Lupus erythematoses) bei einem Arztbesuch, Krankenhausaufenthalt oder Krankheitstag mindestens 1-Mal während des Jahres 2002 vorlag. Die Autoren veröffentlichen geschlechts- und altersspezifische Prävalenzangaben. Der pU ermittelt eine nach Altersgruppen gewichtete Prävalenz von 5,64 pro 100 000. Um der Unsicherheit Rechnung zu tragen, berücksichtigt er die Werte in den Konfidenzintervallen und bestimmt so die geringste (1,4 pro 100 000) und höchste (25,0 pro 100 000) Prävalenzangabe für die betreffenden Altersgruppen (0 bis 14 Jahre und 15 bis 24 Jahre) [16]. Dies entspricht einer Anzahl von 553 und einer Spanne von 138 bis 2451 Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 5 bis < 18 Jahren mit SLE in Deutschland.

2) Anzahl der Patientinnen und Patienten von ≥ 5 bis < 18 Jahren mit hoher Krankheitsaktivität

In einem weiteren Schritt zieht der pU eine Auswertung der Kinderkerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums über den SLE heran [17]. Dabei handelt es sich um eine Querschnittsstudie, die unter anderem Daten zur Versorgungssituation von Patientinnen und Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen enthält. Es erfolgt u. a. eine Einschätzung der Krankheitsaktivität. Der pU bestimmt aus dieser Quelle einen Anteil von 26,10 % mit hoher Krankheitsaktivität [18]. Er operationalisiert diesen über den SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)-Score von ≥ 6 . Der SLEDAI ist ein Instrument zur Bestimmung der Krankheitsaktivität beim SLE, der unter anderem klinische Befunde und Laborparameter beinhaltet. Den Anteil wendet er auf diejenigen mit SLE aus Schritt 1 an. Das entspricht einer Anzahl von 145 und einer Spanne von 37 bis 640 Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 5 bis < 18 mit hoher Krankheitsaktivität.

3) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 86,2 % [14,15] ermittelt der pU 125 und eine Spanne von 31 bis 552 Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 5 bis < 18 in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Es ergeben sich folgende methodische Unsicherheiten:

Zu Schritt 1:

Die Untergrenze der Prävalenzspanne aus Brinks et al. 2014 basiert auf dem unteren Wert des Konfidenzintervalls für die Frauen in der Altersgruppe 0 bis 14 Jahre und die Obergrenze der Prävalenzspanne auf dem oberen Wert des Konfidenzintervalls für die Frauen in der Altersgruppe 15 bis 24 Jahre. Aus der Publikation kann abgeleitet werden, dass mehr Frauen

an SLE erkranken als Männer [16]. Daher wäre eine geschlechts- und altersspezifische Prävalenzberechnung vor allem bei der Altersgruppe ab 15 Jahre angemessener. Zudem sind die Daten aus dem Jahr 2002 veraltet.

zu Schritt 2:

Der pU operationalisiert den Anteil mit hoher Krankheitsaktivität über den SLEDAI Score von ≥ 6 mit einem Anteil von 26,10 % aus der Kinderkerndokumentation [18]. In der Fachinformation [4] wird als Kriterium für die hohe Krankheitsaktivität beispielhaft ein positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement genannt. Beim SLEDAI liegt bei Werten von 6 bis 10 eine moderate Krankheitsaktivität, bei Werten von 11 bis 19 eine hohe Krankheitsaktivität und bei einem SLEDAI von 20 eine sehr hohe Krankheitsaktivität vor [19]. Durch dieses Vorgehen werden vom pU zusätzlich Patientinnen und Patienten mit moderater Krankheitsaktivität (SLEDAI 6 bis 10) berücksichtigt. Weitere Patientinnen und Patienten, die eine hohe Krankheitsaktivität auf Basis von anderen isolierten Kriterien aufweisen, werden dadurch jedoch vernachlässigt. Daten zu diesen Kriterien liegen laut pU in der Kinderkerndokumentation nicht vor.

Es ist zudem fraglich, ob alle Patientinnen und Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität im Betrachtungsjahr in der Kinderkerndokumentation erfasst sind. Laut dem Fragebogen der Kinderkerndokumentation wird die Krankheitsaktivität als Momentaufnahme zum Abfragezeitpunkt gemessen [20]. Die Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie berichtet auf ihrer Website [21], dass u. a. der standardisierte Arztfragebogen 1-mal im Jahr im Rahmen der Kinderkerndokumentation ausgefüllt wird. Patientinnen und Patienten mit einem schubförmigen Verlauf des SLE könnten damit in inaktiven Phasen des SLE nicht erfasst sein.

Laut Fachinformation ist Belimumab indiziert bei Patientinnen und Patienten mit einem auto-Antikörper-positivem SLE [4]. Der pU hat keine weitere Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit einer autoantikörperpositiven Erkrankung vorgenommen. Es ist daher unsicher, ob auch Patientinnen und Patienten ohne autoantikörper-positivem SLE in der Zielpopulation enthalten sind.

Zusammenfassung der Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit SLE sind insbesondere für die Obergrenze aufgrund der nicht geschlechts- und altersspezifischen Prävalenzanteile überschätzt. Andererseits können Patientinnen und Patienten mit einem schubförmigen Verlauf des SLE fehlen. Zusätzlich ist die Operationalisierung der hohen Krankheitsaktivität anhand des SLEDAI von ≥ 6 mit Unsicherheit behaftet. Insgesamt hat der pU eine breite Spanne angegeben, bei der davon ausgegangen werden kann, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation darin zu erwarten ist und somit in einer plausiblen Größenordnung liegt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz und Prävalenz der Patientinnen und Patienten im Kindes- und Jugendalter mit SLE über die nächsten 5 Jahre relativ stabil bleibt.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 11 in Abschnitt 4.2 in Verbindung mit Tabelle 12 in Abschnitt 4.3.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für 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, benannt:

- eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Hydroxychloroquin, Chloroquin, nicht steroidale Antirheumatika, Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil (bei starkem Nierenbefall) unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität

Die Kosten für Belimumab werden ab dem 2. Behandlungsjahr bewertet, da bei einer kontinuierlichen Behandlung die Kosten für eine Auftitrierung, die nur im 1. Behandlungsjahr anfallen, nicht berücksichtigt werden.

Aus der Gruppe der Glukokortikoide wählt der pU die Wirkstoffe Prednison sowie Prednisolon, aus der Gruppe der nicht steroidalen Antirheumatika die Wirkstoffe Ibuprofen und Diclofenac.

Chloroquin ist seit dem 01.11.2019 außer Handel und wird daher im Folgenden nicht bewertet.

Es ist zu beachten, dass einige Fachinformationen Azathioprin bei Kindern aufgrund fehlender hinreichender Daten für die hier zu betrachtende Indikation nicht empfehlen [22]. Ausgewählte Fachinformationen schließen die Anwendung von Azathioprin für Kinder bei systemischem Lupus erythematoses nicht aus [23].

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU für die Behandlungsdauer von Belimumab entsprechen der Fachinformation [4]. Nach einer anfänglichen Auftitrierung wird Belimumab alle 4 Wochen verabreicht. Die vom pU genannten 13 Behandlungen sind korrekt.

Der pU geht für Azathioprin [23] sowie für Prednison und Prednisolon [24,25] von einer Behandlungsdauer über ein Jahr aus. Dies ist plausibel. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

Der pU gibt für Hydroxychloroquin eine Behandlungsdauer von 1 Jahr an. Aus der Fachinformation ist jedoch zu entnehmen, dass Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren (≥ 35 kg) nicht länger als 6 Monate mit Hydroxychloroquin behandelt werden sollten [26]. Der Fachinformation ist keine Altersgrenze zu entnehmen, ab der eine Behandlungsdauer über 6 Monate hinaus zu empfehlen ist.

Mycophenolat-Mofetil / Mycophenolsäure ist laut Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie mit der Indikation Induktionstherapie / Erhaltungstherapie bei Lupusnephritis aufgeführt [3]. Nach Erreichen einer klinischen und renalen Remission sollte die Behandlung mit Mycophenolat-Mofetil / Mycophenolsäure mindestens noch über 36 Monate je nach renalen und krankheitsspezifischen Verlaufsparemtern durchgeführt werden. Der pU geht von einer kontinuierlichen Therapie aus. Dies ist plausibel. Es ist zu erwähnen, dass die Anlage VI (Off-Label-Use) in dieser Indikation keine speziellen Empfehlungen für Kinder oder Jugendliche ausspricht [3].

Für Ibuprofen und Diclofenac geht der pU von einer patientenindividuell unterschiedlichen Behandlungsdauer aus, über die der Arzt entscheidet [27-32]. Dies ist nachvollziehbar. Laut Fachinformationen entscheidet der behandelnde Arzt bei anhaltenden Beschwerden über die Behandlungsdauer, die Anwendung von Diclofenac ist zudem auf bestimmte Altersgruppen begrenzt.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Belimumab, Azathioprin, Hydroxychloroquin, Prednison und Prednisolon sowie Ibuprofen richtet sich laut den Fachinformationen nach dem Körpergewicht [4,23-29].

Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht gemäß des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS) des Robert Koch-Instituts (RKI) zugrunde [33]. Um das Gewicht der ≥ 5 bis < 18 -Jährigen darstellen zu können, veranschlagt der pU 2 Altersgruppen, ≥ 5 bis < 12 Jahre sowie ≥ 12 bis < 18 Jahre. Für diese Altersgruppen weist er jeweils ein Durchschnittsgewicht aus, sodass weder Minimal- noch Maximalgewichte berücksichtigt werden.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Belimumab entsprechen der Fachinformation [4]. Demnach werden pro Behandlung 10 mg/kg Körpergewicht Belimumab verabreicht. Der pU berechnet den Verbrauch korrekt inklusive Verwurf.

Für Prednison und Prednisolon sowie Ibuprofen und Diclofenac geht der pU von einem patientenindividuellen Verbrauch aus. Für Ibuprofen und Diclofenac ist dies nachvollziehbar, da die Behandlungsdauer jeweils patientenindividuell unterschiedlich ist. Für Prednison und Prednisolon ist der Fachinformation jeweils eine Erhaltungsdosis von 0,25 mg/kg Körpergewicht pro Tag für Kinder zu entnehmen mit dem zusätzlichen Hinweis, dass die Therapie bei Kindern (im Wachstumsalter) möglichst alternierend oder intermittierend erfolgen sollte [24,25]. Daher ist ein patientenindividueller Verbrauch ebenfalls nachvollziehbar.

Für die Wirkstoffe Azathioprin, Hydroxychloroquin und Mycophenolat-Mofetil / Mycophenolsäure stehen Tabletten mit teils eingeschränkten Wirkstoffstärken zur Verfügung, z. B. für Hydroxychloroquin ausschließlich Tabletten mit 200 mg. Für den Verbrauch an Tabletten rundet der pU die ermittelte Dosis grundsätzlich auf. Somit legt er, z. B. bei einer ermittelten Dosis von 212,22 mg Hydroxychloroquin einen Verbrauch von 2 Tabletten mit jeweils 200 mg zugrunde legt. Ein Ab- und Aufrunden zur Ermittlung der Anzahl an Tabletten ist angemessener.

Der pU legt für Azathioprin eine Dosierung von 1 mg / kg bis 3 mg / kg Körpergewicht pro Tag zugrunde. Die Fachinformation empfiehlt davon abweichend als Erhaltungsdosis zwischen weniger als 1 mg/kg und 3 mg/kg Körpergewicht pro Tag [23]. Für die Untergrenze könnte sich demnach ein geringerer Verbrauch ergeben. Für die ermittelte Dosis verwendet der pU ausschließlich Tabletten mit Wirkstoffstärken von 25 mg und 50 mg. Für eine erforderliche Dosis von ≥ 100 mg stehen aber zudem Tabletten mit 100 mg zur Verfügung. Der pU wählt außerdem Zusammenstellungen von Tabletten mit unterschiedlichen Wirkstoffstärken zur Erreichung der Zieldosis, die nicht die wirtschaftlichsten darstellen.

Für Hydroxychloroquin legt der pU das Durchschnittsgewicht von Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren mit 32,7 kg zugrunde, beachtet aber nicht, dass für die Anwendung ein Mindestgewicht von 35 kg notwendig ist [26].

Die Anlage VI (Off-Label-Use) enthält für Mycophenolat-Mofetil / Mycophenolsäure keine expliziten Angaben zur Dosierung für Kinder oder Jugendliche [3]. Daher kann die vom pU aus dieser Anlage entnommene Dosierung von 1000 bis 2000 mg Mycophenolat-Mofetil und 720 mg bis 1440 mg Mycophenolsäure pro Tag für die Altersgruppe der ≥ 5 bis < 18 -Jährigen nur unter Vorbehalt bewertet werden. Bei einem Abgleich mit der Fachinformation von Mycophenolat-Mofetil ist eine Dosierung für Kinder und Jugendliche von 2 bis 18 Jahren mit 600 mg/m² Körperoberfläche 2-mal täglich bis zu einer maximalen Tagesdosis von 2 g empfohlen, die allerdings für eine abweichende Indikation gilt [34-36]. Je nach Darreichungsform beschränken die Fachinformationen zudem die Gabe auf bestimmte Mindestkörpermaße [34,35]. Exaktere Dosierungen lassen sich mit einer Suspension erreichen [36]. Bei einem Abgleich von Mycophenolsäure mit der Fachinformation ist dieses nur für erwachsene Patientinnen und Patienten, ebenfalls in einer anderen Indikation, zugelassen [37].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom pU angegebenen Kosten für Belimumab geben den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2019 korrekt wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2019 wieder. Dabei ist jedoch Folgendes zu beachten:

Der pU legt bei Hydroxychloroquin, Azathioprin und Prednisolon korrekt den Festbetrag zugrunde, berücksichtigt jedoch keinen Herstellerrabatt.

Für Mycophenolat-Mofetil hat der pU Kosten eines Präparates ausgewählt, dessen Hersteller laut Anlage VI (Off-Label-Use) keine Verordnungsfähigkeit in der vorliegenden Indikation besitzt [3]. Für Mycophenolat-Mofetil und Mycophenolsäure gibt es zudem Präparate von Herstellern, die wirtschaftlicher sind.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Kosten für die Beobachtung und Betreuung der Patientinnen und Patienten unter einer parenteralen Behandlung mit monoklonalen Antikörpern für Belimumab sind nachvollziehbar und ergeben sich aus der Fachinformation [4]. Allerdings vernachlässigt der pU die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern pro Infusion in Höhe von 71 €

Für Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Mycophenolsäure gibt der pU Kosten für die Kontrolle des Blutbilds laut Fachinformation an [23,34-37].

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Hydroxychloroquin, Prednison, Prednisolon, Ibuprofen und Diclofenac an. Insbesondere bei länger dauernder Behandlung sind z. B. Kontrollen von Blutwerten erforderlich oder augenärztlicher Kontrollen laut den Fachinformationen angezeigt [24-29,32].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Belimumab wird laut Fachinformation als Zusatztherapie zu einer Standardtherapie verabreicht [4]. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten zu Belimumab beinhalten nicht die Kosten einer Standardtherapie.

Für Belimumab ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient für 2 Altersgruppen. Diese betragen 7484,88 € für die ≥ 5 bis < 12 -Jährigen sowie 12 478,31 € für die ≥ 12 bis < 18 -Jährigen. Diese Angaben enthalten Arzneimittelkosten und Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten beruhen auf einem Durchschnittsgewicht der jeweiligen Altersgruppe. Bei Zugrundelegung von Minimal- und Maximalgewichten in der jeweiligen Altersgruppe sind niedrigere und höhere

Arzneimittelkosten für die Altersgruppe der ≥ 5 bis < 12 -Jährigen zu erwarten. Für die Altersgruppe der ≥ 12 bis < 18 -Jährigen können daraus niedrigere Arzneimittelkosten resultieren, die Angaben des pU entsprechen dann einer Obergrenze. Die vom pU aufgeführten Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind nachvollziehbar. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe vernachlässigt der pU.

Die Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient für Hydroxychloroquin beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, die Angaben für Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Mycophenolsäure enthalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind für diese Wirkstoffe jeweils überschätzt. Dies resultiert unter anderem aus einer zu lang angesetzten Behandlungsdauer und Nichtberücksichtigung des Herstellerrabatts (Hydroxychloroquin), einer unwirtschaftlichen Zusammenstellung von Tabletten mit verschiedenen Wirkstoffstärken (Azathioprin) und dem Ansetzen unwirtschaftlicher Arzneimittel von Herstellern (Mycophenolat-Mofetil / Mycophenolsäure), die für Mycophenolat-Mofetil zudem keine Verordnungsfähigkeit in der betrachteten Indikation besitzen. Weitere Ursachen sind im Abschnitt 3.2.2 beschrieben. Die Bewertung von Mycophenolat-Mofetil / Mycophenolsäure erfolgt jedoch nur unter Vorbehalt, da in Anlage VI (Off-Label-Use) für Kinder und Jugendliche keine expliziten Angaben zur Dosierung vorliegen [3]. Die angesetzten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil / Mycophenolsäure sind nachvollziehbar, die von Hydroxychloroquin vernachlässigt der pU.

Für die Glukokortikoide Prednison und Prednisolon sowie die nicht steroidalen Antirheumatika Ibuprofen und Diclofenac führt der pU abschließend keine konkreten Jahrestherapiekosten auf, sondern weist sie als patientenindividuell unterschiedlich aus. Dies ist nachvollziehbar.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 13 in Abschnitt 4.4.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert unter anderem, dass die Anwendung von Belimumab bei bestimmten Patientengruppen, wie z. B. mit schwerem aktiven Lupus des Zentralnervensystems nicht untersucht wurde und daher nicht empfohlen wird [4]. Dies könne sich laut pU im Versorgungsgrad niederschlagen. Konkrete Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen macht der pU nicht.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation hat der pU eine breite Spanne von 31 bis 552 angegeben. Unter der Berücksichtigung der aufgeführten Unsicherheiten kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die tatsächliche Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation darin zu erwarten ist. Somit liegen die Angaben des pU in einer plausiblen Größenordnung.

Belimumab wird laut Fachinformation als Zusatztherapie zu einer Standardtherapie verabreicht [4]. Die Jahrestherapiekosten des pU beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten und die Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen zu Belimumab. Die Kosten einer Standardtherapie sind nicht enthalten. Der pU legt Durchschnittsgewichte für die Berechnungen der Arzneimittelkosten von Belimumab zugrunde. Auf Basis von Spannen zum Körpergewicht ergeben sich größtenteils abweichende Jahrestherapiekosten. Der pU vernachlässigt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen laut Hilfstaxe.

Für Hydroxychloroquin, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil / Mycophenolsäure sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten überschätzt. Dies resultiert unter anderem aus einer zu lang angesetzten Behandlungsdauer und Nichtberücksichtigung des Herstellerrabatts (Hydroxychloroquin), einer unwirtschaftlichen Zusammenstellung von Tabletten mit verschiedenen Wirkstoffstärken (Azathioprin) und dem Ansetzen unwirtschaftlicher Arzneimittel von Herstellern (Mycophenolat-Mofetil / Mycophenolsäure), die für Mycophenolat-Mofetil zudem keine Verordnungsfähigkeit in der betrachteten Indikation besitzen. Die Bewertung von Mycophenolat-Mofetil / Mycophenolsäure erfolgt jedoch nur unter Vorbehalt, da in Anlage VI (Off-Label-Use) für Kinder und Jugendliche keine expliziten Angaben zur Dosierung vorliegen [3]. Die angesetzten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil / Mycophenolsäure sind nachvollziehbar, die von Hydroxychloroquin vernachlässigt der pU.

Der pU weist die Jahrestherapiekosten für die nicht steroidalen Antirheumatika Ibuprofen und Diclofenac sowie die Glukokortikoide Prednison und Prednisolon als patientenindividuell unterschiedlich aus. Dies ist nachvollziehbar.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet: Belimumab ist indiziert als Zusatztherapie bei Patienten von 5 bis < 18 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 11 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 11: 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	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. dsDNA: Autoantikörper mit Spezifität für Doppelstrang-DNA (Desoxyribonukleinsäure); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSAIDs: nichtsteroidale Antirheumatika; SLE: systemischer Lupus erythematoses</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 12: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Belimumab	Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis < 18 Jahren mit aktivem, Autoantikörper- positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen	125 (31–552)	Die Angaben des pU zur Anzahl der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit SLE sind insbesondere für die Obergrenze aufgrund der nicht geschlechts- und altersspezifischen Prävalenzanteile überschätzt. Andererseits können Patientinnen und Patienten mit einem schubförmigen Verlauf des SLE fehlen. Zusätzlich ist die Operationalisierung der hohen Krankheitsaktivität anhand des SLEDAI von ≥ 6 mit Unsicherheit behaftet. Insgesamt hat der pU eine breite Spanne angegeben, bei der davon ausgegangen werden kann, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation darin zu erwarten ist und somit in einer plausiblen Größenordnung liegt.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>dsDNA: Autoantikörper mit Spezifität für Doppelstrang-DNA (Desoxyribonukleinsäure); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SLE: systemischer Lupus erythematoses; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Belimumab + Standardtherapie	Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis < 18 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen, davon		
	Alter ≥ 5 bis < 12 Jahre	7484,88 ^b	Es sind ausschließlich die Jahrestherapiekosten von Belimumab und nicht von der Standardtherapie dargestellt. Der pU legt Durchschnittsgewichte für die Berechnungen der Arzneimittelkosten zugrunde. Auf Basis von Spannen zum Körpergewicht ergeben sich sowohl höhere als auch niedrigere Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind nachvollziehbar. Der pU vernachlässigt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen laut Hilfstaxe.

Tabelle 13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
	Alter \geq 12 bis < 18 Jahre	12 478,31 ^b	Es sind ausschließlich die Jahrestherapiekosten von Belimumab und nicht von der Standardtherapie dargestellt. Der pU legt Durchschnittsgewichte für die Berechnungen der Arzneimittelkosten zugrunde. Auf Basis von Spannen zum Körpergewicht ergeben sich auch niedrigere Arzneimittelkosten. Die vom pU ermittelten Arzneimittelkosten entsprechen dann einer Obergrenze. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind nachvollziehbar. Der pU vernachlässigt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen laut Hilfstaxe.
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Hydroxychloroquin	Alter \geq 6 bis < 12 Jahre	108,73–217,47 ^c	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt unter anderem aufgrund einer zu lang angesetzten Behandlungsdauer und Nichtberücksichtigung des Herstellerrabatts. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
	Alter \geq 12 bis < 18 Jahre	217,47 ^c	
Azathioprin	Alter \geq 5 bis < 12 Jahre	206,39–355,97 ^b	Die Arzneimittelkosten stellen eine Überschätzung dar unter anderem aufgrund einer unwirtschaftlichen Zusammenstellung von Tabletten mit unterschiedlichen Wirkstoffstärken. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.
	Alter \geq 12 bis < 18 Jahre	246,18–778,31 ^b	
Mycophenolat-Mofetil / Mycophenolsäure	bei Lupusnephritis Alter \geq 5 bis < 18 Jahre	1329,20–2639,69 ^b / 2336,16–4653,62 ^b	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt unter anderem aufgrund von unwirtschaftlichen Arzneimitteln, die zudem teils keine Verordnungsfähigkeit in der betrachteten Indikation besitzen ^d . Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar.

Tabelle 13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Nicht steroidale Antirheumatika (Ibuprofen, Diclofenac)	Alter ≥ 5 bis < 18 Jahre	patientenindividuell unterschiedlich	Die Aussage des pU, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind, ist nachvollziehbar.
Glukokortikoide (Prednison, Prednisolon)			
<p>a. Angabe des pU b: Die Angaben beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. c: Die Angaben beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. d: Die Bewertung von Mycophenolat-Mofetil / Mycophenolsäure erfolgt nur unter Vorbehalt, da in Anlage VI (Off-Label-Use) für Kinder und Jugendliche keine expliziten Angaben zur Dosierung vorliegen [3].</p> <p>ds-DNA: Autoantikörper mit Spezifität für Doppelstrang-DNA (Desoxyribonukleinsäure); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SLE: systemischer Lupus erythematoses</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Behandlung mit Benlysta soll von einem entsprechend qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung des SLE eingeleitet und überwacht werden. Die Benlysta-Infusionen müssen von qualifiziertem medizinischen Fachpersonal verabreicht werden, das speziell in der Verabreichung von Infusionstherapien geschult ist.

Bei der Verabreichung von Benlysta kann es zu schweren oder lebensbedrohlichen Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen kommen. Daher muss Benlysta in einer Einrichtung verabreicht werden, in der die notwendigen Voraussetzungen für die sofortige Behandlung derartiger Reaktionen gegeben sind. Patienten sollen zumindest nach den ersten beiden Infusionen für einen längeren Zeitraum (für einige Stunden) unter klinischer Aufsicht bleiben, da die Möglichkeit einer spät einsetzenden Reaktion zu berücksichtigen ist.

Rekonstitution und Verdünnung müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Die Informationen zu Dosierungsschema und Behandlungsdauer können Abschnitt 4.2 der Fachinformation entnommen werden.

Bei versehentlicher Überdosierung muss der Patient sorgfältig überwacht und eine geeignete supportive Behandlung verabreicht werden.

Hinweise zu Interaktionen mit anderen Arzneimitteln können Abschnitt 4.4 und 4.5 der Fachinformation entnommen werden.

Im Anhang II B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH des EPAR für Belimumab ist beschrieben, dass Belimumab der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.

Für Belimumab existiert kein Anhang IV des EPAR.

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe Abschnitt VI.3.2 Summary Table of important risks des EU-Risk-Management-Plans) umfassen die Aufnahme von Informationen in verschiedene Abschnitte in den Produktinformationstexten, um Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten adäquat zu informieren.

Als zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung in Bezug auf psychiatrische Erkrankungen wurde im März 2019 eine Direct Healthcare Provider Communication (Rote-Hand-Brief) versandt.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 17.10.2019 [Zugriff: 21.01.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-569/AM-RL-VI-Off-label-2019-10-17.pdf>.
4. GlaxoSmithKline. Fachinformation Benlysta 120 mg/400 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats [online]. 10.2019 [Zugriff: 30.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013177>.
5. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(6): 736-745.
6. Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther* 2015; 17(1): 183-183.
7. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42(12): 2682-2688.
8. Van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(8): 1343-1349.
9. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis [online]. 26.02.2015 [Zugriff: 22.11.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-systemic-lupus-erythematosus-lupus_en.pdf.
10. Food and Drug Administration. Guidance for industry: systemic lupus erythematosus; developing medical products for treatment [online]. 06.2010 [Zugriff: 21.01.2020]. URL: <https://www.fda.gov/media/71150/download>.

11. GlaxoSmithKline. Pediatric lupus trial of belimumab plus background standard therapy (PLUTO): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.09.2018 [Zugriff: 05.12.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01649765>.
12. GlaxoSmithKline. Pediatric lupus trial of belimumab plus background standard therapy (PLUTO): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.09.2018 [Zugriff: 05.12.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649765>.
13. Bundesversicherungsamt. GKV-Ausgabenprofil 2017 [online]. 07.11.2018 [Zugriff: 16.01.2019]. URL: <https://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen.html>.
14. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. [Zugriff: 13.03.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
15. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. [Zugriff: 30.01.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf.
16. Brinks R, Fischer-Betz R, Sander O, Richter JG, Chehab G, Schneider M. Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Lupus* 2014; 23(13): 1407-1411.
17. GlaxoSmithKline. Auswertung Kinderkerndokumentation: systemischer Lupus erythematosus (SLE). 2018.
18. GlaxoSmithKline. Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlicher 2018. 2018.
19. Mosca M, Bombardieri SJ. Assessing remission in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(6): S99.
20. Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie. Kerndokumentation 2017; SLE: Arztbogen für rheumakranke Kinder und Jugendliche [online]. [Zugriff: 17.01.2020]. URL: https://www.gkjr.de/fileadmin/user_upload/Dokumente/Projekte/KinderKD/erhebungsunterlagen/2017/arztbogen_k2017_sle.pdf.
21. Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie. Hintergrundinformationen / Kontakt: Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlicher [online]. 07.12.2016 [Zugriff: 06.01.2020]. URL: <https://www.gkjr.de/forschungsprojekte/kerndokumentation/hintergrundinformationen-kontakt/?L=938>.
22. Neuraxpharm. Fachinformation Azathioprin neuraxpharm [online]. 01.2017 [Zugriff: 09.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021664>.

23. Heumann. Azathioprin Heumann 25 mg / 75 mg / 100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2019 [Zugriff: 16.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
24. Hexal. Fachinformation Prednison HEXAL 5 mg, Tbl. [online]. 08.2017 [Zugriff: 09.10.2019]. URL: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Prednison-HEXAL-5-mg-Tbl_359511/fachinformation.
25. Merck. Fachinformation Decortin H Tabletten [online]. 09.2017 [Zugriff: 13.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000525>.
26. Aristo Pharma. Fachinformation Hydroxychloroquin Aristo 200 mg Filmtabletten [online]. 01.2017 [Zugriff: 09.10.2019]. URL: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Hydroxychloroquin-Aristo-200-mg-Filmtabletten_1030233/fachinformation.
27. AbZ-Pharma. Fachinformation Ibuprofen AbZ 200 mg Filmtabletten [online]. 12.2017 [Zugriff: 09.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000537>.
28. AbZ-Pharma. Ibuprofen AbZ 40 mg/ml Sirup: Fachinformation [online]. 10.2019 [Zugriff: 22.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
29. AbZ-Pharma. Ibuprofen AbZ 400 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2019 [Zugriff: 16.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
30. Novartis Pharma. Fachinformation Voltaren Zäpfchen [online]. 09.2019 [Zugriff: 09.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002173>.
31. GlaxoSmithKline. Fachinformation Voltaren Dolo 12,5 mg. 2017.
32. 1 A Pharma. Fachinformation Diclo 25 1 A Pharma magensaftresistente Tbl. [online]. 01.2019 [Zugriff: 09.10.2019]. URL: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Diclo-25-1-A-Pharma-magensaftresistente-Tbl_123064/fachinformation.
33. Stolzenberg H, Kahl H, Bergmann KE. Körpermaße bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2007; 50(5-6): 659-669.
34. Roche. CellCept 500 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2019 [Zugriff: 16.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
35. Roche. CellCept 250 mg Kapseln: Fachinformation [online]. 09.2019 [Zugriff: 16.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
36. Roche. CellCept orale Suspension: Fachinformation [online]. 09.2019 [Zugriff: 16.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
37. Novartis Pharma. Fachinformation Myfortic 180 mg/ - 360 mg Tabletten [online]. 08.2018 [Zugriff: 13.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008338>.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Detert, Jacqueline	ja	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Borki Winkler- Rohlfing, Lupus Erythematoses SHG e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?