

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Belimumab (Benlysta[®])

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK)

Modul 4 A

SLE

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: <<27.01.2012>>

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	20
Abkürzungsverzeichnis	26
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	29
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	30
4.2 Methodik.....	39
4.2.1 Fragestellung.....	39
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	40
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	42
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	42
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	42
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	43
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	46
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	46
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	46
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	61
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	63
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	64
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	66
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	68
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	68
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	74
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	74
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	78
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	86
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	88
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	89
4.3.1.3.1.1 SRI (SLE Responder Index) – RCT – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	89
4.3.1.3.1.2 SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA) – RCT – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	100

4.3.1.3.1.3	SRI im Zeitverlauf – RCT – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	108
4.3.1.3.1.4	Schübe nach SFI (SLE Flare Index) – RCT – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	112
4.3.1.3.1.5	Schübe nach BILAG – RCT – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	123
4.3.1.3.1.6	Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI) – RCT – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	129
4.3.1.3.1.7	PGA im Zeitverlauf – RCT – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	134
4.3.1.3.1.8	BILAG im Zeitverlauf – RCT – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	138
4.3.1.3.1.9	Veränderung der Prednisolon-Dosis – RCT - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	142
4.3.1.3.1.10	Lebensqualität (SF-36: MCS und PCS) – RCT (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)	151
4.3.1.3.1.11	Lebensqualität (SF-36): Subskalen des SF-36 – RCT - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	158
4.3.1.3.1.12	Lebensqualität (EQ-5D Summenscore) – RCT (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)	176
4.3.1.3.1.13	Lebensqualität (EQ-5D): Subskalen des EQ-5D – RCT (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)	181
4.3.1.3.1.14	„Fatigue (FACIT)“ – RCT (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE).....	197
4.3.1.3.1.15	„Unerwünschte Ereignisse“ – RCT (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)	202
4.3.1.3.1.16	„Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ – RCT - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	206
4.3.1.3.1.17	„Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ – RCT - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	211
4.3.1.3.1.18	„Todesfälle“ – RCT - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	215
4.3.1.3.1.19	„Infektionen“ – RCT - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	219
4.3.1.3.1.20	„Schwerwiegende Infektionen“ – RCT - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	223
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	228
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	229
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	235
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	235
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	235
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	235
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	235
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	236
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	238
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	239

4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	239
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	239
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	240
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	240
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	241
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	241
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	242
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	242
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	242
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	242
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	243
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	243
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	244
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	244
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	245
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	246
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	247
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	248
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	248
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	248
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	248
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	248
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	250
4.7	Referenzliste.....	250
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		257
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		258
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund		259
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien		260
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....		261
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....		263
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten für „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“		298
Anhang 4-G1: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten für die Gesamtstudienpopulationen		321
Anhang 4-G2: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten für die „Sensitivitäts-Subpopulation mit Zusatznutzen: aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“		344
Anhang 4-H: Darstellung der Studienergebnisse für die Phase III Studien HGS1006-C1056 und HGS1006-C1057 (mITT Population).....		367

H.4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	367
H.4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	367
H.4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	374
H.4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	375
H.4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT (mITT-Population)	377
H.4.3.1.3.1.1 SRI (SLE Responder Index) – RCT (mITT-Population).....	377
H.4.3.1.3.1.2 SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA) – RCT (mITT-Population).....	386
H.4.3.1.3.1.3 SRI im Zeitverlauf – RCT (mITT-Population).....	391
H.4.3.1.3.1.4 Schübe nach SFI (SLE Flare Index) – RCT (mITT-Population).	396
H.4.3.1.3.1.5 Schübe nach BILAG – RCT (mITT-Population)	402
H.4.3.1.3.1.6 Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI) – RCT (mITT-Population).....	406
H.4.3.1.3.1.7 PGA im Zeitverlauf – RCT (mITT-Population).....	411
H.4.3.1.3.1.8 BILAG im Zeitverlauf – RCT (mITT-Population).....	417
H.4.3.1.3.1.9 Veränderung der Prednisolon-Dosis – RCT (mITT-Population)	421
H.4.3.1.3.1.10 Lebensqualität (SF-36) – RCT (mITT-Population).....	428
H.4.3.1.3.1.11 Lebensqualität (SF-36): Subskalen des SF-36 – RCT (mITT- Population).....	434
H.4.3.1.3.1.12 Lebensqualität (EQ-5D) – RCT (mITT-Population)	445
H.4.3.1.3.1.13 Lebensqualität (EQ-5D): Subskalen des EQ-5D – RCT (mITT-Population).....	448
H.4.3.1.3.1.14 „Fatigue (FACIT)“ – RCT (mITT-Population)	459
H.4.3.1.3.1.15 „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT (mITT-Population)	464
H.4.3.1.3.1.16 „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ – RCT (mITT- Population).....	468
H.4.3.1.3.1.17 „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ – RCT (mITT-Population)	473
H.4.3.1.3.1.18 „Todesfälle“ – RCT (mITT-Population)	477
H.4.3.1.3.1.19 „Infektionen“ – RCT (mITT-Population).....	480
H.4.3.1.3.1.20 „Schwerwiegende Infektionen“ – RCT (mITT-Population)	484
H.4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	488
H.4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	488
Anhang 4-I: Darstellung der Studienergebnisse für die Phase III Studien HGS1006- C1056 und HGS1006-C1057 („Sensitivitäts-Subpopulation zur Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	489
I.4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	490
I.4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	490
I.4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	500
I.4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	501
I.4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	503
I.4.3.1.3.1.1 SRI (SLE Responder Index) – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	503

I.4.3.1.3.1.2 SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA) – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	511
I.4.3.1.3.1.3 SRI im Zeitverlauf – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	522
I.4.3.1.3.1.4 Schübe nach SFI (SLE Flare Index) – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	526
I.4.3.1.3.1.5 Schübe nach BILAG – RCT	537
I.4.3.1.3.1.6 Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI) – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	544
I.4.3.1.3.1.7 PGA im Zeitverlauf – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	549
I.4.3.1.3.1.8 BILAG im Zeitverlauf – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	555
I.4.3.1.3.1.9 Veränderung der Prednisolon-Dosis – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	559
I.4.3.1.3.1.10 Lebensqualität (SF-36) – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	570
I.4.3.1.3.1.11 Lebensqualität (SF-36): Subskalen des SF-36 – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	577
I.4.3.1.3.1.12 Lebensqualität (EQ-5D) – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	597
I.4.3.1.3.1.13 Lebensqualität (EQ-5D): Subskalen des EQ-5D – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	603
I.4.3.1.3.1.14 „Fatigue (FACIT)“ – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	620
I.4.3.1.3.1.15 „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	626
I.4.3.1.3.1.16 „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	633
I.4.3.1.3.1.17 „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	639
I.4.3.1.3.1.18 „Todesfälle“ – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	644
I.4.3.1.3.1.19 „Infektionen“ – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	648
I.4.3.1.3.1.20 „Schwerwiegende Infektionen“ – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	654
I.4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	660
I.4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	660

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht aller berücksichtigten Studien	31
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien	31
Tabelle 4-3: Zusammenfassende numerische Ergebnisse für den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) - Ergebnisse der Meta-Analysen, Angaben jeweils Belimumab versus Placebo*	32
Tabelle 4-4: Übersicht zur Beleglage des Nutzens und (gleichzeitig) des Zusatznutzens (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE).....	36
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien	40
Tabelle 4-6: SELENA SLEDAI Krankheits-Bewertungs-Skala (Disease Assessment Scale) - adaptiert nach Bombardier (¹¹ Bombardier et al. 1992); Übersetzung auf Wunsch des G-BA durch GSK; in den BLISS-Studien wurde die englische Original-Version eingesetzt.....	51
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Indikation SLE	69
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie und Krankheitslast zu Studienbeginn) – RCT (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE).....	84
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (Einsatz von Basismedikation) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Behandlungsgruppen: Placebo und die zugelassene Dosierung Belimumab 10 mg/kg KG] – RCT (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)	85
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE).....	86
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)	88
Tabelle 4-17: Operationalisierung von „SRI (SLE Responder Index)“ – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	91
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SRI (SLE Responder Index)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	92

Tabelle 4-19: Ergebnisse für „SRI (SLE Responder Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)	93
Tabelle 4-20: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den modifizierten SRI (SLE Responder Index) aus den gepoolten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss der Komponenten zur Veränderung des anti-dsDNA-Spiegels und der Veränderung des Komplements aus dem SELENA-SLEDAI – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	94
Tabelle 4-21: Ergebnisse für „SRI (SLE Responder Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Variation der SELENA-SLEDAI cut-off-Werte – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	95
Tabelle 4-22: Ergebnisse für „SRI (SLE Responder Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Keine Anwendung der Regel „Unerlaubte Begleitmedikation im Studienverlauf = Non-Response“ für jedwede Klasse an Begleitmedikation – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	97
Tabelle 4-23: Operationalisierung von „SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA)“ – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	100
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	101
Tabelle 4-25: Ergebnisse für „SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)	103
Tabelle 4-26: Operationalisierung von „SRI im Zeitverlauf“	108
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SRI im Zeitverlauf“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	109
Tabelle 4-28: Ergebnisse für „SRI im Zeitverlauf“ (Subgruppe: aktiver SLE) – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	111
Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Schübe nach SFI (SLE Flare Index)“ – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	113
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schübe nach SFI (SLE Flare Index)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	114
Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Schübe nach SFI (SLE Flare Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (– Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)	115
Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Schübe nach BILAG“ – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	123
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schübe nach BILAG“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	124
Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Schübe nach BILAG“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE).....	125
Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)“ – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	130

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	131
Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)	132
Tabelle 4-38: Operationalisierung von „PGA im Zeitverlauf“ – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	134
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „PGA im Zeitverlauf“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	135
Tabelle 4-40: Ergebnisse für „PGA (Gesamtbeurteilung des Arztes) im Zeitverlauf“ (– Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)	136
Tabelle 4-41: Operationalisierung von „BILAG im Zeitverlauf“ – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	138
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „BILAG im Zeitverlauf“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	138
Tabelle 4-43: Ergebnisse für „BILAG im Zeitverlauf“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)	140
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Veränderung der Prednisolon-Dosis“ - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	142
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Prednisolon-Dosis“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	143
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Veränderung der Prednisolon-Dosis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)	144
Tabelle 4-47: Operationalisierung von „Lebensqualität (SF-36: MCS und PCS)“	152
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (SF-36: MCS und PCS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)	153
Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Lebensqualität (SF-36: MCS und PCS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)	154
Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Lebensqualität (SF-36): Subskalen des SF-36“ - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	159
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (SF-36): Subskalen des SF-36“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	160
Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Lebensqualität (SF-36): Subskalen des SF-36“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE).....	161
Tabelle 4-53: Operationalisierung von „Lebensqualität (EQ-5D Summenscore)“ - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	176

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (EQ-5D Summenscore)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE).....	177
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Lebensqualität (EQ-5D Summenscore)“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE).....	178
Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Lebensqualität (EQ-5D): Subskalen des EQ-5D“ - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	181
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (EQ-5D) : Subskalen des EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE).....	183
Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Lebensqualität (EQ-5D) : Subskalen des EQ-5D“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE).....	184
Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Lebensqualität (EQ-5D) : visuelle Analogskala des EQ-5D“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE).....	188
Tabelle 4-60: Operationalisierung von „Fatigue (FACIT)“ – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	197
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Fatigue (FACIT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE).....	198
Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Fatigue (FACIT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE).....	199
Tabelle 4-63: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE).....	202
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) ...	203
Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)	204
Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	207
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	208
Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	209
Tabelle 4-69: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	211
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE).....	212
Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	213

Tabelle 4-72: Operationalisierung von „Todesfälle“ - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	215
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)	215
Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	217
Tabelle 4-75: Operationalisierung von „Infektionen“ - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	219
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Infektionen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	220
Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Infektionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	221
Tabelle 4-78: Operationalisierung von „Schwerwiegende Infektionen“ - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	224
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende Infektionen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE....	225
Tabelle 4-80: Ergebnisse für „Schwerwiegende Infektionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	226
Tabelle 4-81: Zusammenfassende numerische Ergebnisse für den medizinischen Nutzen und (gleichzeitig) den medizinischen Zusatznutzen (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) – Ergebnisse der Meta-Analysen – jeweils Belimumab versus Plazebo	229
Tabelle 4-82: Übersicht zur Beleglage des Nutzens und (gleichzeitig) des Zusatznutzens (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE).....	232
Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	236
Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	236
Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	237
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	237
Tabelle 4-87: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	238
Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	240
Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	240
Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	241
Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	242
Tabelle 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	246

Tabelle 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	247
Tabelle 4-94: Übersicht aller berücksichtigten Studien	250
Tabelle 4-95 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel	260
Tabelle 4-96 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	261
Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Phase III-Studie HGS1006-C1057 (NCT00424476).....	263
Tabelle 4-98 (Anhang): Flowchart der Phase III-Studie HGS1006-C1057 (NCT00424476)	280
Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Phase III-Studie HGS1006-C1056 (NCT00410384).....	280
Tabelle 4-100 (Anhang): Flowchart der Phase III-Studie HGS1006-C1056 (NCT00410384)	297
Tabelle 4-101: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen.....	299
Tabelle 4-102: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen.....	310
Tabelle 4-103: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen.....	322
Tabelle 4-104: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen.....	333
Tabelle 4-105: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen.....	345
Tabelle 4-106: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen.....	356
Tabelle 4-107: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	368
Tabelle 4-108: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	370
Tabelle 4-109: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie und Krankheitslast zu Studienbeginn) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [mITT Population]	371
Tabelle 4-110: Charakterisierung der Studienpopulationen (Einsatz von Basismedikation) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Behandlungsgruppen: Plazebo und die zugelassene Dosierung Belimumab 10 mg/kg KG; mITT Population]	372
Tabelle 4-111: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT Population)	374
Tabelle 4-112: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT Population).....	375
Tabelle 4-113: Operationalisierung von „SRI (SLE Responder Index)“ (mITT-Population)	377
Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SRI (SLE Responder Index)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population).....	379
Tabelle 4-115: Ergebnisse für „SRI (SLE Responder Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT Population.....	380

Tabelle 4-116: Ergebnisse für „SRI (SLE Responder Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Interaktionstest „Behandlung × Studie“ bei Variation der SELENA-SLEDAI cut-off-Werte	381
Tabelle 4-117: Ergebnisse für „SRI (SLE Responder Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Variation der SELENA-SLEDAI cut-off-Werte	382
Tabelle 4-118: Ergebnisse für „SRI (SLE Responder Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Keine Anwendung der Regel „Unerlaubte Begleitmedikation im Studienverlauf = Non-Response“ für jedwede Klasse an Begleitmedikation – mITT Population.....	383
Tabelle 4-119: Operationalisierung von „SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA)“ (mITT-Population).....	386
Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)	387
Tabelle 4-121: Ergebnisse für „SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT Population	388
Tabelle 4-122: Operationalisierung von „SRI im Zeitverlauf“ (mITT-Population)	391
Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SRI im Zeitverlauf“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population).....	392
Tabelle 4-124: Ergebnisse für „SRI im Zeitverlauf“ (mITT-Population).....	392
Tabelle 4-125: Operationalisierung von „Schübe nach SFI (SLE Flare Index)“ (mITT-Population)	396
Tabelle 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schübe nach SFI (SLE Flare Index)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)	397
Tabelle 4-127: Ergebnisse für „Schübe nach SFI (SLE Flare Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT Population.....	398
Tabelle 4-128: Operationalisierung von „Schübe nach BILAG“ (mITT-Population).....	402
Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schübe nach BILAG“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population).....	403
Tabelle 4-130: Ergebnisse für „Schübe nach BILAG“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT Population	404
Tabelle 4-131: Operationalisierung von „Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)“ (mITT-Population).....	406
Tabelle 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)	407
Tabelle 4-133: Ergebnisse für „Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT Population	408
Tabelle 4-134: Operationalisierung von „PGA im Zeitverlauf“ (mITT-Population)	411
Tabelle 4-135: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „PGA im Zeitverlauf“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population).....	413

Tabelle 4-136: Ergebnisse für „PGA (Gesamtbeurteilung des Arztes) im Zeitverlauf“ - mITT Population	414
Tabelle 4-137: Operationalisierung von „BILAG im Zeitverlauf“ (mITT-Population)	417
Tabelle 4-138: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „BILAG im Zeitverlauf“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population).....	417
Tabelle 4-139: Ergebnisse für „BILAG im Zeitverlauf“ – mITT Population.....	418
Tabelle 4-140: Operationalisierung von „Veränderung der Prednisolon-Dosis“ (mITT-Population)	421
Tabelle 4-141: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Prednisolon-Dosis“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population).....	421
Tabelle 4-142: Ergebnisse für „Veränderung der Prednisolon-Dosis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT Population.....	423
Tabelle 4-143: Operationalisierung von „Lebensqualität (SF-36)“ (mITT-Population)	428
Tabelle 4-144: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (SF-36)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population).....	428
Tabelle 4-145: Ergebnisse für „Lebensqualität (SF-36)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT Population.....	429
Tabelle 4-146: Operationalisierung von „Lebensqualität (SF-36): Subskalen des SF-36“ (mITT-Population)	434
Tabelle 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (SF-36): Subskalen des SF-36“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population) ..	435
Tabelle 4-148: Ergebnisse für „Lebensqualität (SF-36): Subskalen des SF-36“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT Population).....	436
Tabelle 4-149: Operationalisierung von „Lebensqualität (EQ-5D)“ (mITT-Population).....	445
Tabelle 4-150: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (EQ-5D)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population).....	445
Tabelle 4-151: Ergebnisse für „Lebensqualität (EQ-5D)“ – mITT Population	447
Tabelle 4-152: Operationalisierung von „Lebensqualität (EQ-5D): Subskalen des EQ-5D“ (mITT-Population)	448
Tabelle 4-153: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (EQ-5D) : Subskalen des EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population).	450
Tabelle 4-154: Ergebnisse für „Lebensqualität (EQ-5D) : Subskalen des EQ-5D“ (mITT Population)	451
Tabelle 4-155: Ergebnisse für „Lebensqualität (EQ-5D) : visuelle Analogskala des EQ-5D“ (mITT-Population).....	456
Tabelle 4-156: Operationalisierung von „Fatigue (FACIT)“ (mITT-Population)	459
Tabelle 4-157: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Fatigue (FACIT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population).....	459
Tabelle 4-158: Ergebnisse für „Fatigue (FACIT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT Population	461

Tabelle 4-159: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ (mITT-Population)....	464
Tabelle 4-160: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population).....	465
Tabelle 4-161: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population).....	466
Tabelle 4-162: Operationalisierung von „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ (mITT-Population)	468
Tabelle 4-163: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)	469
Tabelle 4-164: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population).....	471
Tabelle 4-165: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ (mITT-Population).....	473
Tabelle 4-166: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population).....	473
Tabelle 4-167: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)	474
Tabelle 4-168: Operationalisierung von „Todesfälle“ (mITT-Population).....	477
Tabelle 4-169: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population).....	477
Tabelle 4-170: Ergebnisse für „Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	478
Tabelle 4-171: Operationalisierung von „Infektionen“ (mITT-Population)	480
Tabelle 4-172: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Infektionen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population).....	480
Tabelle 4-173: Ergebnisse für „Infektionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population).....	481
Tabelle 4-174: Operationalisierung von „Schwerwiegende Infektionen“ (mITT-Population)	484
Tabelle 4-175: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende Infektionen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population).....	485
Tabelle 4-176: Ergebnisse für „Schwerwiegende Infektionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population).....	485
Tabelle 4-177: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	491
Tabelle 4-178: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	497

Tabelle 4-179: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie und Krankheitslast zu Studienbeginn) – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	498
Tabelle 4-180: Charakterisierung der Studienpopulationen (Einsatz von Basismedikation) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Behandlungsgruppen: Plazebo und die zugelassene Dosierung Belimumab 10 mg/kg KG] – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	499
Tabelle 4-181: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	500
Tabelle 4-182: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	501
Tabelle 4-183: Operationalisierung von „SRI (SLE Responder Index)“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	504
Tabelle 4-184: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SRI (SLE Responder Index)“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	506
Tabelle 4-185: Ergebnisse für „SRI (SLE Responder Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	507
Tabelle 4-186: Ergebnisse für „SRI (SLE Responder Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Keine Anwendung der Regel „Unerlaubte Begleitmedikation im Studienverlauf = Non-Response“ für jedwede Klasse an Begleitmedikation – Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“	507
Tabelle 4-187: Operationalisierung von „SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA)“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	511
Tabelle 4-188: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	513
Tabelle 4-189: Ergebnisse für „SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	514
Tabelle 4-190: Operationalisierung von „SRI im Zeitverlauf“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	522
Tabelle 4-191: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SRI im Zeitverlauf“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	522
Tabelle 4-192: Ergebnisse für „SRI im Zeitverlauf“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	523
Tabelle 4-193: Operationalisierung von „Schübe nach SFI (SLE Flare Index)“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	526

Tabelle 4-194: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schübe nach SFI (SLE Flare Index)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	528
Tabelle 4-195: Ergebnisse für „Schübe nach SFI (SLE Flare Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	529
Tabelle 4-196: Operationalisierung von „Schübe nach BILAG“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	537
Tabelle 4-197: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schübe nach BILAG“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	538
Tabelle 4-198: Ergebnisse für „Schübe nach BILAG“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	539
Tabelle 4-199: Operationalisierung von „Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	544
Tabelle 4-200: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	545
Tabelle 4-201: Ergebnisse für „Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	547
Tabelle 4-202: Operationalisierung von „PGA im Zeitverlauf“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	549
Tabelle 4-203: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „PGA im Zeitverlauf“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	550
Tabelle 4-204: Ergebnisse für „PGA (Gesamtbeurteilung des Arztes) im Zeitverlauf“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	551
Tabelle 4-205: Operationalisierung von „BILAG im Zeitverlauf“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	555
Tabelle 4-206: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „BILAG im Zeitverlauf“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	555
Tabelle 4-207: Ergebnisse für „BILAG im Zeitverlauf“ Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“	557
Tabelle 4-208: Operationalisierung von „Veränderung der Prednisolon-Dosis“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	559
Tabelle 4-209: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Prednisolon-Dosis“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	560

Tabelle 4-210: Ergebnisse für „Veränderung der Prednisolon-Dosis“ (Anteil der Patienten mit Erhöhungen/Reduktionen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	562
Tabelle 4-211: Operationalisierung von „Lebensqualität (SF-36)“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	570
Tabelle 4-212: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (SF-36)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	570
Tabelle 4-213: Ergebnisse für „Lebensqualität (SF-36)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	572
Tabelle 4-214: Operationalisierung von „Lebensqualität (SF-36): Subskalen des SF-36“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	577
Tabelle 4-215: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (SF-36): Subskalen des SF-36“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	578
Tabelle 4-216: Ergebnisse für „Lebensqualität (SF-36): Subskalen des SF-36“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	580
Tabelle 4-217: Operationalisierung von „Lebensqualität (EQ-5D)“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	597
Tabelle 4-218: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (EQ-5D)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	598
Tabelle 4-219: Ergebnisse für „Lebensqualität (EQ-5D)“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	599
Tabelle 4-220: Operationalisierung von „Lebensqualität (EQ-5D): Subskalen des EQ-5D“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	603
Tabelle 4-221: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (EQ-5D) : Subskalen des EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	605
Tabelle 4-222: Ergebnisse für „Lebensqualität (EQ-5D) : Subskalen des EQ-5D“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	606
Tabelle 4-223: Ergebnisse für „Lebensqualität (EQ-5D) : visuelle Analogskala des EQ-5D“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	610
Tabelle 4-224: Operationalisierung von „Fatigue (FACIT)“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	620
Tabelle 4-225: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Fatigue (FACIT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	620
Tabelle 4-226: Ergebnisse für „Fatigue (FACIT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	623

Tabelle 4-227: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	626
Tabelle 4-228: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	627
Tabelle 4-229: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	629
Tabelle 4-230: Operationalisierung von „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	633
Tabelle 4-231: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	634
Tabelle 4-232: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	636
Tabelle 4-233: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	639
Tabelle 4-234: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	639
Tabelle 4-235: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	641
Tabelle 4-236: Operationalisierung von „Todesfälle“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	644
Tabelle 4-237: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	644
Tabelle 4-238: Ergebnisse für „Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	646
Tabelle 4-239: Operationalisierung von „Infektionen“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	648
Tabelle 4-240: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Infektionen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	648
Tabelle 4-241: Ergebnisse für „Infektionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	650
Tabelle 4-242: Operationalisierung von „Schwerwiegende Infektionen“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	654

Tabelle 4-243: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende Infektionen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	655
Tabelle 4-244: Ergebnisse für „Schwerwiegende Infektionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	656

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: BILAG adaptiert nach Hay und Isenberg (³⁰ Hay et al. 1993; ³¹ Isenberg, Gordon 2000); Übersetzung auf Wunsch des G-BA durch GSK; in den BLISS-Studien wurde die englische Original-Version eingesetzt.....	55
Abbildung 4-2: Globale Krankheits-Bewertung des Arztes (Physician's Global Disease Assessment (PGA)) adaptiert nach Petri (²² Petri et al. 1999); Übersetzung auf Wunsch des G-BA durch GSK; in den BLISS-Studien wurde die englische Original-Version eingesetzt.....	58
Abbildung 4-3: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SRI (SLE Responder Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE).....	99
Abbildung 4-4: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SELENA-SLEDAI (Abnahme um ≥ 4 Punkte zur Woche 52)“.....	105
Abbildung 4-5: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „BILAG (keine neuen 1A oder 2B-Bewertungen zur Woche 52)“.....	106
Abbildung 4-6: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „PGA (keine Verschlechterung zur Woche 52)“.....	107
Abbildung 4-7: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Schub (Woche 0-52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	118
Abbildung 4-8: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten schweren Schub (Woche 0-52)“.....	119
Abbildung 4-9: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl Schübe pro Patientenzahl (Woche 0-52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	120
Abbildung 4-10: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl schwere Schübe pro Patientenzahl (Woche 0-52)“.....	121
Abbildung 4-11: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten BILAG Schub (Woche 0-52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	127
Abbildung 4-12: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „BILAG-Schübe pro Patientenzahl (Woche 0-52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	128
Abbildung 4-13: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „PGA (Gesamtbeurteilung des Arztes) im Zeitverlauf (hier: Woche 52 versus Baseline)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE...	137
Abbildung 4-14: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Prednisolon-Reduktion um $\geq 25\%$ vom Ausgangswert auf $\leq 7,5$ mg/Tag im Zeitraum Woche 40-52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	147

Abbildung 4-15: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Prednisolon-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag zu Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	148
Abbildung 4-16: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Prednisolon-Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag zu Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	149
Abbildung 4-17: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung der Lebensqualität (SF-36, PCS) zur Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	156
Abbildung 4-18: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung der Lebensqualität (SF-36, MCS) zur Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	157
Abbildung 4-19: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	166
Abbildung 4-20: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Körperliche Rollenfunktion (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	167
Abbildung 4-21: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Körperliche Schmerzen (Woche 52)	168
Abbildung 4-22: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Allgemeine Gesundheit (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	169
Abbildung 4-23: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Vitalität (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	170
Abbildung 4-24: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	171
Abbildung 4-25: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Emotionale Rollenfunktion (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	172
Abbildung 4-26: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Psychisches Wohlbefinden (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	173
Abbildung 4-27: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Lebensqualität (EQ-5D Summenscore) – Veränderung Woche 52 versus Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	180
Abbildung 4-28: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-5D: Beweglichkeit/Mobilität (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	190

Abbildung 4-29: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-5D: Für sich selbst sorgen (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	191
Abbildung 4-30: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-5D: Allgemeine Tätigkeiten (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	192
Abbildung 4-31: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-5D: Schmerzen/Körperliche Beschwerden (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	193
Abbildung 4-32: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-5D: Angst/Niedergeschlagenheit (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	194
Abbildung 4-33: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-5D: visuelle Analogskala (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	195
Abbildung 4-34: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Fatigue (FACIT) – Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	201
Abbildung 4-35: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE).....	205
Abbildung 4-36: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE	210
Abbildung 4-37: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	214
Abbildung 4-38: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	218
Abbildung 4-39: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Infektionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	222
Abbildung 4-40: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwerwiegenden Infektionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE.....	227
Abbildung 4-41: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SRI (SLE Responder Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	509
Abbildung 4-42: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SELENA-SLEDAI (Abnahme um ≥ 4 Punkte zur Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	518

Abbildung 4-43: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „BILAG (keine neuen 1A oder 2B-Bewertungen zur Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	519
Abbildung 4-44: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „PGA (keine Verschlechterung zur Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	520
Abbildung 4-45: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SFI: Zeit bis zum ersten Schub“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	532
Abbildung 4-46: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SFI: Zeit bis zum ersten schweren Schub“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	533
Abbildung 4-47: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SFI: Anzahl Schübe pro Patientenzahl“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	534
Abbildung 4-48: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SFI: Anzahl schwere Schübe pro Patientenzahl“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	535
Abbildung 4-49: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „BILAG: Zeit bis zum ersten schweren Schub“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	541
Abbildung 4-50: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „BILAG: Anzahl Schübe pro Patientenzahl“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	542
Abbildung 4-51: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „PGA im Zeitverlauf“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	553
Abbildung 4-52: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Prednisolon-Reduktion um $\geq 25\%$ vom Ausgangswert auf $\leq 7,5$ mg/Tag im Zeitraum Woche 40-52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	565
Abbildung 4-53: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Prednisolon-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag zu Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	566
Abbildung 4-54: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Prednisolon-Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag zu Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	567
Abbildung 4-55: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: PCS (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	574
Abbildung 4-56: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: MCS (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	575

Abbildung 4-57: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	586
Abbildung 4-58: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Körperliche Rollenfunktion (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	587
Abbildung 4-59: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Körperliche Schmerzen (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	588
Abbildung 4-60: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Allgemeine Gesundheit (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	589
Abbildung 4-61: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Vitalität (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	590
Abbildung 4-62: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	591
Abbildung 4-63: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Emotionale Rollenfunktion (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	592
Abbildung 4-64: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Psychisches Wohlbefinden (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	593
Abbildung 4-65: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-5D (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	601
Abbildung 4-66: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-5D: Beweglichkeit/Mobilität (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	612
Abbildung 4-67: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-5D: Für sich selbst sorgen (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	613
Abbildung 4-68: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-5D: Allgemeine Tätigkeiten (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	614
Abbildung 4-69: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-5D: Schmerzen/Körperliche Beschwerden (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	615
Abbildung 4-70: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-5D: Angst/Niedergeschlagenheit (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	616

Abbildung 4-71: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-5D: visuelle Analogskala (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	617
Abbildung 4-72: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Fatigue (FACIT) (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	624
Abbildung 4-73: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	630
Abbildung 4-74: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	637
Abbildung 4-75: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	642
Abbildung 4-76: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Infektionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	652
Abbildung 4-77: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwerwiegende Infektionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)	658

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
ANA	Antinukleäre Antikörper (Antikörper gegen Zellkernbestandteile)
ANCOVA	Analysis of Covariance
AUC	Area under the curve
Bel.	Belimumab
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics
BLyS	B-Lymphozyten-Stimulator-Protein
C	Celsius
CH50	Complement hemolytic 50% = funktioneller Globaltest zur hämolytischen Funktion des klassischen Komplement-Aktivierungsweges
cm	centimeter
C3	Komplementfaktor C3
C4	Komplementfaktor C4
CMV	Cytomegalie-Virus
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DAI	Disease Activity Index / Indices
DE	Deutschland
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
Dann	Desoxyribonukleinsäure
dsDNA	Doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure
ECLAM	European Consensus Lupus Activity Measure
eCRF	electronic Case Record Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EQ-5D	5 Dimensionen umfassender Fragebogen zur Lebensqualität (Euroquol)
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HMG CoA	3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-Co-Enzym A
hpf	high power field
Ig	Immunglobulin
i.m.	intramuskulär
inkl.	inklusive
ITT	Intention to treat
IU	International Unit

i.v.	intravenös
IVRS	Interaktives Voice- Response System
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS Mean	Least Squares Mean (Mittelwert-Berechnung nach der Methode der kleinsten Quadrate)
MCS	Mental component score
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
mg	Milligramm
mITT	modified Intention to treat
ml	milliliter
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	number
n.d.	not determined (nicht erhoben)
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
Pbo	Plazebo
PCS	Physical component score
PGA	Physician's Global Assessment (Gesamtbeurteilung des Arztes)
PL	Plazebo
PRO	Patient reported outcomes
RCT	Randomized Controlled Trial
RNA	Ribonukleinsäure
s.c.	subkutan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SELENA	Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment (Studie)
SF-36	Short Form-36
SFI	SELENA-SLEDAI SLE Flare Index
SGB	Sozialgesetzbuch
SLAM	Systemic Lupus Activity Measure
SLAM-R	Systemic Lupus Activity Measure – revised
SLE	Systemischer Lupus Erythematosus
SLEDAI	The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLEDAI-2k	The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – revised versions
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SRI	SLE Responder Index

Std	Stunde
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte Ereignisse
US	United States
VAS	Visual analogue scale (visuelle Analogskala)
Vs.	versus
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Es ist die Fragestellung des vorliegenden Dossiers, ob ein Zusatznutzen bzgl. patientenrelevanter therapeutischer Effekte von Belimumab (Benlysta®) als Zusatztherapeutikum zur Standardtherapie des aktiven, Autoantikörper-positiven Systemischen Lupus Erythematodes (SLE) bei erwachsenen Patienten, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „optimierte Standardtherapie“ besteht.

Patientenpopulation: Erwachsene Patienten mit aktivem Autoantikörper-positivem SLE mit persistierend hoher Krankheitsaktivität trotz bestehender Standardtherapie („Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“).

Diese Population entspricht der zugelassenen Indikation von Belimumab (Benlysta®). Ergänzend werden auch die Ergebnisse der mITT-Population (modified intention to treat; Anhang 4-H) sowie – aufgrund des Resultats der Beratung durch den GBA - der „Sensitivitäts-Subpopulation zur Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ (Anhang 4-I) dargestellt.

Intervention: Medikamentöse Zusatztherapie mit Belimumab zur Standardtherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem Autoantikörper-positivem SLE mit hoher Krankheitsaktivität. Vergleichstherapie: Placebo als Zusatztherapie zur bestehenden Standardtherapie.

Endpunkte: Die dargestellten Wirksamkeits-Endpunkte (z.B. SLE Responder Index (SRI), SELENA-SLEDAI Score, BILAG Score, Arztgesamteinschätzung (Physician's Global Assessment, PGA), SLE Flare Index (SFI), SF-36, EQ-5D, FACIT) sind etabliert, validiert und unmittelbar patientenrelevant. Der primäre Endpunkt SRI wurde darüber hinaus im Vorfeld der Phase III Zulassungsstudien mit Belimumab mit den Zulassungsbehörden (FDA und EMA) abgestimmt. Es handelt sich nicht um Surrogatparameter. Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden ebenfalls dargestellt.

Studientypen: Die vorliegende Untersuchung bezieht sich auf die beiden vorliegenden, hinsichtlich Design und Patientenpopulation sehr ähnlichen, multizentrischen, plazebokontrollierten, randomisierten und doppelblinden Phase III Zulassungsstudien von Belimumab.

Datenquellen

Tabelle 4-1: Übersicht aller berücksichtigten Studien

Studienbezeichnung	Studientyp	Phase	Identifikationsnummer in clinicaltrials.gov
HGS1006-1057 (BLISS-52)	randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert	Phase III	NCT00424476
HGS1006-C1056 (BLISS-76)	randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert	Phase III	NCT00410384

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Patienten ab 18 Jahre mit der klinischen Diagnose SLE gemäß der Kriterien des „American College of Rheumatology“, die zu Studienbeginn trotz Basistherapie eine hohe SLE-Krankheitsaktivität (definiert als SELENA SLEDAI-Score (SELENA=Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment; SLEDAI=Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) ≥ 6 und positive antinukleäre Antikörper (ANA, anti-dsDNA) aufwiesen.	Patienten mit schwerer aktiver Lupusnephritis, Patienten mit aktivem Lupus des Zentralnervensystems (ZNS) und Patienten mit kutanen Lupus-Formen.
Intervention	Medikamentöse Zusatztherapie (Belimumab 10 mg/kg KG, intravenöse Gabe) zusätzlich zur Basistherapie (=stabile SLE-Behandlung, bestehend aus - allein oder in Kombination - Kortikosteroiden, Antimalaria-Mitteln, NSAR und/oder Immunsuppressiva mit klaren Vorgaben zur klinischen Führung der Patienten und Änderung der bestehenden Begleittherapie im Studienverlauf [kontrolliert im Sinne einer Optimierung])	Frühere Biologika-Gabe, Cyclophosphamid i.v.- Gabe Keine „optimierte Standardtherapie“ (zweckmäßige Vergleichstherapie) im Verlauf der Studie aufgrund mangelnder Kontrolle der SLE-Begleitmedikation.
Vergleichstherapie	Basistherapie (im Sinne einer „optimierten Standardtherapie“) + Plazebo	andere Vergleichstherapien (allein oder in Kombination)
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte, die die Krankheitsaktivität, die Lebensqualität und die Verträglichkeit abbilden.	Studien, für die patientenrelevante Endpunkte nicht erhoben wurden.
Studientyp	Randomisiertes, kontrolliertes Design (RCT). Doppelblinde, plazebo- oder aktiv-kontrollierte, Parallelgruppen-Studie	nicht randomisierte Studien

Studiendauer	≥ 24 Wochen.	< 24 Wochen.
--------------	--------------	--------------

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

Die Analyse des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der durch den G-BA vorgegebenen Kriterien (siehe Checkliste im Anhang 4-G).

Es wurden Meta-Analysen der patientenrelevanten Endpunkte für die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ der beiden Phase III-Zulassungsstudien durchgeführt.

Die Robustheit der Analysen des primären Endpunkts wurde durch Sensitivitätsanalysen belegt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-3: Zusammenfassende numerische Ergebnisse für den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) - Ergebnisse der Meta-Analysen, Angaben jeweils Belimumab versus Placebo*

ENDPUNKTE	Ergebnisse der Meta-Analysen
SRI (SLE Responder Index)	OR: 2,70 (1,89 – 3,86) p<0,0001
SRI-Einzelkomponenten	
SELENA-SLEDAI (Abnahme ≥ 4)	OR: 2,58 (1,81 – 3,69) p<0,0001
BILAG (keine neuen 1A/2B)	OR: 1,84 (1,27 – 2,66) p=0,0012
PGA (keine Zunahme > 0,3)	OR: 1,89 (1,33 - 2,71) p=0,0004

SRI im Zeitverlauf	nicht zusätzlich untersucht, da für Woche 52 identisch mit der Meta-Analyse des primären Endpunkts SRI
Schübe (SLE Flare Index, SFI)	
SFI: Zeit bis zum ersten Schub	HR: 0,74 (0,61 - 0,89) p=0,0010
SFI: Zeit bis zum ersten schweren Schub	HR: 0,62 (0,44 - 0,86) p=0,0049
SFI: Schübe pro Patientenjahr	Inzidenz Ratio 0,68 (0,59 – 0,78) p<0,0001
SFI: schwere Schübe pro Patientenjahr	Inzidenz Ratio 0,58 (0,41– 0,81) p=0,0012
Schübe (BILAG)	
BILAG: Zeit bis zum ersten Schub (1A/2B)	HR: 0,57 (0,29 - 1,13) p=0,1083
BILAG: Schübe pro Patientenjahr	Inzidenz Ratio 0,55 (0,35 – 0,86) p=0,0096
Organbeteiligung	
Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)	Keine Meta-Analyse durchgeführt <u>Signifikantes Ansprechen unter Belimumab:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gefäßsystem • Mukokutanes System • Immunsystem • Muskuloskelettales System
PGA im Zeitverlauf (mittlere absolute Abnahme)	Meta-Analyse zur Woche 52: Hedges' g: -0,33 (-0,56 ; -0,10) p=0,0050
BILAG im Zeitverlauf [% Pat. ohne 1A/2B]	Keine Meta-Analyse durchgeführt. Ergebnis zur Woche 52 identisch mit der dargestellten Komponente des SRI - siehe oben „BILAG (keine neuen 1A/2B)“

Prednisolon Dosisveränderungen	
Reduktion um $\geq 25\%$ auf $\leq 7,5\text{mg/Tag}$ (Wo 40-52)	OR: 1,52 (0,65 – 3,55) p=0,3326
Reduktion auf $\leq 7,5\text{ mg/Tag}$	OR: 1,68 (0,86 – 3,28) p=0,1309
Erhöhung auf $> 7,5\text{ mg/Tag}$	OR: 0,59 (0,30 – 1,15) p=0,1213
Lebensqualität	
SF-36: Körperliche Gesundheit (PCS)	Hedges' g: 0,20 (0,01 - 0,38) p=0,0373
SF-36: Psychische Gesundheit (MCS)	Hedges' g: 0,11 (-0,05 - 0,27) p=0,1867
SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit	Hedges' g: 0,18 (0,02 - 0,35) p=0,0262
SF-36: Körperliche Rollenfunktion	Hedges' g: 0,06 (-0,11 - 0,22) p=0,5062
SF-36: Körperliche Schmerzen	Hedges' g: 0,24 (0,08 - 0,41) p=0,0031
SF-36: Allgemeine Gesundheit	Hedges' g: 0,12 (-0,04 - 0,29) p=0,1353
SF-36: Vitalität	Hedges' g: 0,23 (0,07 - 0,39) p=0,0057
SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit	Hedges' g: 0,16 (-0,002 - 0,32) p=0,0531
SF-36: Emotionale Rollenfunktion	Hedges' g: 0,08 (-0,09 - 0,25) p=0,3614
SF-36: Psychisches Wohlbefinden	Hedges' g: 0,09 (-0,08 - 0,25) p=0,2958
EQ-5D: Summenscore	Hedges' g: 0,15 (-0,12 - 0,41) p=0,2713
EQ-5D: Beweglichkeit/Mobilität	OR:

	1,39 (0,84 – 2,28) p=0,1981
EQ-5D: Für sich selbst sorgen	OR: 2,54 (1,27 – 5,10) p=0,0084
EQ-5D: Allgemeine Tätigkeiten	OR: 1,04 (0,46 – 2,33) p=0,9349
EQ-5D: Schmerzen/Körperliche Beschwerden	OR: 1,48 (0,96 – 2,27) p=0,0724
EQ-5D: Angst/Niedergeschlagenheit	OR: 1,49 (0,95 – 2,32) p=0,0799
EQ-5D: visuelle Analogskala	Hedges' g: 0,08 (-0,17 - 0,36) p=0,5586
Fatigue (FACIT)	Hedges' g: 0,23 (0,06 - 0,39) p=0,0059
Sicherheit/Verträglichkeit	
Unerwünschte Ereignisse	OR: 1,18 (0,63 – 2,22) p=0,6043
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	OR: 1,39 (0,89 – 2,05) p=0,9349
Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten	OR: 0,79 (0,42 – 1,51) p=0,4779
Todesfälle	OR: 2,18 (0,32 – 14,97) p=0,4285
Infektionen	OR: 1,21 (0,85 – 1,71) p=0,2887
Schwerwiegende Infektionen	OR: 0,71 (0,36 – 1,39) p=0,3123

*: Plazebo und Beimumab. Jeweils zusätzlich zur Basistherapie

Anmerkung: in Klammern ist (sofern nicht anders angegeben) jeweils das 95% Konfidenzintervall des Effektschätzers angegeben. Abkürzungen: OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio;

Tabelle 4-4: Übersicht zur Beleglage des Nutzens und (gleichzeitig) des Zusatznutzens (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

ENDPUNKTE	Beleglage zum Nutzen/Zusatznutzen von Belimumab
SRI (SLE Responder Index)	Nutzen/Zusatznutzen belegt
SRI-Einzelkomponenten	
SELENA-SLEDAI (Abnahme ≥ 4)	Nutzen/Zusatznutzen belegt
BILAG (keine neuen 1A/2B)	Nutzen/Zusatznutzen belegt
PGA (keine Zunahme $> 0,3$)	Nutzen/Zusatznutzen belegt
SRI im Zeitverlauf	Ergebnis zur Woche 52 identisch mit SRI
Schübe (SLE Flare Index, SFI)	
SFI: Zeit bis zum ersten Schub	Nutzen/Zusatznutzen belegt
SFI: Zeit bis zum ersten schweren Schub	Nutzen/Zusatznutzen belegt
SFI: Schübe pro Patientenjahr	Nutzen/Zusatznutzen belegt
SFI: schwere Schübe pro Patientenjahr	Nutzen/Zusatznutzen belegt
Schübe (BILAG)	
BILAG: Zeit bis zum ersten Schub (1A/2B)	Kein Nutzen/Zusatznutzen
BILAG: Schübe pro Patientenjahr	Nutzen/Zusatznutzen belegt
Organbeteiligung	
Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)	Hinweis auf Nutzen/Zusatznutzen
PGA im Zeitverlauf (mittlere absolute Abnahme)	Hinweis auf Nutzen/Zusatznutzen
BILAG im Zeitverlauf [% Pat. ohne 1A/2B]	Ergebnis zur Woche 52 identisch mit der Komponente des SRI - siehe oben „BILAG (keine neuen 1A/2B)“
Prednisolon Dosisveränderungen	
Reduktion um $\geq 25\%$ auf $\leq 7,5$ mg/Tag (Wo 40-52)	Kein Nutzen/Zusatznutzen
Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag	Kein Nutzen/Zusatznutzen
Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag	Kein Nutzen/Zusatznutzen Kein Schaden/Zusatzschaden

Lebensqualität	
SF-36: Körperliche Gesundheit (PCS)	Hinweis auf Nutzen/Zusatznutzen
SF-36: Psychische Gesundheit (MCS)	Kein Nutzen/Zusatznutzen
SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit	Hinweis auf Nutzen/Zusatznutzen
SF-36: Körperliche Rollenfunktion	Kein Nutzen/Zusatznutzen
SF-36: Körperliche Schmerzen	Hinweis auf Nutzen/Zusatznutzen
SF-36: Allgemeine Gesundheit	Kein Nutzen/Zusatznutzen
SF-36: Vitalität	Hinweis auf Nutzen/Zusatznutzen
SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit	Kein Nutzen/Zusatznutzen
SF-36: Emotionale Rollenfunktion	Kein Nutzen/Zusatznutzen
SF-36: Psychisches Wohlbefinden	Kein Nutzen/Zusatznutzen
EQ-5D: Summenscore	Kein Nutzen/Zusatznutzen
EQ-5D: Beweglichkeit/Mobilität	Kein Nutzen/Zusatznutzen
EQ-5D: Für sich selbst sorgen	Nutzen/Zusatznutzen belegt
EQ-5D: Allgemeine Tätigkeiten	Kein Nutzen/Zusatznutzen
EQ-5D: Schmerzen/Körperliche Beschwerden	Kein Nutzen/Zusatznutzen
EQ-5D: Angst/Niedergeschlagenheit	Kein Nutzen/Zusatznutzen
EQ-5D: visuelle Analogskala	Kein Nutzen/Zusatznutzen
Fatigue (FACIT)	Hinweis auf Nutzen/Zusatznutzen
Sicherheit/Verträglichkeit	
Unerwünschte Ereignisse	Kein Nutzen/Zusatznutzen Kein Schaden/Zusatzschaden
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	Kein Nutzen/Zusatznutzen Kein Schaden/Zusatzschaden
Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten	Kein Nutzen/Zusatznutzen Kein Schaden/Zusatzschaden
Todesfälle	Kein Nutzen/Zusatznutzen Kein Schaden/Zusatzschaden
Infektionen	Kein Nutzen/Zusatznutzen Kein Schaden/Zusatzschaden
Schwerwiegende Infektionen	Kein Nutzen/Zusatznutzen Kein Schaden/Zusatzschaden

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ der Phase III-Zulassungsstudien haben für Belimumab (10mg/kg), zusätzlich zur optimierten Standardtherapie verabreicht, eine konsistente und signifikante Reduktion der **Krankheitsaktivität** nachgewiesen. Dieser Nachweis erfolgte anhand unmittelbar patientenrelevanter Endpunkte (s. Abschnitt 4.3.1.3.4):

- SLE Responder Index (SRI) einschließlich seiner Einzelkomponenten:
 - Krankheitsaktivität gemessen mittels SELENA-SLEDAI Score
 - Krankheitsaktivität gemessen mittels BILAG Score
 - Krankheitsaktivität gemessen mittels PGA
- SLE-Schübe nach SFI (Zeit bis zum Auftreten und Anzahl)
- BILAG-Schübe (Anzahl)
- Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI): Gefäßsystem, mukokutanes System, Immunsystem, muskuloskelettales System)

Zudem liegen Hinweise auf einen positiven Effekt auf die allgemeine gesundheitsbezogene **Lebensqualität** (SF-36, EQ-5D, FACIT) vor.

Das beobachtete **Nebenwirkungs- und Verträglichkeitsprofil** gab keine Hinweise auf ein Schadenspotenzial (im Vergleich zu Plazebo zusätzlich zur optimierten Standardtherapie).

Die diesem postulierten Zusatznutzen zugrundeliegende Evidenz ist belastbar, da sie auf patientenrelevanten Endpunkten aus Studien des höchsten Evidenzgrades und mit niedrigem Verzerrungspotenzial beruht.

Der Zusatznutzen besteht damit in einer relevanten deutlichen Reduktion der Krankheitsaktivität und einer Verbesserung der Lebensqualität ohne die Nebenwirkungslast gegenüber der Standardtherapie zu erhöhen.

Diese nachgewiesene, bisher nicht erreichte klinisch relevante Verbesserung rechtfertigt die Kategorisierung des Zusatznutzens als **erheblich**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Es ist die Fragestellung des vorliegenden Dossiers, ob ein Zusatznutzen bzgl. patientenrelevanter therapeutischer Effekte von Belimumab (Benlysta®) als Zusatztherapeutikum zur Standardtherapie des aktiven, Autoantikörper-positiven Systemischen Lupus Erythematodes (SLE) bei erwachsenen Patienten, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „optimierte Standardtherapie“ besteht.

Patientenpopulation: Erwachsene Patienten mit aktivem Autoantikörper-positivem SLE mit persistierender hoher Krankheitsaktivität trotz bestehender Standardtherapie (hier: Subgruppenanalyse „aktiver SLE“).

Diese Subgruppe entspricht der zugelassenen Indikation von Belimumab (Benlysta®). Ergänzend werden auch die Ergebnisse der mITT-Population (modified intention to treat) sowie – aufgrund des Resultats der Beratung durch den GBA - der Subgruppe „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ in den Anhängen H und I dargestellt.

Intervention: Medikamentöse Zusatztherapie mit Belimumab zur Standardtherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem Autoantikörper-positivem SLE mit hoher Krankheitsaktivität. Vergleichstherapie: Placebo als Zusatztherapie zur bestehenden Standardtherapie.

Endpunkte: Die dargestellten Wirksamkeits-Endpunkte (z.B. SLE Responder Index (SRI), SELENA-SLEDAI Score, BILAG Score, Arztgesamteinschätzung (Physician's Global Assessment, PGA), SLE Flare Index (SFI), SF-36, EQ-5D, FACIT) sind etabliert und

publiziert sowie darüber hinaus im Vorfeld der Phase III Zulassungsstudien mit Belimumab mit den Zulassungsbehörden (FDA und EMA) abgestimmt und unmittelbar patientenrelevant; es handelt sich nicht um Surrogatparameter. Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden ebenfalls dargestellt.

Studientypen: Randomisierte und kontrollierte Studien. Die vorliegende Untersuchung bezieht sich auf die beiden vorliegenden, hinsichtlich Design und Patientenpopulation sehr ähnlichen, multizentrischen, plazebokontrollierten, randomisierten und doppelblinden Phase III Zulassungsstudien von Belimumab. Weitere randomisierte, kontrollierte Studien, die die Untersuchung der Wirksamkeit von Belimumab im Vergleich (bzw. als Zusatzmedikation zur) der optimierten Standardtherapie (als der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie) zum Gegenstand gehabt hätten, konnten nicht identifiziert werden.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Patienten ab 18 Jahre mit der klinischen Diagnose SLE gemäß der Kriterien des „American College of Rheumatology“, die zu Studienbeginn trotz Basistherapie eine hohe SLE-Krankheitsaktivität (definiert als SELENA SLEDAI-Score (SELENA=Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment; SLEDAI=Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) ≥ 6 und positive antinukleäre Antikörper (ANA, anti-dsDNA) aufwiesen.	Patienten mit schwerer aktiver Lupusnephritis, Patienten mit aktivem Lupus des Zentralnervensystems (ZNS) und Patienten mit kutanen Lupus-Formen.
Begründung	Belimumab als Biologikum wirkt langfristig im Sinne einer Stabilisierung der Erkrankung auf einem Niveau reduzierter Krankheitsaktivität. Patienten mit einer niedrigen Krankheitsaktivität (definitionsgemäß vorliegend bei einem SELENA-SLEDAI < 6) sind für eine derartige intravenöse Therapie primär nicht geeignet..	Patienten mit aktiver schwerer Lupus-Nephritis oder aktivem ZNS-Lupus sind im Rahmen der Zulassungsindikation nicht für die Behandlung mit Belimumab vorgesehen, da sie mit hoher Wahrscheinlichkeit aktuell oder absehbar eine aggressivere Induktionstherapie benötigen, die durch Belimumab mit seiner erst langsam über Wochen bis Monate

		<p>einsetzenden Wirkung nicht gegeben sein kann.</p> <p>Patienten mit kutanen Lupus-Formen sind ebenfalls nicht im Rahmen der Zulassungsindikation zur Behandlung mit Belimumab vorgesehen.</p>
Intervention	<p>Medikamentöse Zusatztherapie (Belimumab 10 mg/kg KG, intravenöse Gabe) zusätzlich zur Basistherapie (=stabile SLE-Behandlung, bestehend aus - allein oder in Kombination - Kortikosteroiden, Antimalaria-Mitteln, NSAR und/oder Immunsuppressiva mit klaren Vorgaben zur klinischen Führung der Patienten und Änderung der bestehenden Begleittherapie im Studienverlauf [kontrolliert im Sinne einer Optimierung])</p>	<p>Frühere Biologika-Gabe, Cyclophosphamid i.v.- Gabe</p> <p>Keine „optimierte Standardtherapie“ (zweckmäßige Vergleichstherapie) im Verlauf der Studie aufgrund mangelnder Kontrolle der SLE-Begleitmedikation.</p>
Begründung	<p>Belimumab ist als Zusatztherapie zur SLE-Standardtherapie (Details s. unter 3.1.2) untersucht und zugelassen worden. Dabei ist es u.a. laut der dem Phase 3-Studienprogramm zugrunde liegenden FDA-Guidance zur Entwicklung medizinischer Produkte für den SLE von elementarer Bedeutung, dass der erlaubte Rahmen der Begleitmedikation und vor allem der Einsatz von Steroiden per Protokoll so beschränkt wird, dass der Arzt einerseits angemessen auf den Bedarf der Patienten reagieren kann und andererseits die Beurteilbarkeit der Studienergebnisse nicht beeinträchtigt wird (Details s. 3.1.2 Unterthema 5),</p>	<p>Patienten, die früher bereits Biologika erhalten haben oder die Cyclophosphamid bekommen, waren in den Studien mit Belimumab ausgeschlossen, Sie entsprechen daher nicht dem Ziel-Kollektiv.</p> <p>Sind die wesentlichen Vorgaben der FDA-Guidance zur Beschränkung der Begleittherapie (insbesondere zum Limitierung des Steroid-Einsatzes) per Protokoll nicht berücksichtigt, besteht keine gesicherte Vergleichbarkeit der Wirksamkeits- und Verträglichkeits-Ergebnisse, da die Ergebnisse mit den Behandlungseffekten (einer nicht kontrollierten Begleitmedikation) interferieren können. Eine Minimierung des Steroideinsatzes ist zudem essenzieller Bestandteil einer „optimierten“ SLE-Therapie, eine Nicht-Optimierung der Begleittherapie ist damit auch im Kontext der zweckmäßigen Vergleichstherapie kritisch.</p>
Vergleichstherapie	<p>Basistherapie (im Sinne einer „optimierten Standardtherapie“) + Placebo</p>	<p>andere Vergleichstherapien (allein oder in Kombination)</p>
Begründung	<p>Durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den GBA (Basistherapie = optimierte Standardtherapie) und der Zulassung von Belimumab als Zusatztherapie zu dieser, ist für die Nutzen- bzw. Zusatznutzenbeurteilung nur die o.g. Vergleichstherapie methodisch sinnvoll</p>	
Endpunkte	<p>Patientenrelevante Endpunkte, die die Krankheitsaktivität, die Lebensqualität und die Verträglichkeit abbilden.</p>	<p>Studien, für die patientenrelevante Endpunkte nicht erhoben wurden.</p>
Begründung	<p>Belimumab ist ein Therapeutikum, dessen Effekt in einer Reduktion der</p>	<p>Wurde die Wirksamkeit nicht anhand patientenrelevanter Endpunkte erfasst, ist</p>

	Krankheitsaktivität besteht, an der die Wirksamkeit auch zu messen ist. Dies hat anhand verfügbarer unmittelbar patientenrelevanter Endpunkte zu erfolgen	keine ausreichende Bewertbarkeit des Nutzens bzw. Zusatznutzens gegeben.
Studientyp	Randomisiertes, kontrolliertes Design (RCT). Doppelblinde, plazebo- oder aktiv-kontrollierte, Parallelgruppen-Studie	nicht randomisierte Studien
Begründung	RCT haben die höchste interne Validität und sind laut Verfahrensordnung die primäre Evidenzbasis für Nutzen- und Zusatznutzenbewertung	
Studiendauer	≥ 24 Wochen.	< 24 Wochen.
Begründung	Die Wirkung von Belimumab setzt über Wochen bis Monate ein, wobei erste klinische Effekte meist nach ca. 12 Wochen erwartet werden können und die volle Wirkung nach ca. 24 Wochen. Wenn nach 6-monatiger Behandlung keine Verbesserung der Krankheitsaktivität erreicht werden kann, sollte laut Fachinformation ein Abbruch der Behandlung mit Benlysta in Erwägung gezogen werden. In die Nutzenbewertung einbezogene Studien sollten deshalb zumindest diesen Zeitraum bis zur wahrscheinlichen vollen Wirkungsentfaltung abdecken.	

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

– Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.

– Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Eine bibliografische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt, da die Dossiereinreichung nicht später als 12 Monate nach Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgt, sondern bereits einige Tage nach Zulassung. Indirekte Vergleiche wurden im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens nicht durchgeführt und daher war auch für diesen Fall keine bibliografische Literaturrecherche notwendig.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search

Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Die Suche wurde in den folgenden Registern durchgeführt:

- Clinicaltrials.gov
- Clinicalstudyresults.org
- ICTRP Search Portal

Dabei wurde nach den Stichworten „Belimumab“ (Intervention) und „Lupus“ (Anwendungsgebiet bzw. Indikation) recherchiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Alle Studien mit Belimumab im Indikationsgebiet Systemischer Lupus Erythematodes (SLE), die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden, wurden initial selektiert. Für die Nutzenbewertung wurden anschließend nur die Studien, die den Kriterien aus Tabelle 4-5 entsprechen, herangezogen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Analyse des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der Kriterien und Checkliste aus Anhang 4-G.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Darstellung der randomisierten Studien erfolgt analog den Anforderungen des CONSORT-Statements. Nicht randomisierte Interventionsstudien zum Einsatz von Belimumab (Benlysta®) in der SLE-Therapie werden aus den oben dargelegten Gründen nicht dargestellt und für den Beleg des Nutzens bzw. Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die Darstellung der Patientencharakteristika zu Studienbeginn umfasst die Angaben zu: Demographie, Krankheitslast und Basistherapie:

- Demographie
 - Alter
 - Geschlecht
 - Ethnie
- Krankheitslast bzw. -aktivität
 - Krankheitsdauer
 - SELENA-SLEDAI
 - BILAG
 - PGA
 - anti-dsDNA Positivität
 - C3/C4-Spiegel
- Angaben zur Basistherapie
 - Prednisolon-Dosis⁴
 - Antihypertensiva
 - Antimalaria-Mittel
 - Immunsuppressiva
 - NSAR
 - HMG CoA-Reduktase-Hemmer

⁴ Sofern nicht anders spezifiziert wird im gesamten Dokument der Begriff der „Prednisolon-Dosis“ als synonym für die „Prednisolon-Äquivalenzdosis“ verwendet

Berichtete Endpunkte:

- SRI (SLE Responder Index) / SRI im Zeitverlauf
 - Begründung der Patientenrelevanz: kein Surrogatendpunkt; unmittelbar patientenrelevant, da Kombinationsendpunkt aus drei etablierten, patientenrelevanten Messinstrumenten (Krankheitsaktivität + Organbeteiligung + Gesamteindruck des Arztes; siehe unten: Einzelkomponenten des SRI).
 - Primärer Endpunkt für die US-amerikanische (FDA) und europäische Zulassung (EMA). Dieser neue Kombinationsendpunkt ist evidenzbasiert und beruht auf den Daten der Phase II-Studie LBSL02 (¹Wallace et al. 2009). Er wurde im Vorfeld der Phase III-Studien in Abstimmung mit FDA und EMA entwickelt.
 - Validität: SRI validiert in RCT der Phase II (²Furie et al. 2009).

Detaillierte Erläuterung zum primären Endpunkt SRI: Entstehung, klinische Bedeutung, seine drei Komponenten, Operationalisierung:

Die FDA-Guidance zur Entwicklung von SLE-Medikamenten von 2005 (³FDA - Food and Drug Administration 2005) empfiehlt, beim Design klinischer SLE-Studien einen oder mehrere der folgenden primären Wirksamkeitsendpunkte zu adressieren:

- a) Reduktion der Krankheitsaktivität
- b) Komplettes klinisches Ansprechen (Response) oder Remission
- c) Reduktion von Krankheitsschüben / Zunahme der Zeit bis zu einem Schub
- d) Reduktion der begleitenden Steroide
- e) Behandlung ernsthafter Akutmanifestationen

Für jedes dieser Studienziele werden in der Guidance detaillierte Informationen zur konkreten Umsetzung in den Studien gegeben, die auch bei der Planung der Phase III Zulassungsstudien mit Belimumab nicht nur berücksichtigt sondern final auch noch einmal mit der FDA abgestimmt wurden (⁴FDA - Food and Drug Administration 2006). Auch mit der europäischen Zulassungsbehörde EMEA (jetzt EMA) wurden diese Kernpunkte abgestimmt (⁵EMA - European Medicines Agency 2006), wie im CHMP Assessment Report (⁶EMA 2011) bestätigt wird.

Konkrete Forderungen der FDA-Guidance, die im Rahmen der Phase III Zulassungsstudien umgesetzt wurden, sind:

- Der primäre Endpunkt einer Studie, die die Reduktion der SLE-Krankheitsaktivität evaluiert, kann unter Verwendung von DAIs (Disease Activity Indices / Scores zur Erfassung der Krankheitsaktivität) erhoben werden, die eine nachgewiesene Evidenz

dafür haben, dass sie validiert, zuverlässig und in der Lage sind, Veränderungen in dem geplanten Studienkonstrukt nachzuweisen. DAIs erlauben dabei den Einschluss von Patienten, deren Erkrankung mehrere Organsysteme betrifft, indem sie einen übergeordneten Score zur Schwere der Erkrankung liefern.

- Messung der Krankheitsaktivität an Anfang und Ende der Studie sowie in deren Verlauf. Zur Erfüllung des primären Endpunktes sollte der DAI zwischen Anfang und Ende der Studie einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigen. Außerdem ist es wichtig, festzuhalten, dass die Verbesserung im DAI nicht von einer parallelen Verschlechterung anderer Organsysteme begleitet wird.

Es werden dann einige DAIs konkret angesprochen, wie der BILAG, der die Einschätzung des klinisch erfahrenen Experten widerspiegelt und letztlich den Therapiebedarf der Patienten greifbar macht, oder aber die Indices SLEDAI, SELENA-SLEDAI, SLAM und ECLAM einschließlich ihrer aktualisierten Versionen (BILAG2004, SELENA-SLEDAI/SLEDAI 2K und SLAM-R). All diese Indices haben gezeigt, dass sie in manchen Behandlungs-Szenarien auf Basis einer Übereinstimmung der Experten-Meinung mit dem Score valide sind, unter trainierten Anwendern eine akzeptable Variabilität zwischen den bewertenden Personen haben, für den einzelnen Patienten eine Korrelation verschiedener Indices besteht und es auch eine Korrelation gibt zwischen erhöhten Scores und den klinischen Entscheidung zur Erhöhung der Therapie. Sie wurden außerdem in Kohorten-Studien untersucht und haben dort eine Sensitivität für Veränderungen der Krankheitsaktivität gezeigt und eignen sich zum Einsatz in klinischen Interventionsstudien (³FDA - Food and Drug Administration 2005; ⁷Strand et al. 1999).

Dies berücksichtigend, besteht der SLE Responder Index (SRI), der in den Phase III Zulassungsstudien mit Belimumab eingesetzt wurde, aus drei sich in ihrer Aussagekraft ergänzenden Komponenten (²Furie et al. 2009):

1. Dem SELENA-SLEDAI-Score, einem objektiven Messinstrument zum Nachweis der gesamten Krankheitsaktivität
 - Kriterium: Abfall im SELENA-SLEDAI-Score um mindestens 4 Punkte.

UND

2. Dem BILAG-Index, der sehr gut Verschlechterungen bei bestehenden und Neu-Manifestationen bisher nicht beteiligter Organsysteme abbildet
 - Kriterium: Keine neue BILAG-A-Organbeteiligung und nicht mehr als ein BILAG-B-Score

UND

3. Dem PGA um sicherzustellen, dass die eventuelle Verbesserung der Krankheitsaktivität nicht von einer Verschlechterung des Gesamtzustandes des Patienten begleitet wird

- Kriterium: weniger als 0,3 Punkte Zunahme im PGA versus Baseline

Damit ein Patient im SRI als Responder gewertet werden kann, **muss er jedes dieser drei vorgenannten Kriterien erfüllen.**

Die Einzelkomponenten des SRI

1. SELENA-SLEDAI Score

Der Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) Score ist ein validierter, gewichteter Index zur Einschätzung der Krankheitsaktivität (⁸Bombardier et al. 1992), der sehr gut geeignet ist, Verbesserungen der Krankheitsaktivität zu erfassen. Eine Verbesserung in diesem Score erfordert, dass ein mit ihm erfasstes Kriterium (Zeichen oder Symptome des SLE bzw. abnorme Laborbefunde) komplett eliminiert wird. Das Instrument bildet keine graduellen Verbesserungen ab. Damit setzt eine Veränderung im SELENA-SLEDAI-Score (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus: National Assessment (SELENA) version of the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) score) einen – besonders auch im Vergleich zu gebräuchlichen Messinstrumenten bei anderen rheumatologischen Erkrankungen - hohen Maßstab für ein Therapieansprechen (²Furie et al. 2009).

Die Krankheitsaktivität wird über neun Organsysteme beurteilt und erfasst Zeichen, Symptome, Laborbefunde sowie Befunde der ärztlichen Untersuchung. Nicht erfasst werden subjektive Beschwerden der Patienten, wie Fatigue. Gewichtete Scores erfassen die Summe der Punktwerte zum Zeitpunkt der Erhebung oder über die letzten 10 Tage zuvor und liefern so einen globalen Punktwert für die aktuelle Krankheitsaktivität des Patienten, eine Momentaufnahme, die auf den folgenden Einzelwerten basiert (Details s. Abbildung 4-1):

- ZNS- und vaskuläre Symptome: je 8 Punkte
- Renale und muskuloskelettale Zeichen: je 4 Punkte
- Seröse, kutane und immunologische Zeichen: je 2 Punkte
- Konstitutionelle und hämatologische Zeichen: je 1 Punkt

Tabelle 4-6: SELENA SLEDAI Krankheits-Bewertungs-Skala (Disease Assessment Scale) - adaptiert nach Bombardier (⁸Bombardier et al. 1992); Übersetzung auf Wunsch des G-BA durch GSK; in den BLISS-Studien wurde die englische Original-Version eingesetzt

Die Punkte werden zugewiesen wenn ein Deskriptor beim Besuch vorliegt oder in den 10 vorherigen Tagen vorgelegen hat

Punkte	Beschreibung	Definition
8	Anfall	Beginn vor kurzem (letzte 10 Tage); metabolische, infektiöse oder medikamentöse Ursachen sowie Anfälle aufgrund einer früheren irreversiblen ZNS-Schädigung sind ausgeschlossen
8	Psychose	Fähigkeit, normale Aktivitäten auszuführen, aufgrund einer schweren Störung der Realitätswahrnehmung verändert. Umfasst Halluzinationen, Inkohärenz, ausgeprägt lockeres Assoziieren, verarmten Gedankeninhalt, ausgeprägt unlogisches Denken, bizarres, desorganisiertes oder katatonisches Verhalten. Urämie und medikamentöse Ursachen sind ausgeschlossen
8	Psychoorganisches Syndrom	Veränderte geistige Funktion mit Beeinträchtigung von Orientierung, Gedächtnis und anderen intellektuellen Funktionen mit sehr schnellem Beginn und fluktuierenden klinischen Merkmalen. Umfasst Beeinträchtigung des Bewusstseins mit verringerter Fähigkeit zu fokussieren und Unfähigkeit zu anhaltender Konzentration auf die Umgebung plus mindestens zwei der folgenden Merkmale: Wahrnehmungsstörungen, inkohärentes Reden, Schlaflosigkeit oder Schläfrigkeit tagsüber, gesteigerte oder gesenkte psychomotorische Aktivität. Metabolische, infektiöse und medikamentöse Ursachen sind ausgeschlossen
8	Sehstörung	Retinale und Augenveränderungen des SLE. Umfassen Schwellungen der Nervenfasern (cytoid bodies), Netzhautblutungen, seröse Exsudate von Blutungen in der Chorioidea, Optikusneuritis, Skleritis oder Episkleritis. Eine ursächliche Hypertonie, infektiöse und medikamentöse Ursachen sind ausgeschlossen
8	Hirnnerven-Störung	Neu beginnende sensorische oder motorische Neuropathie, bei der die Hirnnerven betroffen sind. Schließt einen Schwindel aufgrund des Lupus ein
8	Lupus-Kopfschmerz	Schwerere anhaltender Kopfschmerz: kann migräneartig sein, darf aber nicht auf narkotisierende Analgetika ansprechen
8	Zerebrovaskuläres Ereignis	Neu auftretendes zerebrovaskuläre(s) Ereignis(se). Atherosklerose und hypertensive Ursachen sind ausgeschlossen
8	Vaskulitis	Ulzeration, Gangrän, schmerzhafte Fingerknötchen, periungualer Infarkt, Splitterblutungen oder bioptischer bzw.

		angiografischer Beleg für eine Vaskulitis
4	Arthritis	Mehr als zwei Gelenke mit Schmerz und Entzündungszeichen (also Empfindlichkeit, Schwellung oder Erguss)
4	Myositis	Schwäche oder Schmerzen proximaler Muskeln, einhergehend mit erhöhter Kreatin-Phosphokinase/Aldolase oder Nachweis einer Myositis anhand von Veränderungen im Elektromyogramm oder einer Biopsie
4	Harnzylinder	Granuläre oder Erythrozyten-Zylinder
4	Hämaturie	> 5 Erythrozyten im Mikroskopierfeld bei 400facher Vergrößerung (high power field). Steine, Infektionen oder andere Ursachen sind ausgeschlossen
4	Proteinurie	Neu beginnende oder kürzliche Zunahme um mehr als 0,5g/24 Stunden
4	Pyurie	> 5 Leukozyten im Mikroskopierfeld bei 400facher Vergrößerung (high power field). Infektion ist ausgeschlossen
2	Erythem	Neue aufgetretenes oder bestehendes Lupus-Erythem
2	Alopezie	Neu beginnender oder bestehender pathologischer Haarausfall, diffus oder fleckförmig (Alopecia areata), durch den Lupus
2	Schleimhaut-Ulzera	Neu beginnende oder bestehende orale oder nasale Ulzerationen durch den aktiven Lupus
2	Pleuritis	Klassischer und schwerer pleuritischer Schmerz in der Brust, Pleurareiben, Pleuraerguss oder neue Pleuraverdickung durch den Lupus
2	Perikarditis	Klassischer und schwerer perikardialer Schmerz in der Brust, Perikardreiben, -erguss oder elektrokardiographischer Nachweis
2	Erniedrigtes Komplement	Abnahme von CH50, C3 oder C4 unterhalb der für das testende Labor gültigen unteren Referenzbereiche
2	Erhöhte dsDNA-Antikörper	>25% Bindung im Farr-Essay oder Werte oberhalb des für das testende Labor gültigen Normalbereiches
1	Fieber	>38° C. Infektiöse Ursachen sind ausgeschlossen
1	Thrombozytopenie	<100.000 Thrombozyten/ μ l
1	Leukopenie	<3.000 Leukozyten/ μ l. Medikamentöse Ursachen sind ausgeschlossen
	Gesamtscore	Summe der vorhandenen Einzelpunktwerte

Adaptiert nach Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. The Committee for Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35(6):630-40

Der SELENA-SLEDAI Score ist eine modifizierte Version des SLEDAI (⁹Buyon et al. 2005; ¹⁰Petri et al. 2005), in der die Beschreibungen für einige Einzelpositionen leicht verändert wurden, Organsysteme und gewichtete Scores aber exakt wie beim SLEDAI sind. Der SELENA-SLEDAI Score erfasst nur das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein der Zeichen, Symptome und Labor-Auffälligkeiten (⁸Bombardier et al. 1992) und er kann sich nur verbessern, wenn eines der erfassten Zeichen vollkommen verschwindet bzw. den genannten Grenzwert unterschreitet. Beispielsweise würde sich der Score nicht verbessern, sondern konstant bei 4 Punkten bleiben, wenn sich die Gelenkbeteiligung eines Patienten von 6 auf 3 Gelenke verringern (halbieren) würde und er würde erst auf Null abfallen, sobald weniger als 2 Gelenke betroffen sind.

Der SELENA-SLEDAI Score erfasst mit den anti-dsDNA-Spiegeln und erniedrigten Komplement-Werten auch zwei der Biomarker, von denen inzwischen bekannt ist, dass sie mit der SLE-Krankheitsaktivität korrelieren. Die Erhöhung weiterer Autoantikörper, die ebenfalls Implikationen für die klinischen SLE-Manifestationen haben können (¹¹Rahman, Isenberg 2008) oder erhöhte BlyS-Spiegel (B-Lymphozyten-Stimulator), die mit der SLE-Krankheitsaktivität und den Autoantikörper-Spiegeln korrelieren (¹²Cheema et al. 2001; ¹³Zhang et al. 2001), sind jedoch nicht Bestandteil dieses Scores.

Theoretisch kann ein Patient im SELENA-SLEDAI Score maximal 105 Punkte erreichen – dafür müssten aber alle 24 Indikatoren gleichzeitig erfüllt sein, was im Alltag nicht möglich ist (⁸Bombardier et al. 1992). In Praxi bedeuten null Punkte eine inaktive Erkrankung und nur sehr wenige Patienten erreichen Werte über 45 (⁸Bombardier et al. 1992). Bereits ab einem Wert von 20 wird von einer schweren Erkrankung ausgegangen, mit der ein Patient sehr wahrscheinlich bereits stationär behandelt wird.

Anhand des SLEDAI werden definitionsgemäß die folgenden Kategorien der Krankheitsaktivität unterschieden (¹⁴Mosca, Bombardieri 2006):

- SLEDAI 0 = keine Aktivität
- SLEDAI 1 - 5 = leichte Aktivität
- SLEDAI 6 - 10 = mittlere Aktivität
- SLEDAI 11 - 19 = hohe Aktivität
- SLEDAI 20 oder mehr = sehr hohe Aktivität

Eine retrospektive Untersuchung von Krankheitsaktivität und Schüben berichtete für die Patientenkohorten zweier rheumatologischer Ambulanzen einen mittleren SLEDAI Wert von 4 (Bereich 0 – 27) (¹⁵FitzGerald, Grossman 1999). Die beiden Phase III Zulassungsstudien

mit Belimumab schlossen Patienten mit einem SELENA-SLEDAI Score von mindestens 6 und damit einer trotz Standardtherapie zumindest mittleren Krankheitsaktivität ein.

Eine Zunahme der Krankheitsaktivität, z. B. durch einen SLE-Schub wurde als Zunahme um mindestens 3 Punkte im SLEDAI oder SELENA-SLEDAI Score definiert (¹⁶Petri et al. 1999; ¹⁰Petri et al. 2005; ¹⁷Abrahamowicz et al. 1998) und als klinisch bedeutsame Reduktion der Krankheitsaktivität gilt ein Abfall von 4 oder mehr Punkten (¹⁸Gladman et al. 2000).

2. BILAG-Score

Auch der BILAG-Score (British Isles Lupus Assessment Group) ist ein Messinstrument der SLE-Krankheitsaktivität (¹⁹Hay et al. 1993; ²⁰Stoll et al. 1996). Dieses Bewertungssystem wurde basierend auf dem Ansatz der Therapieintention des Arztes entwickelt und resultiert im Gegensatz zum SELENA-SLEDAI in separaten Bewertungen von acht Organsystemen (allgemeine Symptome, mukokutan, neurologisch, muskuloskelettal, kardiorespiratorisch, Vaskulitis und Thrombose, renal und hämatologisch). Erfasst wird der Zeitraum der letzten 4 Wochen im Vergleich mit den davorliegenden 4 Wochen. Innerhalb der einzelnen Organsysteme werden vorgegebene Zeichen und Symptome dahingehend erfasst, ob diese neu sind (4 Punkte), sich verschlechtert haben (3 Punkte), gleichgeblieben sind (2 Punkte), besser wurden (1 Punkt) oder gar nicht betroffen waren (¹⁹Hay et al. 1993; ²⁰Stoll et al. 1996) (Details s. Abbildung 4-2).

Abbildung 4-1: BILAG adaptiert nach Hay und Isenberg (¹⁹Hay et al. 1993; ²¹Isenberg, Gordon 2000); Übersetzung auf Wunsch des G-BA durch GSK; in den BLISS-Studien wurde die englische Original-Version eingesetzt

BILAG-Index-Bewertung

Datum der Bewertung: TTMMJJJJ

Alle Merkmale müssen dem SLE zuzuschreiben sein und sich auf die letzten 4 Wochen im Vergleich zur vorherigen Krankheitsaktivität beziehen

Bestehende Merkmale erfassen: 0 nicht da 1 verbessert 2 gleich 3 verschlechtert 4 neu oder Rezidiv

		0	1	2	3	4			0	1	2	3	4
Allgemein							Neurologisch						
1. Pyrexie (dokumentiert)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	24. Verschlechterte Bewusstseinslage		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Gewichtsverlust – unbeabsichtigt > 5%		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	25. Psychose oder Verwirrheitszustand		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Lymphadenopathie/Splenomegalie		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	26. Anfälle		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Fatigue/Malaise/Lethargie		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	27. Schlaganfall oder Schlaganfalls-Sympt		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Anorexie/Nausea/Erbrechen		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	28. Aseptische Meningitis		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mukokutan							29. Mononeuritis multiplex		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Makulopapuläre Eruption – schwer, aktiv (bullös)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	30. Aufsteigende oder transversale Myelitis		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Makulopapuläre Eruption – Mild		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	31. Periphere oder kraniale Neuropathie		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Aktive diskoidale Läsionen – generalisiert/stark ausgeprägt		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	32. Diskus-Schwellungen o. „cytoid bodies“		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Aktive diskoidale Läsionen – lokalisiert einschließlich Lupus profundus		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	33. Chorea		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Alopezie (schwer, aktiv)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	34. Zerebelläre Ataxie		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Alopezie (mild)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	35. Schwere unaufhörlicher Kopfschmerz,		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Pannikulitis (schwer)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	36. Organische depressive Erkrankung		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Angioödem		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	37. Himorganisches Syndrom incl. Pseudotumor cerebri		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Ausgeprägte Schleimhautulzerationen		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	38. Episodischer migränöser Kopfschmerz		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Kleine Schleimhautulzerationen		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Muskuloskeletal						
16. Schmetterlingserythem		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	39. Definierte Myositis (Bohan & Peter)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Subkutane Knötchen		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	40. Schwere Polyarthrit – mit Funktionsverlust		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Periotische Hautläsionen		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	41. Arthritis		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Periunguales Erythem		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	42. Tendinitis		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Geschwollene Finger		<input type="checkbox"/>	+ Ja		<input type="checkbox"/>	= Nein	43. Milde chronische Myositis		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Sklerodaktylie		<input type="checkbox"/>	+ Ja		<input type="checkbox"/>	= Nein	44. Arthralgie		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Kalzinose		<input type="checkbox"/>	+ Ja		<input type="checkbox"/>	= Nein	45. Myalgie		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Teleangiektasien		<input type="checkbox"/>	+ Ja		<input type="checkbox"/>	= Nein	46. Sehnenkontrakturen und fixierte Deformierungen		<input type="checkbox"/>	+ Ja		<input type="checkbox"/>	= Nein
							47. Aseptische Nekrosen		<input type="checkbox"/>	+ Ja		<input type="checkbox"/>	= Nein

Abbildung 4-1 (Fortsetzung): BILAG adaptiert nach Hay und Isenberg (¹⁹Hay et al. 1993; ²¹Isenberg, Gordon 2000); Übersetzung auf Wunsch des G-BA durch GSK; in den BLISS-Studien wurde die englische Original-Version eingesetzt

BILAG-Index-Bewertung Fortsetzung					Renal		SLE-bezogen	
Kardiovaskulär & Respiratorisch					68. Systolischer Blutdruck-Wert	<input type="text"/>	mmHg	<input type="checkbox"/>
48. Pleuroperikardialer Schmerz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	69. Diastolischer Blutdruck-Wert (5. Phase)	<input type="text"/>	mmHg	<input type="checkbox"/>
49. Dyspnoe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	70. Zunehmende Hypertonie	<input type="checkbox"/> + Ja	<input type="checkbox"/> = Nein	<input type="checkbox"/>
50. Herzinsuffizienz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	71. Urinstix (=0, +=1, ++=2, +++=3)	<input type="text"/>		<input type="checkbox"/>
51. Reiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	72. Eiweiß im Urin (a oder b angeben)			
52. Erguss (perikardial oder pleural)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	a. 24-Stunden Eiweiß im Urin	Wert <input type="text"/>	g	<input type="checkbox"/>
53. Milder o. intermitt. Brustschmerz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	b. Protein/Kreatinin-Ratio im Urin	Wert <input type="text"/>	mg/mmol	<input type="checkbox"/>
54. Progrediente radiologische Veränderungen - Lungenfelder	<input type="checkbox"/> + Ja			<input type="checkbox"/> = Nein	73. Proteinurie (a oder b angeben)			
55. Progrediente radiologische Veränderungen - Herzgröße	<input type="checkbox"/> + Ja			<input type="checkbox"/> = Nein	a. Neu dokumentierte Proteinurie von >1g/24 Std	<input type="checkbox"/> + Ja	<input type="checkbox"/> = Nein	<input type="checkbox"/>
56. Evidenz für Peri- oder Myokardiotis im EKG	<input type="checkbox"/> + Ja			<input type="checkbox"/> = Nein	b. Neu dokumentierte Protein/Kreatinin-Ratio von >100mg/mmol	<input type="checkbox"/> + Ja	<input type="checkbox"/> = Nein	<input type="checkbox"/>
57. Kardiale Arrhythmien einschließlich Tachycardie >100 ohne Fieber	<input type="checkbox"/> + Ja			<input type="checkbox"/> = Nein	74.	<input type="checkbox"/> + Ja	<input type="checkbox"/> = Nein	<input type="checkbox"/>
58. Lungenfunktionsverlust von >20%	<input type="checkbox"/> + Ja			<input type="checkbox"/> = Nein	75. Kreatinin (Plasma/Serum)	Wert <input type="text"/>	mg/dl	<input type="checkbox"/>
59. Cytohistologische Evidenz einer entzündlichen Lungenerkrankung	<input type="checkbox"/> + Ja			<input type="checkbox"/> = Nein	76. Kreatinin-Clearance/GFR	Wert <input type="text"/>	ml/min	<input type="checkbox"/>
Vaskulitis					77. Aktives Harnsediment	<input type="checkbox"/> + Ja	<input type="checkbox"/> = Nein	<input type="checkbox"/>
60. Schwere kutane Vaskulitis incl. Ulzerationen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	78. Histologische Evidenz einer aktiven Nephritis – innerhalb von 3 Monaten	<input type="checkbox"/> + Ja	<input type="checkbox"/> = Nein	<input type="checkbox"/>
61. Schwere abdominale Krise aufgrund einer Vaskulitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hämatologisch			
62. Rezidivierende Thromboembolien (Schlaganfälle ausgenommen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	79. Hämoglobin	Wert <input type="text"/>	g/dl	<input type="checkbox"/>
63. Raynaud	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	80. Leukozyten	Wert <input type="text"/>	x 10 ⁹ /L	<input type="checkbox"/>
64. Livedo reticularis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	81. Neutrophile	Wert <input type="text"/>	x 10 ⁹ /L	<input type="checkbox"/>
65. Phlebitis superficialis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	82. Lymphozyten	Wert <input type="text"/>	x 10 ⁹ /L	<input type="checkbox"/>
66. Leichte kutane Vaskulitis (Nagelfalz-Vaskulitis, digitale Vaskulitis, Purpura, Urtikaria)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	83. Thrombozyten	Wert <input type="text"/>	x 10 ⁹ /L	<input type="checkbox"/>
67. Erstereignis Thromboembolie (außer Schlaganfall)	<input type="checkbox"/> + Ja			<input type="checkbox"/> = Nein	84. Evidenz einer aktiven Hämolyse	<input type="checkbox"/> + Ja	<input type="checkbox"/> = Nein	<input type="checkbox"/>
					85. Positiver Coombs-Test	<input type="checkbox"/> + Ja	<input type="checkbox"/> = Nein	<input type="checkbox"/>
					86. Evidenz für zirkulierendes Antikoagulans	<input type="checkbox"/> + Ja	<input type="checkbox"/> = Nein	<input type="checkbox"/>

Im nächsten Schritt (oft über ein Computerprogramm auf Basis eines komplexen Algorithmus) wird jedes der acht Organsysteme basierend auf den Einzelscores mit A-E kategorisiert, was die Therapieintention des Arztes widerspiegelt (¹⁹Hay et al. 1993):

- BILAG A: Krankheitsaktivität erfordert eine Krankheits-modifizierende Therapie (>20 mg Prednison/-äquivalent/Tag oder Immunsuppressiva)
- BILAG B: weniger Krankheitsaktivität als bei „A“; milde reversible Probleme, die nur eine symptomatische Therapie mit z. B. von Antimalaria-Mitteln, NSAR oder niedrigeren Steroid-Dosen (< 20 mg/kg Prednisolon-Äquivalent/Tag) erfordern
- BILAG C: stabile milde Erkrankung
- BILAG D: System zuvor involviert, aktuell inaktiv
- BILAG E: Organsystem noch niemals beteiligt

Ein neuer BILAG-A-Score in einem beliebigen Organsystem wurde als schwerer SLE-Schub definiert und ein B-Score in einem Organsystem, das zuvor mit D oder E bewertet wurde, als mittelgradiger/moderater Schub (²²Gordon et al. 2003).

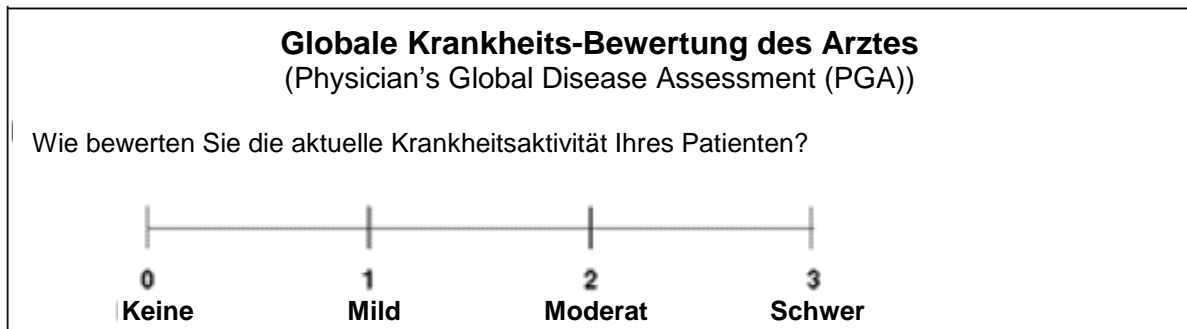
Da die Entwicklung eines BILAG-A- oder -B-Scores eine Zunahme der Krankheitsaktivität mit der gerechtfertigten Konsequenz einer Therapieintensivierung repräsentiert, wird dadurch auch eine klinisch bedeutsame Veränderung angezeigt (²Furie et al. 2009).

3. PGA-Score

Der PGA (Physician's Global Assessment / Gesamtbeurteilung des Arztes) ist eine visuelle Analogskala (VAS), die entwickelt wurde, damit Ärzte die Gesamt-Krankheitsaktivität ihrer Patienten bei einem bestimmten Besuch darauf einzeichnen können. Scores von 0, 1, 2-2,5 und 3 wurden von Petri (¹⁶Petri et al. 1999) als Richtwerte für keine, eine milde, moderate und schwere lebensbedrohliche Krankheitsaktivität festgesetzt. Eine Zunahme von ≥ 1 Einheit seit der letzten Bewertung wird als leichter/moderater Schub angesehen, während eine Zunahme von 2,5 Punkten einen schweren Schub bedeutet (¹⁶Petri et al. 1999). Die Grenze für eine klinisch bedeutsame Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert liegt bei 0,3 Punkten (> 10% auf einer 3-Punkt-VAS) (²³Wells et al. 1993) (s. Abbildung 4-3).

Der PGA ist Bestandteil des SLE Responder Index SRI, um sicherzustellen, dass die Verbesserung im SELENA-SLEDAI Score nicht von einem aus Sicht des Arztes verschlechterten Gesamtzustand des Patienten begleitet wird. In diese ärztliche Gesamtbeurteilung fließen – wenn auch indirekt – auch die Rückmeldungen des Patienten selbst zu seinem Gesamtbefinden ein. Es wurde gezeigt, dass der PGA mit dem SLEDAI, dem SELENA-SLEDAI Score (⁸Bombardier et al. 1992; ²Furie et al. 2009; ¹⁰Petri et al. 2005) und anderen DAIs korreliert (¹⁶Petri et al. 1999; ²Furie et al. 2009; ⁹Buyon et al. 2005; ¹⁰Petri et al. 2005; ⁷Strand et al. 1999; ²⁴Strand 2007; ²⁵Cervera et al. 2011; ²⁶Ibanez et al. 2007). Für den SRI wird die Grenze der klinisch bedeutsamen Verschlechterung (< 0,3 Punkte Zunahme) verwendet (²Furie et al. 2009).

Abbildung 4-2: Globale Krankheits-Bewertung des Arztes (Physician's Global Disease Assessment (PGA)) adaptiert nach Petri (¹⁶Petri et al. 1999); Übersetzung auf Wunsch des G-BA durch GSK; in den BLISS-Studien wurde die englische Original-Version eingesetzt



Adaptiert nach:

Petri M, Buyon J, Kim M. Classification and definition of major flares in SLE clinical trials. *Lupus* 1999; 8:685-91.

- SRI-Einzelkomponente SELENA-SLEDAI / SELENA-SLEDAI im Zeitverlauf
 - Begründung der Patientenrelevanz: kein Surrogatendpunkt; unmittelbar patientenrelevant, da die Krankheitsaktivität betreffend.
 - Beschreibung und Validität: Der SLEDAI (The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) ist ein Index zur Messung der SLE Krankheitsaktivität (⁸Bombardier et al. 1992), in welchem Anzeichen und Symptome, Laborparameter und die Einschätzung des Arztes für 9 Organsysteme ermittelt und aufsummiert werden, wenn diese zum Arztbesuch oder in den 10 vorhergehenden Tagen vorlagen:
 - je 8 Punkte für das ZNS und Gefäßsystem
 - je 4 Punkte für die Niere und das muskuloskelettale System
 - je 2 Punkte für Haut, Schleimhäute und immunologische Elemente
 - je 1 Punkt für Gesamtzustand und Blutbild
 - Der SELENA-SLEDAI, der hier benutzt wurde, ist eine leicht modifizierte Version (⁹Buyon et al. 2005; ¹⁰Petri et al. 2005).
- SRI-Einzelkomponente BILAG / BILAG im Zeitverlauf / Schübe nach BILAG
 - Begründung der Patientenrelevanz: kein Surrogatendpunkt; unmittelbar patientenrelevant, da die Krankheitsaktivität und die Organbeteiligung betreffend.
 - Beschreibung und Validität: basiert auf dem Ansatz der Therapieintention des Arztes und resultiert in separaten Bewertungen von 8 Organsystemen: Allgemeine Symptome, mukokutan, neurologisch, muskuloskelettal, kardiorespiratorisch, Vaskulitis/Thrombose, renal und hämatologisch (¹⁹Hay et al. 1993; ²¹Isenberg, Gordon 2000; ²²Gordon et al. 2003).
 - z.B. BILAG A-Bewertung: Krankheitsaktivität erfordert Therapie mit Prednisolon > 20 mg/Tag oder Immunsuppressiva

- z.B. BILAG B-Bewertung: Krankheitsaktivität ist geringer als bei A-Bewertung und erfordert eine Therapie mit niedrig dosiertem Prednisolon, einem Antimalaria-Mittel oder NSAR
- SRI-Einzelkomponente PGA / PGA im Zeitverlauf
 - Begründung der Patientenrelevanz: kein Surrogatendpunkt; unmittelbar patientenrelevant, da den Gesamtzustand des Patienten betreffend.
 - Beschreibung und Validität: Der PGA ist ein patientenbezogener Messparameter, in dem der Arzt seinen Gesamteindruck zur Aktivität der SLE-Erkrankung des Patienten auf einer VAS-Skala (0-3 cm) notiert (¹⁶Petri et al. 1999):
 - 0: keine Krankheitsaktivität
 - 1: milde Krankheitsaktivität
 - 2: moderate Krankheitsaktivität
 - 3: schwere Krankheitsaktivität
- Schübe nach SFI (SELENA-SLEDAI Flare Index)
 - Begründung der Patientenrelevanz: kein Surrogatendpunkt; unmittelbar patientenrelevant, da SLE-Krankheitsschübe betreffend.
 - Beschreibung und Validität: SFI kategorisiert Schübe in “mild oder moderat” bzw. “schwer”, basierend auf 5 Variablen (⁹Buyon et al. 2005; ¹⁶Petri et al. 1999; ¹⁰Petri et al. 2005):
 - Kürzliche Veränderung im SELENA-SLEDAI
 - Veränderung in Anzeichen und Symptomen der Krankheitsaktivität
 - Veränderungen der Prednisolon-Dosis
 - Hinzunahme neuer Medikation bzw. Hospitalisierung aufgrund gesteigerter Krankheitsaktivität
 - Veränderung im PGA
- Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)
 - Begründung der Patientenrelevanz: kein Surrogatendpunkt; unmittelbar patientenrelevant, da von der Krankheit in Mitleidenschaft gezogene Organsysteme betreffend.
 - Beschreibung und Validität: siehe oben unter SELENA-SLEDAI
- Veränderung der Prednisolon-Dosis
 - Begründung der Patientenrelevanz: kein Surrogatendpunkt; unmittelbar patientenrelevant, da relevant für Nebenwirkungen.
- Lebensqualität (SF-36, EQ-5D, Fatigue)
 - Begründung der Patientenrelevanz: keine Surrogatendpunkte; unmittelbar patientenrelevant, da vom Patienten selbst berichtet und seine Lebensqualität betreffend.
 - Beschreibung und Validität:
SF-36:
 - Der SF-36 (Medical Outcomes 36-Item Short Form Health Survey) ist ein generischer Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der für SLE schon in Beobachtungsstudien sowie in RCTs den Einfluss der Krankheit auf verschiedene Aspekte der Lebensqualität gezeigt hat (²⁷Alonso et al. 2004; ²⁸Gladman et al. 1996;

²⁹Smolen et al. 1999; ³⁰Strand, Crawford 2005; ³¹Thumboo et al. 1999;

³²Thumboo et al. 2000; ³³Ware, Jr., Sherbourne 1992).

- Beinhaltet 36 Fragen in 8 Domänen; Zeitraum: letzte 4 Wochen
- Wird ausgewertet über alle Fragen hinweg bzw. separat für die physischen und mentalen Komponenten (PCS bzw. MCS)
- Punktzahl: 0 (am schlechtesten) bis 100 (am besten)

EQ-5D

- Der EQ-5D ist ein allgemein einsetzbares Standardinstrument zur Evaluierung gesundheitsbezogener Lebensqualität (<http://www.euroqol.org>), der 5 Dimensionen umfasst.
- Die ermittelten Punktwerte werden verglichen mit den Durchschnittswerten für die US Gesamtbevölkerung (³⁴Shaw et al. 2005).

Fatigue (FACIT)

- Die Abgeschlagenheit/Müdigkeit (Fatigue) wurde gemessen mithilfe des FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)-Fragebogens Version 4.0 (www.facit.org). Er besteht aus 13 Rubriken und wird hier eingesetzt, um die Abgeschlagenheit innerhalb der letzten 7 Tage zu evaluieren.
- Mögliche Werte: 0-52 (0 = am schlechtesten, 52 = am besten)

- Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, Todesfälle, Infektionen, Schwerwiegende Infektionen)
 - Begründung der Patientenrelevanz: alle Endpunkte zur Arzneimittelsicherheit sind unmittelbar patientenrelevant und ermöglichen im Zusammenhang mit den Wirksamkeitsendpunkten die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Therapie.

Insgesamt wurden keine Surrogatendpunkte für den Beleg eines Zusatznutzens dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁵ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁷ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese

⁵ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

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

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

Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Studienübergreifende Meta-Analysen für randomisierte klinische Studien werden im Rahmen der Nutzen- und Zusatznutzenbewertung für das zu bewertende Arzneimittel (Belimumab) durchgeführt. Ergebnisse zu dichotomen Endpunkten werden (abhängig vom jeweiligen Endpunkt) mittels Odds Ratios, Hazard Ratios bzw. Inzidenz Ratios und den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen angegeben. Kontinuierliche Endpunkte werden – sofern geeignete validierte Relevanzschwellen vorliegen - durch Mittelwertsdifferenzen (und deren 95% Konfidenzintervallen) zusammengefasst. Im Falle des Nichtvorhandenseins von geeigneten Relevanzschwellen werden die Ergebnisse anstatt der Mittelwertsdifferenzen mit Hilfe des standardisierten Hedges' g (und dessen 95% Konfidenzintervall) als Schätzer für die Effektstärke (im Folgenden auch als Effect Size bezeichnet) dargestellt.

Kontinuierliche Endpunkte werden – sofern geeignete validierte Relevanzschwellen vorliegen - durch Mittelwertsdifferenzen zusammengefasst. Im Falle des Nichtvorhandenseins von geeigneten Relevanzschwellen werden die Ergebnisse anstatt der Mittelwertsdifferenzen mit Hilfe des standardisierten Hedges' g (und dessen 95% Konfidenzintervall) als Schätzer für die Effektstärke (im Folgenden auch als Effect Size bezeichnet) dargestellt.

Die Meta-Analysen werden sowohl durch Modelle mit festen als auch mit zufälligen Effekten berechnet und präsentiert. Die Modelle mit festen Effekten folgen der Inversen-Varianz Methodik, Modelle mit zufälligen Effekten der DerSimonian & Laird Methodik. Als Software wird das Statistikprogramm „Comprehensive Meta Analysis“ (Biostat™, USA), Version 2.2.064, verwendet. Im Falle von null Events wird 0,5 als Kontinuitätskorrektur für die betreffenden Zellen hinzuaddiert.

Das Vorliegen statistischer Heterogenität wurde anhand der I²-Statistik beurteilt. Ein I² von ≤ 50% wurde dabei als gering, > 50-75% als mäßig und ≥ 75% als stark heterogen interpretiert (³⁵Higgins et al. 2003).

Für die Diskussion und Einschätzung des Nutzens werden primär die Meta-Analysen mit zufälligen Effekten herangezogen. Die Angabe der Modelle mit festen Effekten dient hauptsächlich zur Einschätzung des Einflusses der Variabilität zwischen den Studien auf die Effektschätzungen der Modelle mit zufälligen Effekten.

Bei starker Heterogenität wird diskutiert, inwiefern überhaupt oder ggf. nur für eine Teilmenge der Studien eine Meta-Analyse interpretiert werden kann. In diesen Fällen werden Effektmodifikatoren diskutiert und möglicherweise identifiziert und durch geeignete Methoden (z.B. Subgruppenanalysen) analysiert und identifiziert.

Grafisch werden die Ergebnisse der Meta-Analysen (Odds Ratios, Hazard Ratios, Inzidenz Ratios bzw. Mittelwertsdifferenzen / Effect Sizes und 95% Konfidenzintervalle) mittels Forest Plots

dargestellt, aus denen sowohl die Einzelergebnisse der Studien auch die jeweiligen gepoolten Schätzer (mit festen und zufälligen Effekten) abzulesen sind. Eventuelle (geringfügige) Abweichungen zwischen den Einzelstudienresultaten der Forest-Plots und den Ergebnistabellen können in Einzelfällen auftreten und sind der Tatsache geschuldet, dass die Ergebnisse in den Forest-Plots durch logarithmische Transformation und Rücktransformation der Odds Ratios und Hazard Ratios berechnet werden.

Untersuchungen hinsichtlich eventueller Verzerrungen durch Publikationsbias mittels Funnel-Plot-Darstellungen wurden angesichts der zu erwartenden geringen Anzahl von Studien für das zu bewertende Arzneimittel (Belimumab) und der damit höchstwahrscheinlich vollständig vorliegenden relevanten Evidenz nicht als notwendig erachtet. Finden alle relevanten Studien des zu bewertenden Arzneimittels (Belimumab), die im Anwendungsgebiet durchgeführt wurden, Eingang in die Analyse, besteht dazu auch keine Notwendigkeit.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Bezüglich des zusammengesetzten primären Endpunktes SRI wird, im Sinne von Sensitivitätsanalysen dargestellt, wie robust dieser Endpunkt in Bezug auf eine Veränderung des cut-off Wertes für die Komponente „SELENA-SLEDAI Response“ ist. Dafür wurden Analysen mit schrittweise erhöhten cut-off Werten durchgeführt (der cut-off beträgt für den primären Endpunkt mindestens 4; Analysen werden bis zu einem cut-off von 10 vorgelegt).

Eine weitere Sensitivitätsanalyse wurde ebenfalls bezüglich des primären Wirksamkeitsendpunktes SRI dahingehend durchgeführt, dass geprüft wurde, ob und inwieweit die Operationalisierung der Studienprotokolle Einfluss auf das Ergebnis gehabt hat. Dafür wurden alle Patienten, die im Studienverlauf laut Studienprotokoll als „SRI Nicht-Responder“ gesetzt wurden, weil sie irgendwann im Studienverlauf unzulässige veränderte oder neue Begleitmedikation erhielten, als SRI-Responder gewertet, sofern sie die anderen Kriterien erfüllten.

Für den primären Wirksamkeitsendpunkt SRI wurde für die Population mit Zusatznutzen: „aktiver SLE“ (entspricht der Patientenpopulation, für die die Zulassung erteilt wurde) eine für dieses Kollektiv spezifische Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Es wird damit überprüft, ob in der Patientenpopulation „aktiver SLE“ das Ergebnis des SRI nennenswert durch diese Selektion beeinflusst worden sein könnte (mögliches Wirken des sogenannten „regression to the mean“-Phänomens). Die Population „aktiver SLE“ wird gebildet, in dem nur die Patienten des mITT-Kollektivs in diese Subgruppe einbezogen werden, die bei Baseline sowohl anti-dsDNA positiv waren als auch ein erniedrigtes Komplement aufwiesen. Der Hintergrund für diese Sensitivitätsanalyse ist der, dass eine Komponente des SRI, die „SELENA-SLEDAI Response“ (Kriterium: mindestens 4 Punkte Verbesserung gegenüber Baseline), in der Population „aktiver SLE“ überproportional durch Veränderungen im anti-dsDNA und im Komplement getriggert sein könnte. Die Sensitivitätsanalyse wird daher so durchgeführt, dass der SRI abweichend von den geplanten primären Wirksamkeitsanalysen und der im Dossier dargestellten Operationalisierung in diesem Kollektiv berechnet wird („modifizierter SRI“), ohne dass Verbesserungen sowohl im anti-dsDNA-Spiegel als auch im Komplement zu einer Verbesserung des SELENA-SLEDAI beitragen können (d.h. diese beiden Kriterien werden für die Sensitivitätsanalyse aus dem SELENA-SLEDAI gestrichen).

Für die Gesamtstudienpopulation (modified intention to treat (mITT) Population) werden die berichteten Endpunkte jeweils auf Studienebene und zusätzlich (aufgrund des einheitlichen Studiendesigns und der weitgehend einheitlichen Patientenpopulation) gepoolt dargestellt. Die Betrachtung der Einzelstudien trägt im Sinne einer Sensitivitätsanalyse zur Bewertung der gepoolten Analyse bei. Für den primären Endpunkt (SLE Responder Index, SRI) und dessen Komponenten wurden zusätzlich statistische Interaktionstests durchgeführt, um den eventuellen Einfluss der Einzelstudie auf die gepoolte Schätzung zu prüfen.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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

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

Es werden keine Subgruppenanalysen bezüglich der Nutzen- oder Zusatznutzenbewertung vorgelegt.

Ebenfalls werden keine Effektmodifikatoren untersucht, da diesbezüglich keine Erkenntnisse vorliegen und die breite Zulassungsindikation mit der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ dazu auch keine weiteren Differenzierungen erforderlich macht.

Jedoch soll – um Missverständnisse zu vermeiden – auch an dieser Stelle darauf hingewiesen werden (Details siehe in Abschnitt 4.3.1.2.1) dass zusätzlich zu den Ergebnisdarstellungen und Analysen zur Nutzen- bzw. Zusatznutzenbewertung basierend auf der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ im hier vorliegenden Hauptteil des Moduls 4, in einem separaten Anhang zum Dossier (Anhang 4-H) die Ergebnisse der beiden hier relevanten Phase III Zulassungsstudien komplett dargestellt werden (jeweils Ergebnisse der Einzelstudien und gepoolte Analysen). Die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ ist im allgemeinen Wortsinn eine Subgruppe der Studienpopulation, bedingt durch die zugelassene Indikation. Es handelt sich hierbei aber nicht um eine Subgruppe im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung.

In einem weiteren zusätzlichen Anhang (Anhang 4-I) sind die Ergebnisse der „Sensitivitäts-Subpopulation zur Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ ebenfalls analog zum Modul 4 dargestellt (jeweils Ergebnisse pro Studie und Meta-Analysen).

Die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“, die in weiterer Einschränkung der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ nur aus den Patienten besteht, die in den o.g. Studien zu keinem Studienzeitpunkt in Deutschland für die SLE-Therapie nicht zugelassene Medikamente erhalten hatten (³⁶Gemeinsamer Bundesausschuss 2011) wird im Sinne einer Sensitivitätsanalyse bereitgestellt (näheres zur Erläuterung siehe ebenfalls unter 4.3.1.2.1).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁸. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁰ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹¹, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹³.

⁸ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁰ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹¹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹² B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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

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

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Ein indirekter Vergleich zwischen Belimumab und anderen Arzneimitteln wurde nicht durchgeführt, weil randomisierte kontrollierte direkte Vergleichsstudien zur Beantwortung der Forschungsfrage vorliegen. Ein indirekter Vergleich darüber hinaus wäre – im Hinblick auf die vom GBA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie – methodisch nur zielführend gewesen, wenn es weitere randomisierte kontrollierte Studien gegeben hätte, die „Standardtherapie“ oder besser noch „optimierte Standardtherapie“ (entweder als Zusatztherapie oder allein) im Vergleich zu Placebo vergleichend untersucht hätten. Für beide Varianten gab es solche Studien aber nicht, wie die Literaturrecherche in Modul 3 zeigt.

Deshalb wird die Bewertung des Zusatznutzens für das zu prüfende Arzneimittel Belimumab, welches als Zusatztherapie zur bestehenden Standardtherapie indiziert ist, hier nicht als indirekter oder direkter Vergleich zu einem oder mehreren anderen Arzneimitteln vorgenommen. Vielmehr wurde erstens gezeigt (Abschnitt 3.1), dass die in der hier verwendeten, einzig verfügbaren Evidenz (den Phase III Zulassungsstudien) begleitend bei Studienbeginn und im Studienverlauf verabreichte Basistherapie, zu der Belimumab oder Placebo randomisiert zusätzlich gegeben wurde, die Charakterisierung als „optimierte Standardtherapie“ rechtfertigt. Als Zweites wird sodann der Nutzen von zusätzlich zur Standardtherapie verabreichtem Belimumab zu zusätzlich zur Standardtherapie verabreichtem Placebo quantifiziert.

Beim anerkannten Nachweis dieser beiden Elemente kann dann geschlossen werden, dass der nachgewiesene Nutzen für das zu bewertende Arzneimittel Belimumab im vorliegenden Fall identisch ist mit dem nachgewiesenen Zusatznutzen dieses Medikamentes für das dazugehörige Patientenkollektiv (aktive, Autokörper-positive, erwachsene SLE Patienten, die trotz vorhandener Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen).

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Indikation SLE

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NCT00071487 (LBSL02) Phase II	ja	abgeschlossen	76 Wochen (52 Wochen Plazebo- kontrolliert + 24 Wochen offene Verlängerung)	- Belimumab i.v. 1 mg/kg KG - Belimumab i.v. 4 mg/kg KG - Belimumab i.v. 10 mg/kg KG - Plazebo
NCT00424476 (HGS1006-C1057) (BLISS-52) Phase III	ja	abgeschlossen	52 Wochen	- Belimumab i.v. 1 mg/kg KG - Belimumab i.v. 10 mg/kg KG - Plazebo
NCT00410384 (HGS1006-C1056) (BLISS-76) Phase III	ja	abgeschlossen	76 Wochen	- Belimumab i.v. 1 mg/kg KG - Belimumab i.v. 10 mg/kg KG - Plazebo
NCT00657007 (LBSL01) Phase I	ja	abgeschlossen	21 Tage	- Belimumab i.v. 1 mg/kg KG - Belimumab i.v. 4 mg/kg KG - Belimumab i.v. 10 mg/kg KG - Belimumab i.v. 20 mg/kg KG
NCT00732940 (HGS1006-C1070) Phase II	ja	laufend	24 Wochen (+ 144 Wochen offene Nachverfolgung)	- Belimumab s.c. 100 mg - Belimumab s.c. 200 mg

Tabelle 4-7 (Fortsetzung): Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT (und weitere) mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Indikation SLE

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
HGS1006-1105 Phase I	nein	laufend	70 Tage	- Phase 1: Einmaldosis s.c. 200 mg/ml in Volumen von 1,2 ml, 1,0 ml oder 2x 0,6 ml bzw. i.v. 10 mg/kg KG - Phase 2: Mehrfachdosen s.c. in Volumen von 1,0 ml oder 2x 0,6 ml
NCT01345253 (GSK1550188 / BEL113750) Phase III in Japan/Korea	nein	laufend	52 Wochen	- Belimumab i.v. 10 mg/kg KG - Plazebo
HGS1006- C1056.VAC Vakzin-Substudie zu BLISS-76 Phase III	ja	abgeschlossen	76 Wochen	- Belimumab i.v. 1 mg/kg KG - Belimumab i.v. 10 mg/kg KG - Plazebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand: 15. Juni 2011

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7: genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NCT00071487 (LBSL02) Phase II	Keine mit den Studien der Phase 3 vergleichbare "optimierte Standardtherapie"(zweckmäßige Vergleichstherapie) als Basistherapie aufgrund mangelnder Kontrolle der SLE-Begleitmedikation, ⇒ Studie enthält keine relevanten Daten zur gemeinsamen und kohärenten Beurteilung des Nutzens bzw. Zusatznutzens in der Zielpopulation
HGS1006-1105 Phase I	Nicht Plazebo-kontrolliert. Laufende Studie. ⇒ keine Wirksamkeits-Beurteilung möglich
NCT00732940 (HGS1006-C1070) Phase II	Laufende Studie mit subkutaner Gabe (entspricht nicht der Zulassung)
HGS1006-1105 Phase I	Laufende Studie mit subkutaner Gabe (entspricht nicht der Zulassung)
NCT01345253 (GSK1550188 / BEL113750) Phase III in Japan/Korea	Laufende Studie ⇒ keine Wirksamkeits-Beurteilung möglich
HGS1006-C1056.VAC Vakzin-Substudie zu BLISS-76 Phase III	Spezifische Fragestellung (Vakzinstudie) außerhalb der Forschungsfrage dieses Dossiers; Substudie der eingeschlossenen Studie HGS1006-C1056

Relevant für die Nutzenbewertung sind ausschließlich die Phase III-Zulassungsstudien HGS1006-C1056 und HGS1006-C1057. Der Ausschluss der Phase II-Studie LBSL02 ist damit begründet, dass eine andere Patientenpopulation eingeschlossen wurde, im Studienverlauf eine sehr geringe Kontrolle der Veränderungen der Basismedikation vorgesehen war und die beiden primären Endpunkte dieser Dosisfindungsstudie anders definiert worden waren. Hinzu kommt, dass eine post-hoc Analyse einer Untergruppe dieser Studien für die schließlich festgelegte Zulassungsindikation wegen differierender oder gar nicht erhobener Kriterien nicht vorgenommen werden konnte. Die Phase II-Studie LBSL02 besaß deshalb bereits im Zulassungsverfahren lediglich unterstützenden, hypothesengenerierenden Wert, während die beiden Phase III-Studien (HGS1006-C1056 und – C1057) pivotal und hypothesenprüfend waren. Diese Einschätzung wurde bereits im Zulassungsdossier so getroffen und im CHMP-Report (⁶EMA 2011) bestätigt:

„Die Wirksamkeits-Studien im klinischen Entwicklungsprogramm von Belimumab schließen die Studien LBSL02, C1056 und C1057 ein. Die Phase 2-Studie (LBSL02) hat, trotz ihres supportiven Wertes, nicht substanziell zur ganzheitlichen Bewertung der Wirksamkeit beigetragen, da gegenüber den Phase 3-Studien C1056 und C1057 Unterschiede in der Patientenpopulation, dem primären Wirksamkeitsendpunkt und einer mangelnden Kontrolle der Begleit-Medikation bestanden haben.

Die Wirksamkeitsdaten aus der Phase 2-Studie werden in diesem Dokument primär im Kontext der Fragen diskutiert, wie die generierten Ergebnisse zum Design der Phase 3-Studien beigetragen haben und ob die Analyse der seropositiven Patienten (d. h. Autoantikörper-positiv) die Ergebnisse der Phase 3-Studien unterstützt. Demnach werden die Wirksamkeitsdaten der Phase 2-Studie als supportiv und Hypothesengenerierend betrachtet, während die Phase 3-Studien als pivotal und Hypothesenprüfend gesehen werden. Damit wird die primäre Wirksamkeits-Population durch die Phase 3-Studien repräsentiert.“ [Übersetzung GSK]

Für die Nutzen- bzw. Zusatznutzenbewertung wurde die Studie LBSL02 komplett ausgeschlossen, da zusätzlich zu den Argumenten aus der Sicht der Zulassungsbehörden ein weiteres Argument gegen die gemeinsame Betrachtung dieser Phase-II Studie mit den Phase-III Studien spricht: Denkbare post-hoc Subgruppenanalysen einer Patientenpopulation der Studie LBSL02, die innerhalb der erteilten Indikation für Belimumab gelegen hat, sind nicht sinnvoll mit den entsprechenden Analysen der beiden relevanten Phase-III Studien bezüglich patientenrelevanter Effekte von Belimumab zusammenfassbar, da sich die Basismedikation und deren Anpassung im Studienverlauf zwischen LBSL02 und den Phase-III-Studien deutlich unterschieden hat. Dies war durch die unterschiedlichen Studiendesigns bedingt, ist also kein Ergebnis einer „zufälligen“ und zwischen den Entwicklungsphasen unterschiedlichen Patientenselektion.

Dieses Argument der unterschiedlichen Basismedikation ist hier für die Nutzen- bzw. Zusatznutzenbewertung von essentieller Wichtigkeit, da die vom GBA empfohlene zweckmäßige Vergleichstherapie gerade diese „Basistherapie“ ist, wobei an diese noch spezielle Bedingungen im Sinne einer „optimierten Standardtherapie“ geknüpft wurden (siehe 3.2).

Im Einzelnen sollen folgende konkrete Charakteristika und Studienergebnisse für eine Verdeutlichung dieser Unterschiede angeführt werden:

- Die Anpassung jeglicher Begleittherapie war in der LBSL02 praktisch ohne Restriktionen möglich, während sie in den beiden Studien der Phase III bestimmten Restriktionen unterworfen war. Diese Restriktionen in den Studien der Phase III waren so gewählt, dass einerseits notwendige Therapieanpassungen für alle Patienten möglich waren, andererseits jedoch der unmittelbare Effekt des zusätzlich gegebenen Belimumab im Vergleich zum (ebenfalls zusätzlich gegebenen) Placebo kausal auf diesen randomisierten Therapievergleich zurückgeführt werden konnte. Bei der LBSL02 kann jedoch bei differentiellen (d.h. zwischen den Studienarmen unterschiedlichen) Anpassungen der Begleittherapie nicht mehr zwischen diesen Anpassungseffekten und dem Effekt des randomisierten Therapievergleichs unterschieden werden – zumindest in einem deutlich geringeren Maße als in den Studien der Phase III (was die EMA ebenso interpretiert hat).
- In der Studie LBSL02 wurden dieser Studiendesign-Vorgabe folgend, auch tatsächlich höhere Unterschiede der mittleren Senkungen der Steroid-Dosis im Studienverlauf

(bei Woche 52 im Vergleich zu Baseline) zwischen Belimumab und Plazebo beobachtet, als in den beiden Studien der Phase III.

- Zusätzlich ist auch der Unterschied der Raten derjenigen Patienten, deren Steroid-Dosis im Studienverlauf auf > 7.5 mg/d erhöht wurde, zwischen Belimumab und Plazebo in der Studie LBSL02 größer als dieser Unterschied zwischen den Studienarmen in den beiden Studien der Phase III.
- Zu den beiden vorhergehenden Punkten sei zusätzlich darauf hingewiesen, dass in der Studie LBSL02 bei Baseline die mittleren Steroid-Dosen niedriger waren und weniger Patienten bereits Steroide erhielten, als in den Studien der Phase III.
- Weiterhin ist in der Studie LBSL02 sowohl der Anteil der Patienten, die am Studienende Immunsuppressiva erhielten, als auch der Anteil derer, die am Studienende Antimalariamittel bekamen, höher als in beiden Studien der Phase III. Bei Baseline waren die Raten der Patienten mit diesen Medikamenten zwischen der Studie LBSL02 und den Studien der Phase III vergleichbar.

Das bedeutet zusammenfassend, dass sich als Folge der bezüglich der Kontrolle der Begleitmedikation unterschiedlichen Studiendesigns der Anteil an Veränderungen (Zunahme) der Begleitmedikation im Studienverlauf zwischen der Studie LBSL02 und den Studien der Phase III auch tatsächlich unterschieden haben und zusätzlich dieser Anteil an Veränderungen in der Studie LBSL02 zwischen Belimumab (10 mg/kg) und Plazebo deutlicher differierte, als in den Studien der Phase III.

Der Behandlungseffekt von Belimumab versus Placebo wird in diesen unterschiedlichen Studiendesigns wegen der besonderen Situation, als Zusatztherapie geprüft zu werden, in der Phase II Studie LBSL02 – wie oben gezeigt wurde - viel stärker über Veränderungen der Begleitmedikation abgebildet als in den Phase III Studien. Dadurch besteht für die Studie LBSL02 theoretisch eine geringere Chance, einen solchen, als unabhängig von den Entwicklungs-Phasen anzunehmenden Behandlungseffekt gleichermaßen in dem primären Wirksamkeitsendpunkt SRI abzubilden. Dieser Behandlungseffekt wird durch die möglichen differentiellen Veränderungen der Begleitmedikation in der Studie LBSL02 „maskiert“. In den Phase III Studien hingegen wurden diese Veränderungen stärker reglementiert (dahingehend, dass differentielle Änderungen der Begleitmedikation zwischen Belimumab und Placebo – bei insgesamt durchaus erlaubten Änderungen im Studienverlauf - auf ein bestimmtes Maß reduziert wurden) und damit wurde der Behandlungseffekt von Belimumab (versus Placebo) direkter im primären Wirksamkeitsendpunkt SRI abbildbar. Bei einer Zusammenfassung der Evidenz dieser beiden Ansätze, also der Phase II Studie mit den Phase III Studien, könnte ein Behandlungseffekt damit nicht kohärent abgebildet werden.

Damit würde sowohl eine Einzelbetrachtung (einer Subpopulation) der Studie LBSL02 als auch eine gemeinsame Betrachtung der Studie LBSL02 (oder einer Subpopulation daraus) mit den beiden Studien der Phase III in einer Meta-Analyse nicht den Anforderungen gerecht, dass es sich dabei jeweils um die Gabe von Belimumab zusätzlich zu einer an den gleichen Maßstäben oder Definitionen gemessenen „optimierten Standardtherapie“ handelte.

Deshalb wird der Beitrag der Studie LBSL02 zur Nutzen- bzw. Zusatznutzenbewertung als nicht relevant betrachtet und die Studie deshalb von der Darstellung und Analyse im Rahmen dieses Dossiers ausgeschlossen.

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

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

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

Eine bibliografische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. [Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.^b)
NCT00424476 (HGS1006-C1057) (BLISS-52) Phase III	Gefunden in: • clinicaltrials.gov NCT00424476 (³⁷ GSK/HGS 2012) (³⁸ GSK/HGS 2012) (Studienergebnisse hinterlegt)	ja	n.d.
NCT00410384 (HGS1006-C1056) (BLISS-76) Phase III	Gefunden in: • clinicaltrials.gov NCT00410384 (³⁹ GSK/HGS 2012; ⁴⁰ GSK/HGS 2012) (Studienergebnisse hinterlegt)	ja	n.d.
NCT00071487 (LBSL02) Phase II	Gefunden in: • clinicaltrials.gov NCT00071487 (⁴¹ GSK/HGS 2012; ⁴² GSK/HGS 2012) (keine Studienergebnisse hinterlegt)	ja	n.d.
NCT00657007 (LBSL01) Phase I	Gefunden in: • clinicaltrials.gov NCT00657007 (⁴³ GSK/HGS 2012; ⁴⁴ GSK/HGS 2012) (keine Studienergebnisse hinterlegt)	ja	n.d.
NCT00732940 (HGS1006-C1070) Phase II	Gefunden in: • clinicaltrials.gov NCT00732940 (⁴⁵ GSK/HGS 2012; ⁴⁶ GSK/HGS 2012) (Studienergebnisse hinterlegt)	ja	n.d.
NCT00583362 (LBSL99) (Offene Verlängerung von LBSL02) Phase II	Gefunden in: • clinicaltrials.gov NCT00583362 (⁴⁷ GSK/HGS 2012; ⁴⁸ GSK/HGS 2012) (keine Studienergebnisse hinterlegt)	ja	n.d.
NCT00724867 (HGS1006-C1066) (Offene Verlängerung von BLISS-76 in den USA) Phase III	Gefunden in: • clinicaltrials.gov NCT00724867 (⁴⁹ GSK/HGS 2012; ⁵⁰ GSK/HGS 2012) (keine Studienergebnisse hinterlegt)	ja	n.d.

Tabelle 4-9 (Fortsetzung): Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
NCT00712933 (HGS1006-C1074) (Offene Verlängerung von BLISS-52 und -76 außerhalb USA) Phase III	Gefunden in: • clinicaltrials.gov NCT00712933 (⁵¹ GSK/HGS 2012; ⁵² GSK/HGS 2012) (keine Studienergebnisse hinterlegt)	ja	n.d.
NCT01345253 (GSK1550188 / BEL113750) Phase III in Japan/Korea	Gefunden in: • clinicaltrials.gov NCT01345253 (⁵³ GSK/HGS 2012; ⁵⁴ GSK/HGS 2012) (keine Studienergebnisse hinterlegt)	ja	n.d.

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: n.d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.

Link zur Suche auf www.clinicaltrials.gov:

http://clinicaltrials.gov/ct2/results?flds=Xk&flds=a&flds=b&term=belimumab&cond=lupus&show_flds=Y

Die Suche („Condition: Lupus“ und „Intervention: Belimumab“) auf der WHO-Website <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx> ergibt dieselben, oben genannten, 9 Studien wie die Suche auf ClinicalTrials.gov.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema

(Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Plazebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Plazebokontrolliert						
NCT00424476 (HGS1006-C1057) (BLISS-52) Phase III	Ja	Ja	Nein	Ja (siehe Modul 5)	Ja clinicaltrials.gov NCT00424476 (³⁷ GSK/HGS 2012; ³⁸ GSK/HGS 2012)	Ja (⁵⁵ Navarra et al. 2011)
NCT00410384 (HGS1006-C1056) (BLISS-76) Phase III	Ja	Ja	Nein	Ja (siehe Modul 5)	Ja clinicaltrials.gov NCT00410384 (³⁹ GSK/HGS 2012; ⁴⁰ GSK/HGS 2012)	Ja (⁵⁶ Furie et al. 2011)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n): keine Studien						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Im Folgenden werden die Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte nach der „Matrix der Endpunkte“ (siehe Abschnitt 4.3.1.3) für die zwei Studien der Phase III dargestellt.

Dabei werden ausschließlich die Ergebnisse für die add-on Plazebo-Behandlung und die des zu bewertenden Arzneimittels (add-on) für die zugelassene Dosierung von 10 mg/kg KG beschrieben.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Zur Bewertung des Nutzens bzw. Zusatznutzens wird die Population der Patienten mit Zusatznutzen („Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“) herangezogen. Dies ist eine Subpopulation der beiden in die Nutzenbewertung einfließenden Studienpopulationen, die die Patienten mit hoher Krankheitsaktivität aus den mITT-Populationen (Wirksamkeitsanalysen) bzw. aus den safety-Populationen (Verträglichkeitsanalysen) der beiden Phase III-Studien HGS1006-C1056 (BLISS-76) und HGS1006-C1057 (BLISS-52) umfaßt.

Die Einschlusskriterien der beiden Phase III-Studien (SLE-Diagnose nach den ACR-Kriterien sowie klinisch aktive, Autoantikörper-positive Erkrankung, definiert als SELENA SLEDAI Score ≥ 6 zum Screening und ANA-Titer $\geq 1:80$ und /oder anti-dsDNA ≥ 30 IU/mL zu zwei Zeitpunkten vor der Randomisierung) erlaubten es, dass Patienten mit unterschiedlichen hoher Krankheitsaktivität eingeschlossen wurden.

Begründung für die Charakterisierung der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“:

- Anti-dsDNA-Antikörper und C3/C4-Komplementspiegel werden routinemäßig in der klinischen Praxis gemessen, um die Krankheitsaktivität zu verfolgen. Dies ist Bestandteil der EULAR-Empfehlungen für den SLE (⁵⁷Bertsias et al. 2008).
- Anti-dsDNA und C3/C4-Komplementspiegel sind mit dem Auftreten von Schüben und Lupusnephritis assoziiert (⁵⁸Tseng et al. 2006; ⁵⁹Petri M et al. 2009) und haben daher klinische Relevanz.
- Das Messinstrument SELENA-SLEDAI als alternatives, klinisches Maß der Krankheitsaktivität, findet in der täglichen Praxis kaum Anwendung.

Die hier dargestellte „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ rekrutiert sich aus den Patienten der beiden Phase III-Studien, die bei Studienbeginn einen klinisch aktiven SLE mit erhöhter serologischer Aktivität hatten (anti-dsDNA-positiv und erniedrigtes Komplement (C3 oder C4) zu Studienbeginn). Diese Kombination zweier Biomarker – die als Beispiel für eine Definition der hohen Krankheitsaktivität durch die EMA gewählt und exemplarisch in

den Indikationstext aufgenommen wurde - bildet gleichzeitig die Basispopulation für die Indikation der Belimumab-Zulassung. **Deshalb ist diese Analyse auch die zentrale Analyse zur Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens von Belimumab, die hier im Hauptteil des Moduls 4 vorgelegt wird.**

Es werden mit der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ ca. 53% der mITT Populationen der Studien erfasst (gepoolte Angabe über die beiden Studien und Behandlungsgruppen).

Es sei hier in aller Deutlichkeit (da die Darstellung der Ergebnisse eine Abweichung von der Standard-Struktur des Moduls 4 erforderlich machte) darauf hingewiesen, dass die **Analyse der patientenrelevanten Endpunkte für die Gesamtpopulationen der beiden Studien der Phase III** (je Studie und als gepoolte Analyse) **ebenfalls vorgelegt** wird (in einem neu angelegten **Anhang 4-H**, der in vollständiger Analogie zu 4.3.1 aufgebaut ist). Damit können diese Ergebnisse – obzwar nicht für die Nutzen- bzw. Zusatznutzenbewertung relevant - zu Vergleichszwecken ebenfalls analog strukturiert eingesehen werden. Detailangaben zum **Verzerrungspotential** für diese komplette Studienpopulation werden im **Anhang 4-G1** dargelegt (analog zu den Anforderungen aus 4-G).

Da der GBA als zweckmäßige Vergleichstherapie die optimierte Standardtherapie für SLE entsprechend des für Deutschland gültigen Zulassungsstadiums festgelegt hat und dieser Festlegung im vorliegenden Dossier auch gefolgt wird, wurde ebenfalls zusätzlich im Sinne einer Sensitivitätsanalyse zur eigentlichen Nutzen- bzw. Zusatznutzenanalyse eine zu 4.1.3 analoge Darstellung der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte in der Untergruppe der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ vorgelegt, die die Prüfung erlaubt, ob die Ergebnisse in dieser Untergruppe (Ausschluß aller Patienten, die bei Baseline oder im Studienverlauf jemals in Deutschland nicht zugelassene Medikamente zur Behandlung des SLE erhalten haben) sich eventuell von der Population mit Zusatznutzen unterscheiden und dies darüber hinaus eventuell relevante Auswirkungen auf die Bewertung des Nutzens- bzw. Zusatznutzens haben könnte.

Diese Untergruppe stellt jedoch keine Subpopulation im Sinne der Nutzen- bzw. Zusatznutzenbewertung dar, weshalb sie nicht in die Struktur des Moduls 4 lt. Verfahrensordnung eingepasst werden konnte und in einem weiteren neu geschaffenen Anhang dargestellt wird). Diese Population wird folglich als **„Sensitivitäts-Subpopulation zur Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“** bezeichnet und **Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte** je Studie der Phase III sowie dazugehörige Meta-Analysen **im Anhang 4-I dargestellt** (vollständige Analogie zur Aufbereitung der Evidenz in der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“). Detailangaben zum **Verzerrungspotential** für diese Sensitivitäts-Subpopulation werden im **Anhang 4-G2** dargelegt (analog zu den Anforderungen aus 4-G).

Der Zweck des geschilderten Vorgehens in diesem Dossiers ist, zu zeigen, dass die „Patientenpopulation mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ eine klinisch homogene Population ist und der Ausschluss von Patienten aus ihr, welche bei Baseline oder jemals im Studienverlauf

in Deutschland nicht zugelassene Medikamente zur Behandlung des SLE erhalten haben, diese Population und in Folge auch die Evidenzlage zur Nutzen- bzw. Zusatznutzenbewertung prinzipiell nicht bzw. höchstens irrelevant verändert.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NCT00424476 (HGS1006- C1057) (BLISS-52) Phase III	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥18J) mit SLE-Diagnose nach ACR-Kriterien, klinische Aktivität nach SELENA- SLEDAI ≥ 6 bei Screening und positive ANA bzw. anti-dsDNA- Antikörper zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten, davon mindestens einer während der Screening-Phase. Stabile Basistherapie seit ≥ 30 Tagen. Population mit Zusatznutzen = Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (positive anti- dsDNA-Antikörper und niedriger C3- oder C4-Spiegel)	Belimumab i.v. 1 mg/kg KG (n=159) Belimumab i.v. 10 mg/kg KG (n=171) Plazebo (n=156)	52 Wochen	Europa, Lateinamerika, Pazifisch-asiatischer Raum (Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Kolumbien, Hong Kong, Indien, Südkorea, Peru, Philippinen, Rumänien, Russland, Taiwan) 5/2007 – 3/2010	SLE Responder Index (SRI)- Ansprechrate nach 52 Wochen; Einzelkomponenten des SRI (SELENA- SLEDAI, BILAG, PGA), Schübe (SELENA-SLEDAI, BILAG), Steroidverbrauch, Organbeteiligung, Lebensqualität (SF- 36, EQ-5D, Fatigue), sicherheitsrelevante Endpunkte (z.B. Infektionen)

Tabelle 4-11 (Fortsetzung): Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NCT00410384 (HGS1006- C1056) (BLISS-76) Phase III	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥18J) mit SLE-Diagnose nach ACR-Kriterien, klinische Aktivität nach SELENA- SLEDAI ≥ 6 bei Screening und positive ANA bzw. anti-dsDNA- Antikörper zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten, davon mindestens einer während der Screening-Phase. Stabile Basistherapie seit ≥ 30 Tagen. Population mit Zusatznutzen = Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (positive anti- dsDNA-Antikörper und niedriger C3- oder C4-Spiegel)	Belimumab i.v. 1 mg/kg KG (n=125) Belimumab i.v. 10 mg/kg KG (n=134) Plazebo (n=131)	76 Wochen	Europa, Nordamerika, Lateinamerika (USA, Österreich, Belgien, Kanada, Costa Rica, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Mexiko, Niederland, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Slowakei, Spanien, Schweden, Großbritannien) 2/2007 – 3/2010	SLE Responder Index (SRI)- Ansprechrate nach 52 Wochen; Einzelkomponenten des SRI (SELENA- SLEDAI, BILAG, PGA), Schübe (SELENA-SLEDAI, BILAG), Steroidverbrauch, Organbeteiligung, Lebensqualität (SF- 36, EQ-5D, Fatigue), sicherheitsrelevante Endpunkte (z.B. Infektionen)

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Verabreichung
NCT00424476 (HGS1006-C1057) (BLISS-52) Phase III	Belimumab i.v. 1 mg/kg KG (Zzgl. zur Basistherapie)	Belimumab i.v. 10 mg/kg KG (Zzgl. zur Basistherapie)	Plazebo (Zzgl. zur Basistherapie)	Infusion an Tag 0, 14, 28 und alle weiteren 28 Tage
NCT00410384 (HGS1006-C1056) (BLISS-76) Phase III	Belimumab i.v. 1 mg/kg KG (Zzgl. zur Basistherapie)	Belimumab i.v. 10 mg/kg KG (Zzgl. zur Basistherapie)	Plazebo (Zzgl. zur Basistherapie)	Infusion an Tag 0, 14, 28 und alle weiteren 28 Tage

Die Daten für die Gruppe 1 werden im weiteren Dossier nicht dargestellt, da diese Dosierung nicht zugelassen wurde.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie und Krankheitslast zu Studienbeginn) – RCT (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

Demographie und Krankheitslast zu Studienbeginn				
	NCT00424476 (HGS1006-C1057)		NCT00410384 (HGS1006-C1056)	
Behandlungsgruppe	Plazebo*	Bel. 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Bel. 10 mg/kg KG*
Anzahl der Patienten in der Analyse (N)	156	171	131	134
Demographie				
Alter in Jahren [Mittelwert ± SD]	33,6±11,3	33,4±10,4	35,5±9,9	36,6±10,5
Frauen [N (%)]	144 (92,3)	167 (97,7)	120 (91,6)	125 (93,3)
Ethnie				
Kaukasisch [N (%)]	39 (25,0)	35 (20,5)	84 (64,1)	90 (67,2)
Asiatisch [N (%)]	69 (44,2)	84 (49,1)	8 (6,1)	7 (5,2)
Schwarz/Afrikanisch-Amerikanisch [N (%)]	2 (1,3)	6 (3,5)	18 (13,7)	17 (12,7)
aus Alaska/Amerikanisch Indianisch [N (%)]	46 (29,5)	46 (26,9)	20 (15,3)	20 (14,9)
Hawaiianisch [N (%)]	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)
Multiethnisch [N (%)]	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hispanisch/Lateinamerikanisch [N (%)]	72 (46,2)	69 (40,4)	35 (26,7)	35 (26,1)
Krankheitslast				
Krankheitsdauer in Jahren [Mittelwert ± SD]	6,3±6,5	4,9±4,8	7,7±6,6	8,2±7,1
Krankheitsaktivität nach SELENA-SLEDAI Score [Mittelwert ± SD]	10,8±3,7	10,9±4,0	11,4±4,1	10,4±3,5
BILAG 1A oder 2B-Bewertungen [N (%)]	76 (48,7)	100 (58,5)	90 (68,7)	75 (56,0)
PGA Score [Mittelwert ± SD]	1,4±0,5	1,4±0,5	1,5±0,5	1,4±0,6
Anti-dsDNA positiv (≥30 IU/ml) [N (%)]	156 (100,0)	171 (100,0)	131 (100,0)	134 (100,0)
niedriger C3-Spiegel (<900mg/L) [N (%)]	118 (75,6)	128 (74,9)	100 (76,3)	99 (73,9)
niedriger C4-Spiegel (<16mg/dL) [N (%)]	135 (86,5)	155 (90,6)	118 (90,1)	125 (93,3)

Abkürzungen: Bel. = Belimumab; SD = Standardabweichung; IU = International Unit

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (Einsatz von Basismedikation) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Behandlungsgruppen: Plazebo und die zugelassene Dosierung Belimumab 10 mg/kg KG] – RCT (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

Basismedikation zu Studienbeginn [Population: Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE]				
	NCT00424476 (HGS1006-C1057)		NCT00410384 (HGS1006-C1056)	
Behandlungsgruppe	Plazebo*	Bel. 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Bel. 10 mg/kg KG*
Anzahl der Patienten in der Analyse (N)	156	171	131	134
Prednisolon				
Anteil Patienten mit Prednisolon [N (%)]	151 (96,8)	166 (97,1)	111 (84,7)	110 (82,1)
Anteil Patienten mit Prednisolon-Dosis >7.5 mg/Tag [N (%)]	107 (68,6)	124 (72,5)	66 (50,4)	71 (53,0)
Mittlere Prednisolon-Dosis [mg/Tag ± SD]	12,2± 8,2	13,2±9,3	10,5±8,9	9,9±8,1
Antimalaria-Mittel [N (%)]	116 (74,4)	109 (63,7)	86 (65,6)	77 (57,5)
Immunsuppressiva				
Azathioprin [N (%)]	46 (29,5)	52 (30,4)	29 (22,1)	36 (26,9)
Cyclosporin [N (%)]	5 (3,2)	2 (1,2)	4 (3,1)	4 (3,0)
Cyclophosphamid [N (%)]	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,7)
Leflunomid [N (%)]	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (1,5)	0 (0,0)
Methotrexat [N (%)]	15 (9,6)	14 (8,2)	30 (22,9)	12 (9,0)
Mycophenolat [N (%)]	11 (7,1)	10 (5,8)	25 (19,1)	33 (24,6)
NSAR [N (%)]	23 (14,7)	37 (21,6)	52 (39,7)	45 (33,6)
Antihypertensiva [N (%)]	37 (23,7)	41 (24,0)	32 (24,4)	37 (27,6)
HMG CoA-Reduktase Inhibitoren [N (%)]	9 (5,8)	11 (6,4)	12 (9,2)	12 (9,0)

Abkürzungen: Bel. = Belimumab; SD = Standardabweichung

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

Zusammenfassende Beschreibung für „Charakterisierung der Studienpopulationen“ – RCT (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE):

Krankheitslast zu Studienbeginn

- Die Krankheitsaktivität nach SELENA-SLEDAI und BILAG sowie die Arzteinschätzung PGA waren über die Behandlungsgruppen vergleichbar.

Basismedikation zu Studienbeginn

- Der Anteil an Patienten, die zu Studienbeginn Prednisolon einnahmen, lag für die Plazebo- und die Belimumab 10 mg/kg KG-Gruppe bei ca. 91%, mit einer mittleren Dosis von 11-12 mg.
- Der Anteil an Patienten, die zu Studienbeginn Antimalaria-Mittel einnahmen, lag für die Plazebo- und die Belimumab 10 mg/kg KG-Gruppen bei 70% bzw. 61%.
- Alle anderen Basistherapeutika waren über die Behandlungsgruppen vergleichbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Die Einschätzung des Verzerrungspotentials für jede Studie für die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ wird mit einem Bewertungsbogen im Anhang 4-G dokumentiert.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien die Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien die Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

- Da es sich bei der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um eine Subpopulation der Studienpopulation (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential in dieser Population auf Studienebene identisch bewertet, wie generell für die Studien. Dies ist dadurch begründet, da es sich um eine im Zulassungsverfahren definierte, medizinisch exakt beschriebene Subpopulation der Studienpatienten handelt, für die basierend auf diesem Auswahlprinzip kein anderes Verzerrungspotential angenommen werden kann als für die Studien insgesamt (keine differentielle Selektion). Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich im Anhang 4-G. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Studien insgesamt befindet sich im Anhang 4-G1.
- Es sei darauf hingewiesen, dass die Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Studienebene selbstverständlich unverändert (im Vergleich zur gesamten Studienpopulation) gilt, auch wenn eine Teilpopulation der Studienpopulation diesbezüglich bewertet wird. Unterschiede zur gesamten Studienpopulation können sich höchstens bezüglich der endpunktspezifischen Bewertungen des Verzerrungspotentials für Teilpopulationen ergeben. Der Vollständigkeit halber ist jedoch auch in 4-G die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene wiederholt worden.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

ENDPUNKTE	STUDIE	
	NCT00424476 (HGS1006-C1057) (BLISS-52) Phase III	NCT00410384 (HGS1006-C1056) (BLISS-76) Phase III
SRI (SLE Responder Index)	ja	ja
SRI-Einzelkomponenten		
SELENA-SLEDAI (Abnahme ≥ 4)	ja	ja
BILAG (keine neuen 1A/2B)	ja	ja
PGA (keine Zunahme $> 0,3$)	ja	ja
SRI im Zeitverlauf	ja	ja
Schübe (SLE Flare Index, SFI)		
SFI: Zeit bis zum ersten Schub	ja	ja
SFI: Zeit bis zum ersten schweren Schub	ja	ja
SFI: Schübe pro Patientenjahr	ja	ja
SFI: schwere Schübe pro Patientenjahr	ja	ja
Schübe (BILAG)		
BILAG: Zeit bis zum ersten Schub (1A/2B)	ja	ja
BILAG: Schübe pro Patientenjahr	ja	ja
Organbeteiligung		
Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)	ja	ja
PGA im Zeitverlauf (mittlere absolute Abnahme)	ja	ja
BILAG im Zeitverlauf [% Pat. ohne 1A/2B]	ja	ja
Prednisolon Dosisveränderungen		
Reduktion um $\geq 25\%$ auf $\leq 7,5$ mg/Tag (Wo 40-52)	ja	ja
Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag	ja	ja
Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag	ja	ja
Lebensqualität		

SF-36: Körperliche Gesundheit (PCS)	ja	ja
SF-36: Psychische Gesundheit (MCS)	ja	ja
SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit	ja	ja
SF-36: Körperliche Rollenfunktion	ja	ja
SF-36: Körperliche Schmerzen	ja	ja
SF-36: Allgemeine Gesundheit	ja	ja
SF-36: Vitalität	ja	ja
SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit	ja	ja
SF-36: Emotionale Rollenfunktion	ja	ja
SF-36: Psychisches Wohlbefinden	ja	ja
EQ-5D: Summenscore	ja	ja
EQ-5D: Beweglichkeit/Mobilität	ja	ja
EQ-5D: Für sich selbst sorgen	ja	ja
EQ-5D: Allgemeine Tätigkeiten	ja	ja
EQ-5D: Schmerzen/Körperliche Beschwerden	ja	ja
EQ-5D: Angst/Niedergeschlagenheit	ja	ja
EQ-5D: visuelle Analogskala	ja	ja
Fatigue (FACIT)	ja	ja
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse	ja	ja
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten	ja	ja
Todesfälle	ja	ja
Infektionen	ja	ja
Schwerwiegende Infektionen	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

4.3.1.3.1.1 SRI (SLE Responder Index) – RCT – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von „SRI (SLE Responder Index)“ – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006- C1057)	<p>Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt war das Ansprechen nach SRI (SLE Responder Index) zur Woche 52. SRI ist ein Kombinationsendpunkt aus 3 im SLE etablierten Messinstrumenten: SELENA SLEDAI (SS), BILAG und PGA. Ein Ansprechen ist wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des SS ≥ 4 Punkte vom Ausgangswert UND • keine Verschlechterung im PGA (Zunahme von $< 0,30$ Punkten vom Ausgangswert) UND • keine neue A- oder keine 2 neuen B-Bewertungen für Organbeteiligungen nach BILAG <p>Der SRI ist evidenzbasiert, beruht auf den Daten der Phase II Studie (LBSL02; ²Furie et al. 2009) und wurde in Zusammenarbeit mit FDA und EMA entwickelt.</p> <p>Der SRI misst die Reduktion der Krankheitsaktivität (SELENA SLEDAI Reduktion ≥ 4 Punkte), ohne gleichzeitige Verschlechterung in anderen oder demselben Organsystem (kein BILAG 1A/2B-Schübe) und ohne gleichzeitige Verschlechterung der Gesamtbeurteilung des Arztes (keine PGA-Verschlechterung).</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten). Fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet.</p>
NCT00410384 (HGS1006- C1056)	<p>Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt war das Ansprechen nach SRI (SLE Responder Index) zur Woche 52. SRI ist ein Kombinationsendpunkt aus 3 im SLE etablierten Messinstrumenten: SELENA SLEDAI (SS), BILAG und PGA. Ein Ansprechen ist wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des SS ≥ 4 Punkte vom Ausgangswert UND • keine Verschlechterung im PGA (Zunahme von $< 0,30$ Punkten vom Ausgangswert) UND • keine neue A- oder keine 2 neuen B-Bewertungen für Organbeteiligungen nach BILAG <p>Der SRI ist evidenzbasiert, beruht auf den Daten der Phase II Studie (LBSL02; ²Furie et al. 2009) und wurde in Zusammenarbeit mit FDA und EMA entwickelt.</p> <p>Der SRI misst die Reduktion der Krankheitsaktivität (SELENA SLEDAI Reduktion ≥ 4 Punkte), ohne gleichzeitige Verschlechterung in anderen oder demselben Organsystem (kein BILAG 1A/2B-Schübe) und ohne gleichzeitige Verschlechterung der Gesamtbeurteilung des Arztes (keine PGA-Verschlechterung).</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten). Fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet.</p>

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SRI (SLE Responder Index)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Da es sich bei der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um eine Subpopulation der Studienpopulation (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für den SRI identisch bewertet, wie für diesen Endpunkt basierend auf den mITT-Populationen der Studien. Dies ist dadurch begründet, da es sich um eine im Zulassungsverfahren definierte, medizinisch exakt beschriebene Subpopulation der Studienpatienten handelt, für die basierend auf diesem Auswahlprinzip kein anderes Verzerrungspotential angenommen werden kann als für den SRI in den entsprechenden Studienpopulationen insgesamt (keine differentielle Selektion). Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich im Anhang 4-G. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Studien insgesamt befindet sich im Anhang 4-G1.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für „SRI (SLE Responder Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

Erreichen des SRI (SLE Responder Index) zur Woche 52 [Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE]						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	156	171	54 (34,6)	96 (56,1)	---	2,79 (1,73 – 4,49) p < 0,0001
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	131	134	37 (28,2)	61 (45,5)	---	2,58 (1,50 – 4,43) p = 0,0006

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score ≤ 9 vs. ≥ 10 , Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie

Sensitivitätsanalysen SRI zur Woche 52 [Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE]:

- Nicht-Berücksichtigung von anti-dsDNA / Komplement im SLENA-SLEDAI als Komponente des SRI

In dieser Sensitivitätsanalyse wird überprüft, ob in der Patientenpopulation „aktiver SLE“ das Ergebnis des SRI nennenswert durch die Selektion in der Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE beeinflusst worden sein könnte (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4).

Der Hintergrund für diese Sensitivitätsanalyse ist der, dass eine Komponente des SRI, die „SELENA-SLEDAI Response“ (Kriterium: mindestens 4 Punkte Verbesserung gegenüber Baseline), in der Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE überproportional durch Veränderungen im anti-dsDNA und im Komplement getriggert sein könnte, da beide Kriterien (erhöhte dsDNA-Antikörper und Komplementverminderung) Items des SELENA-SLEDAI-Scores sind. Die Sensitivitätsanalyse wird daher so durchgeführt, dass der SRI abweichend von den geplanten primären Wirksamkeitsanalysen und der im Dossier dargestellten Operationalisierung in dieser Subpopulation berechnet wird, ohne dass Verbesserungen sowohl im anti-dsDNA-Spiegel als auch im Komplement zu einer Verbesserung des SELENA-SLEDAI beitragen können (d.h. diese beiden Kriterien werden für die Sensitivitätsanalyse aus dem SELENA-SLEDAI gestrichen).

Tabelle 4-20: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für den modifizierten SRI (SLE Responder Index) aus den gepoolten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ausschluss der Komponenten zur Veränderung des anti-dsDNA-Spiegels und der Veränderung des Komplements aus dem SELENA-SLEDAI – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Erreichen des modifizierten SRI (SLE Responder Index) zur Woche 52						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	156	171	50 (32,1)	88 (51,5)	---	2,67 (1,64, 4,36) p < 0.0001
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	131	134	33 (25,2)	53 (39,6)	---	2,35 (1,35, 4,10) p = 0.0026

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie

- Variation des cut-off Wertes für die SELENA-SLEDAI Responder-Definition

Tabelle 4-21: Ergebnisse für „SRI (SLE Responder Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Variation der SELENA-SLEDAI cut-off-Werte – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Erreichen des SRI (SLE Responder Index, unterschiedliche cut-off Werte) zur Woche 52						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio*** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
SRI5[§]						
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	156	171	34 (21,8)	73 (42,7)	---	3,50 (2,04-6,00) p < 0,0001
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	131	134	25 (19,1)	44 (32,8)	---	2,73 (1,48-5,03) p = 0,0013
SRI6[§]						
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	156	171	33 (21,2)	72 (42,1)	---	3,55 (2,06-6,09) p < 0,0001
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	131	134	24 (18,3)	42 (31,3)	---	2,72 (1,46-5,07) p = 0,0017
SRI7[§]						
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	140	149	22 (15,7)	43 (28,9)	---	2,39 (1,31-4,36) p = 0,0047
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	118	117	14 (11,9)	21 (17,9)	---	1,89 (0,87-4,12) p = 0,1070

Erreichen des SRI (SLE Responder Index, unterschiedliche cut-off Werte) zur Woche 52						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio*** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
SRI8^{\$}						
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	138	148	21 (15,2)	40 (27,0)	---	2,25 (1,22-4,13) p = 0,0094
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	115	115	13 (11,3)	21 (18,3)	---	2,23 (1,04-4,81) p = 0,0400
SRI9^{\$}						
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	107	114	8 (7,5)	23 (20,2)	---	3,13 (1,33-7,34) p = 0,0088
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	97	85	6 (6,2)	12 (14,1)	---	2,49 (0,89-6,96) p = 0,0813
SRI10^{\$}						
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	107	112	8 (7,5)	22 (19,6)	---	3,00 (1,27-7,08) p = 0,0122
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	96	81	6 (6,3)	12 (14,8)	---	2,46 (0,83-7,30) p = 0,1035

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** Auswertung der gepoolten Daten aus den beiden Phase III-Studien NCT00424476 (HGS1006-C1057) und NCT00410384 (HGS1006-C1056).

\$ „SRIx“ – SRI bei Zählung des Patienten als Responder, wenn die Verringerung des SELENA-SLEDAI \geq x, jeweils für die Patienten mit einem SELENA-SLEDAI \geq x bei Baseline.

*** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (\leq 9 vs. \geq 10), Proteinurie Level ($<$ 2 g/24Std vs. \geq 2 g/24Std) und Ethnie

- Sensitivitätsanalyse bezüglich der (im Studienprotokoll festgelegten) Regel „Unerlaubte Begleitmedikation im Studienverlauf = Non-Response“

Tabelle 4-22: Ergebnisse für „SRI (SLE Responder Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Keine Anwendung der Regel „Unerlaubte Begleitmedikation im Studienverlauf = Non-Response“ für jedwede Klasse an Begleitmedikation – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Erreichen des SRI (SLE Responder Index) zur Woche 52						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	156	171	58 (37,2)	99 (57,9)	---	2,71 (1,68-4,37) p < 0,0001
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	131	134	40 (30,5)	64 (47,8)	---	2,53 (1,49-4,31) p = 0,0006

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie

Zusammenfassende Beschreibung für „SRI (SLE Responder Index)“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE):

SRI-Ansprechen zur Woche 52:

- In beiden Studien (HGS1006-C1057 und HGS1006-C1056) wird unter Belimumab 10 mg/kg KG zuzüglich zur Basistherapie im Kollektiv „aktiver SLE“ der Wirksamkeits-Endpunkt SRI statistisch signifikant häufiger als unter Plazebo + Basistherapie erreicht (Unterschied 22% bzw. 17%).
- Zur Woche 52 reduziert Belimumab somit im Kollektiv „aktiver SLE“ die Krankheitsaktivität (SELENA SLEDAI Reduktion ≥ 4 Punkte), ohne dass bezüglich neuer Organbeteiligungen (BILAG 1A/2B-Schübe) sowie der Gesamtbeurteilung des Arztes eine Verschlechterung zu verzeichnen ist.

Sensitivitätsanalyse des Ansprechens bezüglich des modifizierten SRI zur Woche 52:

- Die Sensitivitätsanalyse zeigt, dass das Ergebnis bezüglich des SRI robust ist und nicht durch die Verknüpfung der beiden Subgruppen-definierenden Merkmale „ant-dsDNA-Spiegel und/oder „erniedrigtes Komplement“ mit dem SRI (beide Merkmale sind Elemente des SELENA-SLEDAI) beeinflusst worden ist. Die modifizierten SRI sind für beide Studien (HGS1006-C1057 und HGS1006-C1056) in beiden

Behandlungsgruppen gegenüber dem (originalen) SRI ungefähr gleichstark verringert, und der überlegene Behandlungseffekt unter Belimumab 10mg/kg KG im Vergleich zu Plazebo verändert sich in der Größenordnung jeweils nur geringfügig und bleibt statistisch signifikant.

Sensitivitätsanalyse bezüglich der Variation des cut-off Wertes für die SELENA-SLEDAI Responder Definition:

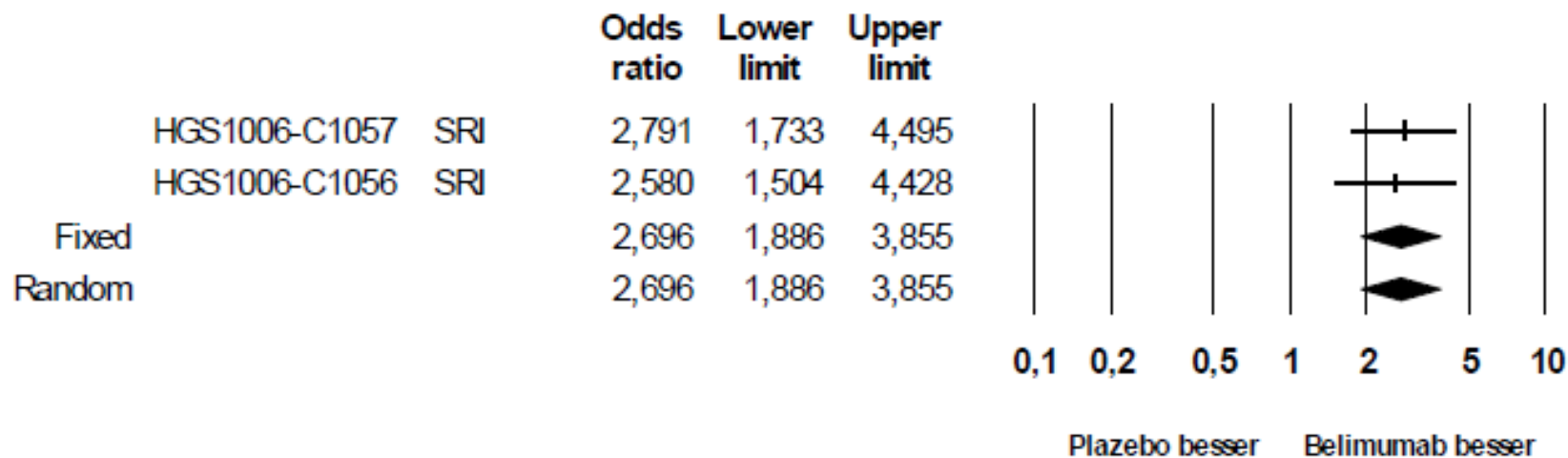
- Bei einer Variation des cut-off Wertes in der SELENA-SLEDAI Response (als Komponente des SRI) zwischen 4 (primärer Endpunkt) und 10 erweist sich der SRI als robust, d.h. auch für deutlich größere Verbesserungen im SELENA-SLEDAI als primär definiert bleibt der Behandlungseffekt in seiner Größenordnung weitestgehend bestehen, eher verstärkt er sich noch gegenüber der geplanten primären Analyse. Lediglich für die Studie HGS1006-C1056 wird der Effekt bei hohen SELENA-SLEDAI Schwellenwerten etwas abgeschwächt.

Sensitivitätsanalyse bezüglich der (im Studienprotokoll festgelegten) Regel „Unerlaubte Begleitmedikation im Studienverlauf = Non-Response“:

- Die Robustheit des SRI wurde dahingehend überprüft, ob die Regel, dass Patienten, die im Studienverlauf unerlaubte Begleitmedikation benötigt bzw. erhalten haben, automatisch bezüglich des SRI als „Non-Responder“ zu zählen sind, einen Einfluss auf die Wirksamkeitsbeurteilung hat. Es zeigt sich, dass in beiden Einzelstudien der SRI in der Größenordnung der ORs praktisch gleich und auch deren statistische Signifikanz erhalten bleibt. Daraus ergibt sich, dass diese Setzungen des Protokolls keinesfalls allein für den Wirksamkeitsnachweis verantwortlich zu machen sind und – oder anders formuliert – dass die Patienten, die unter diese Regelung gefallen sind, tatsächlich diese Medikationssteigerungen benötigt haben und deshalb folgerichtig der SRI auch bei Nichtbeachtung der Medikations-Regel nicht als Responder angesprochen hätte. Letzteres ist gleichzeitig für diese Fälle ein Hinweis darauf, dass der SRI eine sehr gute Sensitivität bei klinischer Verschlechterung des SLE besitzt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Abbildung 4-3: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SRI (SLE Responder Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den SRI (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 0\%$) einen statistisch signifikanten ($p < 0.0001$), Effekt zugunsten von Belimumab aus. Wegen der sehr geringen Heterogenität sind die Schätzer der Meta-Analysen mit festen und mit zufälligen Effekten identisch. Da es sich beim SRI um ein Erfolgskriterium handelt, soll darauf hingewiesen werden, dass dem im Ergebnis vorliegenden OR von 2.696 zugunsten von Belimumab ein inverses OR für den Mißerfolg (Non-response) von 0.37 (95% Konfidenzintervall 0.26 – 0.53) zugunsten von Belimumab entspricht. Mit diesem Ergebnis liegt der Beleg eines Zusatznutzens für Belimumab vor.

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

4.3.1.3.1.2 SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA) – RCT – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von „SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA)“ – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	<p>Das Erfüllen der Einzelkomponenten des primären Wirksamkeits-Endpunkt SRI ist definiert als (jeweils zur Woche 52):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SELENA-SLEDAI (SS): Reduktion des Krankheitsaktivitäts-Instruments SS um ≥ 4 Punkte vom Ausgangswert • BILAG 1A/2B: kein neuer A- oder keine 2 neuen B-Bewertungen für Organbeteiligungen nach BILAG • Physician Global Assessment (PGA): die Zunahme im PGA-Score musste $< 0,30$ Punkte vom Ausgangswert betragen (d.h. keine Verschlechterung im Arzt-Gesamturteil PGA) <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten). Fehlende Daten wurden jeweils als Nichtansprechen gewertet.</p>
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	<p>Das Erfüllen der Einzelkomponenten des primären Wirksamkeits-Endpunkt SRI ist definiert als (jeweils zur Woche 52):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SELENA-SLEDAI (SS): Reduktion des Krankheitsaktivitäts-Instruments SS um ≥ 4 Punkte vom Ausgangswert • BILAG 1A/2B: kein neuer A- oder keine 2 neuen B-Bewertungen für Organbeteiligungen nach BILAG • Physician Global Assessment (PGA): die Zunahme im PGA-Score musste $< 0,30$ Punkte vom Ausgangswert betragen (d.h. keine Verschlechterung im Arzt-Gesamturteil PGA) <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten). Fehlende Daten wurden jeweils als Nichtansprechen gewertet.</p>

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Alle drei SRI-Einzelkomponenten sind bezüglich des Verzerrungspotentials identisch zu bewerten, da es bezüglich keines der Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene Unterschiede zwischen den Einzelkomponenten des SRI gibt. Deshalb wird hier nur eine zusammengefaßte Bewertung für alle drei Einzelkomponenten angegeben
- Da es sich bei der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um eine Subpopulation der Studienpopulation (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für die SRI-Einzelkomponenten identisch bewertet, wie für für diese Endpunkte basierend auf den mITT-Populationen der Studien. Dies ist dadurch begründet, da es sich um eine im Zulassungsverfahren definierte, medizinisch exakt beschriebene Subpopulation der Studienpatienten handelt, für die basierend auf diesem Auswahlprinzip kein anderes Verzerrungspotential angenommen werden kann als für die Endpunkte in den

entsprechenden Studienpopulationen insgesamt (keine differentielle Selektion). Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich im Anhang 4-G. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Studien insgesamt befindet sich im Anhang 4-G1.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für „SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

SELENA-SLEDAI (Abnahme um ≥ 4 Punkte zur Woche 52) [Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE]						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	156	171	57 (36,5)	97 (56,7)	---	2,66 (1,65-4,29) p < 0,0001
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	131	134	41 (31,3)	64 (47,8)	---	2,49 (1,46-4,25) p = 0,0009
BILAG (keine neuen 1A oder 2B-Bewertungen zur Woche 52) [Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE]						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	156	171	105 (67,3)	137 (80,1)	---	2,05 (1,22-3,44) p = 0,0068
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	131	134	79 (60,3)	96 (71,6)	---	1,65 (0,98-2,78) p = 0,0617
PGA (keine Verschlechterung zur Woche 52) [Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE]						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	156	171	99 (63,5)	133 (77,8)	---	2,00 (1,22-3,28) p = 0,0060
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	131	134	74 (56,5)	94 (70,1)	---	1,79 (1,07-2,99) p = 0,0273

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie

Zusammenfassende Beschreibung für „SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA)“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE):SELENA-SLEDAI (Abnahme um ≥ 4 Punkte zu Woche 52):

Für beide Studien (HGS1006-C1057 & HGS1006-C1056) ist die Ansprechrate bzgl. des SELENA-SLEDAI zu Woche 52 im hier beschriebenen Kollektiv deutlich höher unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie. Der beobachtete Unterschied ist jeweils statistisch signifikant.

BILAG (keine neuen 1A- oder 2B-Bewertungen zu Woche 52):

Für beide Studien (HGS1006-C1057 & HGS1006-C1056) ist die BILAG-Ansprechrate zu Woche 52 im hier beschriebenen Kollektiv deutlich höher unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie. Für Studie HGS1006-C1057 ist der beobachtete Unterschied statistisch signifikant, für Studie HGS1006-C1056 wird die statistische Signifikanz knapp verfehlt.

PGA (keine Verschlechterung zu Woche 52):

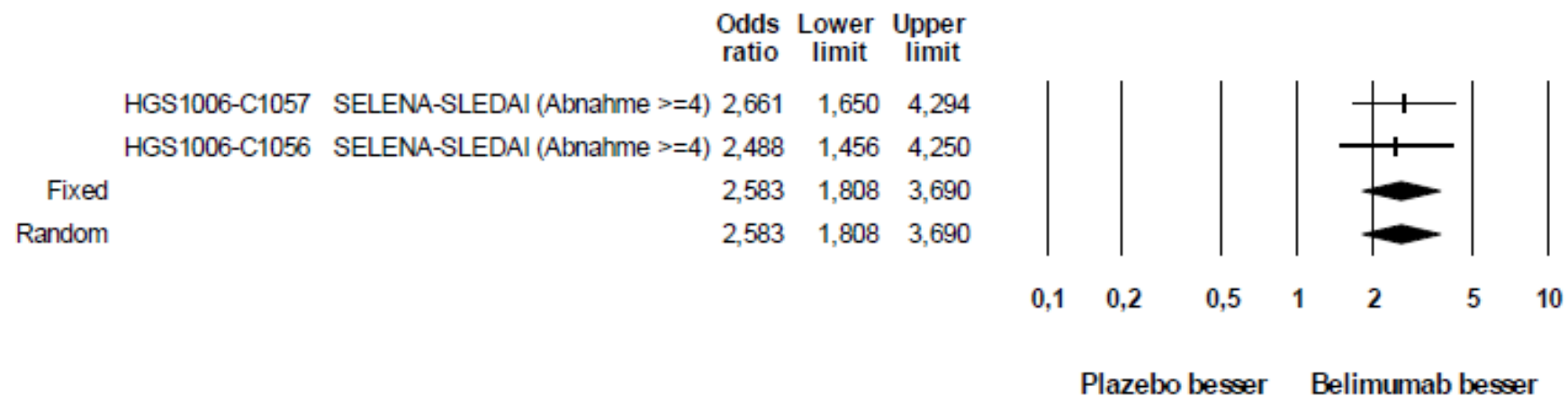
Für beide Studien (HGS1006-C1057 & HGS1006-C1056) ist die PGA-Ansprechrate zu Woche 52 im hier beschriebenen Kollektiv deutlich höher unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie. Der beobachtete Unterschied ist jeweils statistisch signifikant.

Zusammenfassung:

In der Analyse der Einzelstudien über das Kollektiv „aktiver SLE“ ist Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie somit auch für die Einzelkomponenten des SRI der Kombination Plazebo + Basistherapie signifikant überlegen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

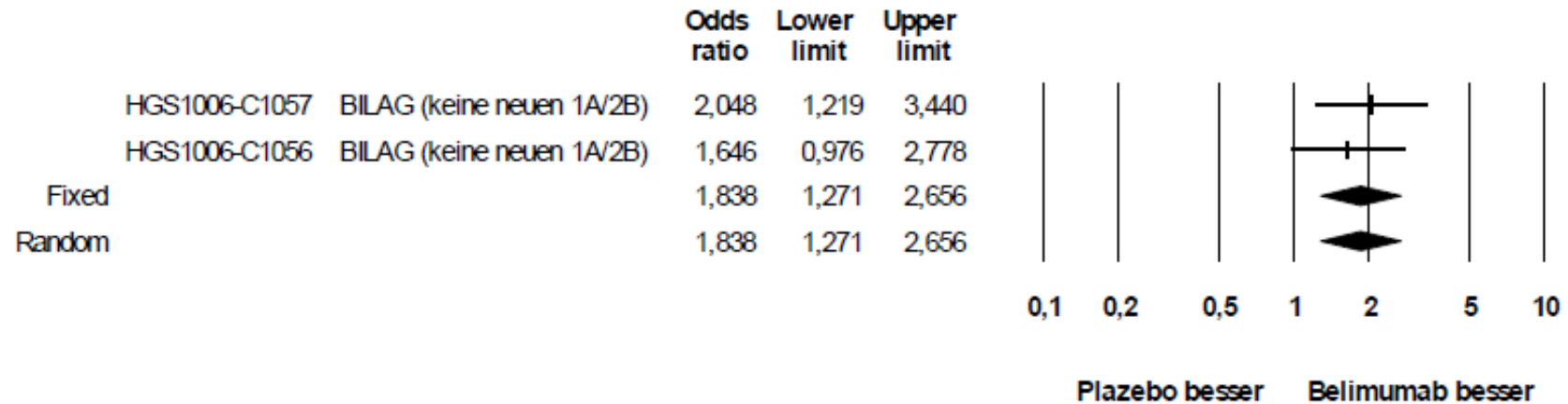
Abbildung 4-4: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SELENA-SLEDAI (Abnahme um ≥ 4 Punkte zur Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

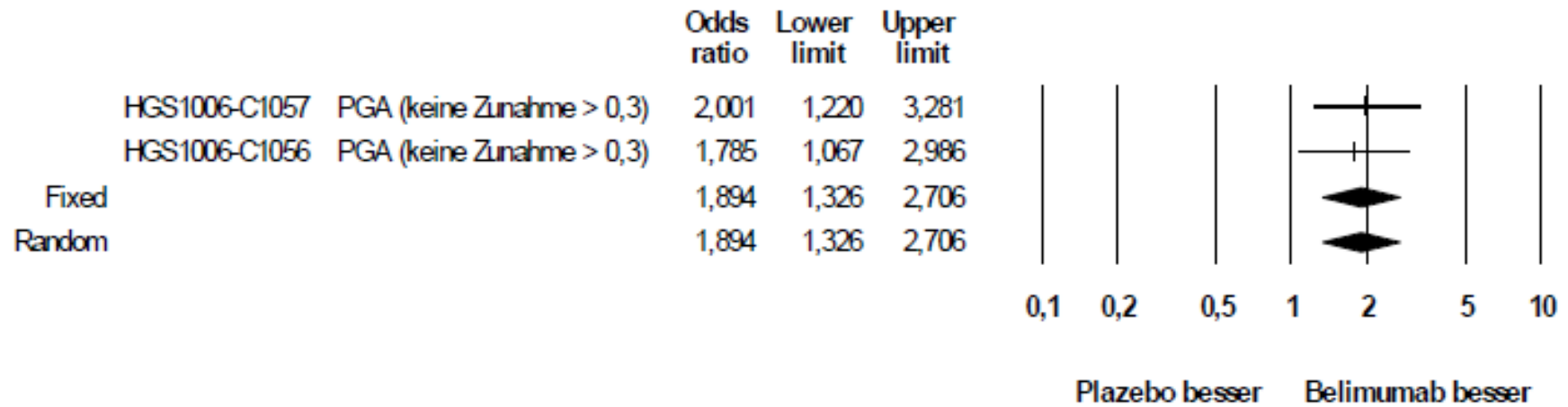
Abbildung 4-5: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „BILAG (keine neuen 1A oder 2B-Bewertungen zur Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Abbildung 4-6: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „PGA (keine Verschlechterung zur Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für die SRI-Einzelkomponenten (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei jeweils geringer Heterogenität ($I^2 = 0\%$) jeweils einen statistisch signifikanten [$p < 0.0001$ (SELENA-SLEDAI); $p = 0.001$ (BILAG) und $p = 0.0004$ (PGA)] Effekt zugunsten von Belimumab aus. Wegen der sehr geringen Heterogenität sind jeweils die Schätzer der Meta-Analysen mit festen und mit zufälligen Effekten identisch.

Da es sich bei allen drei Einzelkomponenten des SRI um Erfolgskriterien handelt, soll darauf hingewiesen werden, dass die im Ergebnis vorliegenden OR zugunsten von Belimumab einem jeweils inversen OR (analog für die Grenzen des 95% Konfidenzintervalls) für den Mißerfolg (Non-response bzw. Verschlechterung) zugunsten von Belimumab entspricht.

Mit diesen Ergebnissen wird der Beleg eines Zusatznutzens für Belimumab (wie beim SRI festgestellt) unterstützt indem ein Zusatznutzen konsistent für die drei Teilkomponenten des SRI belegt ist.

4.3.1.3.1.3 SRI im Zeitverlauf – RCT – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von „SRI im Zeitverlauf“

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	<p>Der SRI wurde, wie in Tabelle 4-22 beschrieben, an jedem im Protokoll definierten Besuch über den Zeitverlauf erhoben. Dargestellt werden hier die Daten zu den Wochen 12, 24 und 52.</p> <p>Die Operationalisierung zu den jeweiligen Endpunkten entspricht derjenigen im Abschnitt zum SRI zu Woche 52 (primärer Endpunkt)</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet.</p>
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	<p>Der SRI wurde, wie in Tabelle 4-22 beschrieben, an jedem im Protokoll definierten Besuch über den Zeitverlauf erhoben. Dargestellt werden hier die Daten zu den Wochen 12, 24 und 52.</p> <p>Die Operationalisierung zu den jeweiligen Endpunkten entspricht derjenigen im Abschnitt zum SRI zu Woche 52 (primärer Endpunkt)</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet.</p>

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SRI im Zeitverlauf“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Da es sich bei der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um eine Subpopulation der Studienpopulation (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für den SRI identisch bewertet, wie für diesen Endpunkt basierend auf den mITT-Populationen der Studien. Dies ist dadurch begründet, da es sich um eine im Zulassungsverfahren definierte, medizinisch exakt beschriebene Subpopulation der Studienpatienten handelt, für die basierend auf diesem Auswahlprinzip kein anderes Verzerrungspotential angenommen werden kann als für den SRI in den entsprechenden Studienpopulationen insgesamt (keine differentielle Selektion). Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich im Anhang 4-G. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Studien insgesamt befindet sich im Anhang 4-G1.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „SRI im Zeitverlauf“ (Subgruppe: aktiver SLE) – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Erreichen des SRI im Zeitverlauf [Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE]				
Woche 12				
Studie	Patienten in der Analyse N		N (%) Odds Ratio** Bel. vs. Pbo p-Wert** Bel. vs. Pbo	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	156	171	62 (39,7)	86 (50,3) 1,76 (1,09-2,84) p = 0,0198
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	131	134	46 (35,1)	47 (35,1) 1,10 (0,65-1,88) p = 0,7153
Erreichen des SRI im Zeitverlauf [Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE]				
Woche 24				
Studie	Patienten in der Analyse N		N (%) Odds Ratio** Bel. vs. Pbo p-Wert** Bel. vs. Pbo	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	156	171	69 (44,2)	99 (57,9) 1,91 (1,21-3,03) p = 0,0059
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	131	134	46 (35,1)	60 (44,8) 1,70 (1,01-2,87) p = 0,0478
Erreichen des SRI im Zeitverlauf [Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE]				
Woche 52				
Studie	Patienten in der Analyse N		N (%) Odds Ratio** Bel. vs. Pbo p-Wert** Bel. vs. Pbo	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	156	171	54 (34,6)	96 (56,1) 2,79 (1,73 – 4,49) p < 0,0001
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	131	134	37 (28,2)	61 (45,5) 2,58 (1,50 – 4,43) p = 0,0006

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie

Abk.: Bel. = Belimumab; Pbo = Plazebo

Zusammenfassende Beschreibung für „SRI im Zeitverlauf“ (– Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE):

In Studie HGS1006-C1057 ist die SRI-Ansprechrage zu allen dargestellten Zeitpunkten (Woche 12, 24 und 52) im hier beschriebenen Kollektiv deutlich höher unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie. Dieser Unterschied ist für alle drei Zeitpunkte statistisch signifikant. In Studie HGS1006-C1056 ist für Woche 12 kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu erkennen, für Woche 24 und 52 ist die SRI-Ansprechrage jeweils höher in der Belimumab-Gruppe als in der Plazebo-Gruppe. Die beobachteten Unterschiede sind zu Woche 24 und 52 statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zu Woche 52 ist im Abschnitt zum SRI dargestellt (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

4.3.1.3.1.4 Schübe nach SFI (SLE Flare Index) – RCT – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Schübe nach SFI (SLE Flare Index)“ – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	<p>Gemessen wurden (a) die Zeit bis zum ersten Schub gemäß dem modifizierten SELENA-SLEDAI Flare (Schub) Index (SFI) und (b) die Anzahl der Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen.</p> <p>Die Analyse der „Zeit bis zum ersten Schub“ erfolgte mittels Cox (proportional hazards) Modellen, „Schübe pro Patientenjahr“ mittels negativer Binomialregression, wobei jeweils für die folgenden Kovariablen adjustiert wurde: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie.</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Studienabbrecher oder Patienten, die unerlaubte Begleitmedikation bekamen, wurden zum Zeitpunkt des Studienabbruchs bzw. der Gabe der unerlaubten Begleitmedikation analysiert als hätten sie einen Schub.</p> <p>Der SFI kategorisiert SLE-Schübe als mild, moderat oder schwer, basierend auf 5 Variablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im SELENA-SLEDAI von der letzten bis zur aktuellen Untersuchung • Veränderung in Anzeichen und Symptomen der Krankheitsaktivität • Veränderung der Prednisolon-Dosierung • Hinzunahme neuer Medikation oder Krankenhauseinweisung • Veränderung im PGA (Gesamteindruck des Arztes) <p>Der modifizierte SELENA-SLEDAI SLE Flare Index (SFI) schließt solche Schübe aus, die nur durch eine Erhöhung des SELENA-SLEDAI > 12 Punkte gewertet würden (d.h. mindestens eins der anderen SFI-Kriterien für einen schweren Schub müssen präsent sein).</p>
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	<p>Gemessen wurden (a) die Zeit bis zum ersten Schub gemäß dem modifizierten SELENA-SLEDAI Flare (Schub) Index (SFI) und (b) die Anzahl der Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen.</p> <p>Die Analyse der „Zeit bis zum ersten Schub“ erfolgte mittels Cox (proportional hazards) Modellen, „Schübe pro Patientenjahr“ mittels negativer Binomialregression, wobei jeweils für die folgenden Kovariablen adjustiert wurde: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie.</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Studienabbrecher oder Patienten, die unerlaubte Begleitmedikation bekamen, wurden zum Zeitpunkt des Studienabbruchs bzw. der Gabe der unerlaubten Begleitmedikation analysiert als hätten sie einen Schub.</p> <p>Der SFI kategorisiert SLE-Schübe als mild, moderat oder schwer, basierend auf 5 Variablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im SELENA-SLEDAI von der letzten bis zur aktuellen Untersuchung • Veränderung in Anzeichen und Symptomen der Krankheitsaktivität • Veränderung der Prednisolon-Dosierung • Hinzunahme neuer Medikation oder Krankenhauseinweisung • Veränderung im PGA (Gesamteindruck des Arztes) <p>Der modifizierte SELENA-SLEDAI SLE Flare Index (SFI) schließt solche Schübe aus, die nur durch eine Erhöhung des SELENA-SLEDAI > 12 Punkte gewertet würden (d.h. mindestens eins der anderen SFI-Kriterien für einen schweren Schub müssen präsent sein).</p>

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schübe nach SFI (SLE Flare Index)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Alle vier Endpunkte zu den Schüben nach SFI sind bezüglich des Verzerrungspotentials identisch zu bewerten, da es bezüglich keines der Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene Unterschiede zwischen den vier Endpunkten gibt. Deshalb wird hier nur eine zusammengefasste Bewertung für alle vier Endpunkte zu Schüben nach SFI angegeben.
- Da es sich bei der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um eine Subpopulation der Studienpopulation (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Schübe nach SFI“ identisch bewertet, wie für diesen Endpunkt basierend auf den mITT-Populationen der Studien. Dies ist dadurch begründet, da es sich um eine im Zulassungsverfahren definierte, medizinisch exakt beschriebene Subpopulation der Studienpatienten handelt, für die basierend auf diesem Auswahlprinzip kein anderes Verzerrungspotential angenommen werden kann als für den Endpunkt „Schübe nach SFI“ in den entsprechenden Studienpopulationen insgesamt (keine differentielle

Selektion). Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich im Anhang 4-G. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Studien insgesamt befindet sich im Anhang 4-G1.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Schübe nach SFI (SLE Flare Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (– Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

SFI: Zeit bis zum ersten Schub (Woche 0-52)						
Studie	Anzahl der Pat. mit Schub / Pat. insgesamt (% mit Schub)		Zeit bis zum ersten Schub Median [Tage (Min-Max)]		Hazard Ratio** (95%-KI) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	133/156 (85,3)	171/171 (72,5)	80 (1-368)	116 (6-367)	---	0,69 (0,54-0,89) p = 0,0035
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	109/131 (83,2)	102/134 (76,1)	72 (1-283)	106 (1-308)	---	0,79 (0,60-1,04) p = 0,0959
SFI: Zeit bis zum ersten schweren Schub (Woche 0-52)						
Studie	Anzahl der Pat. mit Schub / Pat. insgesamt (% mit Schub)		Zeit bis zum ersten schweren Schub Median [Tage (Min-Max)]		Hazard Ratio** (95%-KI) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	45/156 (28,9)	28/171 (16,4)	--- (5-336) [§]	--- (6-366) [§]	---	0,53 (0,33-0,85) p = 0,0083
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	40/131 (30,5)	30/134 (22,4)	--- (1-363) [§]	--- (10-361) [§]	---	0,72 (0,45-1,17) p = 0,1831
SFI: Anzahl Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52)						
Studie	Anzahl Schübe / Anzahl Pat.		Anzahl Schübe pro Patientenjahr		Inzidenz Ratio** (95% KI) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	419/156	311/171	3,14	1,99	---	0,64 (0,53-0,78) p < 0,0001
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	376/131	288/134	3,54	2,49	---	0,71 (0,58-0,88) p = 0,0015

SFI: Anzahl schwere Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52)						
Studie	Anzahl Schübe / Anzahl Pat.		Anzahl Schübe pro Patientenjahr		Inzidenz Ratio** (95% KI) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	80/156	49/171	0,60	0,31	---	0,51 (0,32-0,81) p = 0,0045
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	70/131	51/134	0,66	0,44	---	0,66 (0,41-1,05) p = 0,0801

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie

Abk.: Pat. = Patienten; KI = Konfidenzintervall

§ Der Median kann nicht berechnet werden, da bei weniger als 50% der Patienten dieses Ereignis auftrat.

Zusammenfassende Beschreibung für „Schübe nach SFI (SLE Flare Index)“:

Zeit bis zum ersten Schub (Woche 0-52):

Für Studie HGS1006-C1057 ist die Zeit bis zum ersten SFI-Schub für das hier beschriebene Kollektiv statistisch signifikant verzögert für Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Plazebo + Basistherapie (31% Reduktion im Vergleich zu Plazebo). Für Studie HGS1006-C1056 ist ein numerischer Vorteil in der Belimumab-Gruppe gegenüber der Plazebo-Gruppe zu beobachten (Hazard Ratio = 0,79). Dieser Vorteil ist nicht statistisch signifikant.

Zeit bis zum ersten schweren Schub (Woche 0-52):

Für Studie HGS1006-C1057 ist die Zeit bis zum ersten schweren SFI-Schub für das hier zu beschreibende Kollektiv statistisch signifikant verzögert für Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Plazebo + Basistherapie (47% Reduktion im Vergleich zu Plazebo). Für Studie HGS1006-C1056 ist ein numerischer Vorteil in der Belimumab-Gruppe gegenüber der Plazebo-Gruppe zu beobachten (Hazard Ratio = 0,72). Dieser Vorteil ist nicht statistisch signifikant.

Anzahl Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52):

In beiden Studien (HGS1006-C1057 und HGS1006-C1056) ist die Anzahl der SFI-Schübe pro Patientenjahr für das hier zu beschreibende Kollektiv jeweils statistisch signifikant verringert für Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Plazebo + Basistherapie (36% bzw. 29% Reduktion im Vergleich zu Plazebo).

Anzahl schwere Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52):

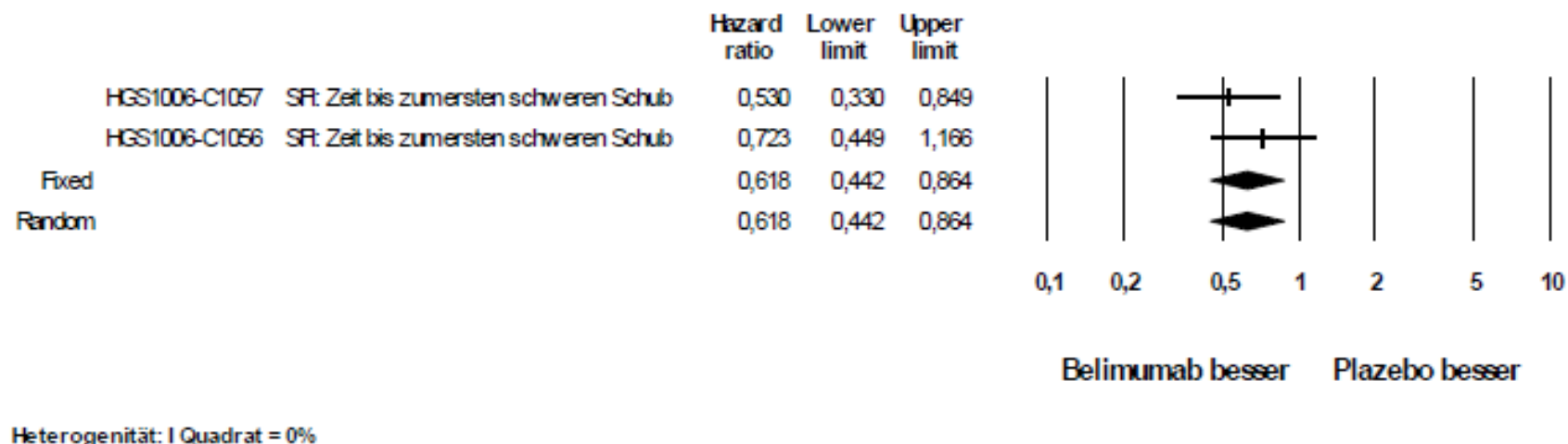
In der Studie HGS1006-C1057 ist die Anzahl der schweren SFI-Schübe pro Patientenjahr für das hier zu beschreibende Kollektiv statistisch signifikant verringert für Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Plazebo + Basistherapie (49% Reduktion im Vergleich zu

Plazebo). Für Studie HGS1006-C1056 ist ein numerischer Vorteil in der Belimumab-Gruppe gegenüber der Plazebo-Gruppe zu beobachten (Inzidenz Ratio = 0,66). Dieser Vorteil verfehlt knapp die statistische Signifikanz.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Abbildung 4-8: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten schweren Schub (Woche 0-52)“

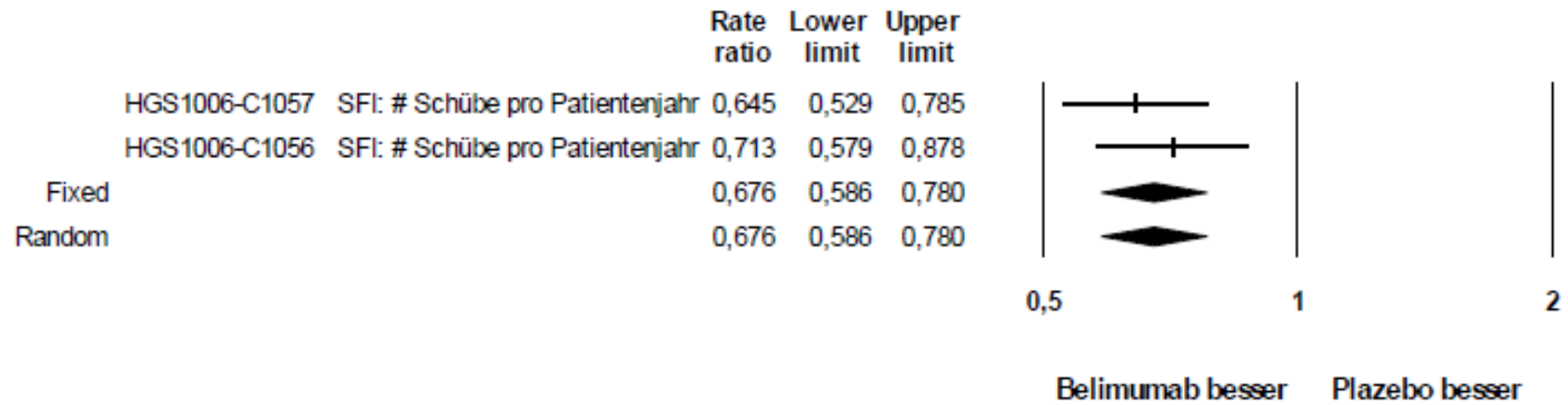
aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

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

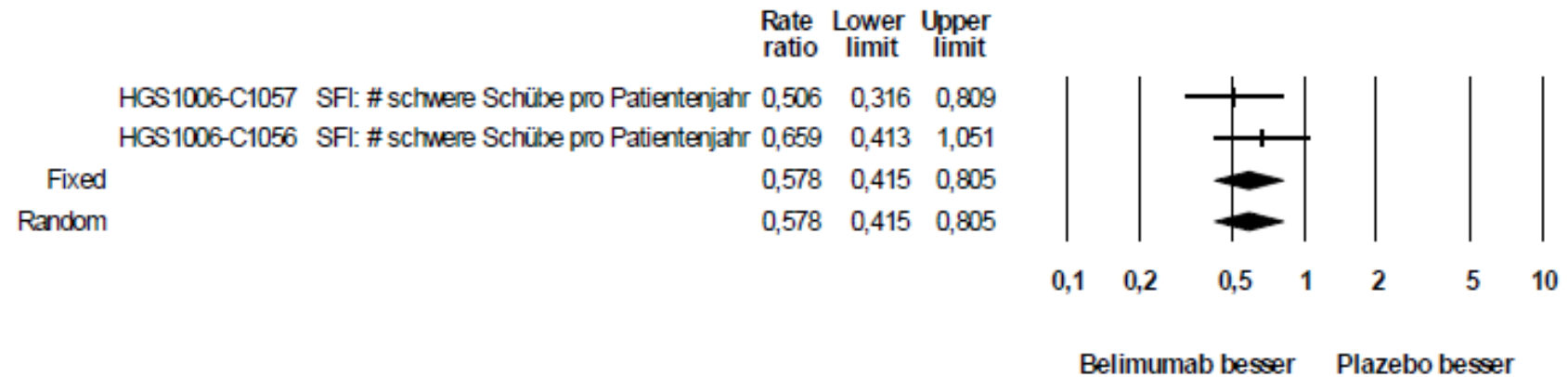
Abbildung 4-9: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Abbildung 4-10: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl schwere Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analysen der vier Operationalisierungen zu „Schübe nach SFI“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE):

Zeit bis zum ersten Schub (Woche 0-52):

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Schübe nach SFI - Zeit bis zum ersten Schub (Woche 0-52)“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 0\%$) einen statistisch signifikanten ($p = 0.001$), Effekt zugunsten von Belimumab aus. Wegen der sehr geringen Heterogenität sind die Schätzer der Meta-Analysen mit festen und mit zufälligen Effekten identisch. Mit diesem Ergebnis liegt der Beleg eines Zusatznutzens für Belimumab vor.

Zeit bis zum ersten schweren Schub (Woche 0-52):

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Schübe nach SFI - Zeit bis zum ersten schweren Schub (Woche 0-52)“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 0\%$) einen statistisch signifikanten ($p = 0.005$), Effekt zugunsten von Belimumab aus. Wegen der sehr geringen Heterogenität sind die Schätzer der Meta-Analysen mit festen und mit zufälligen Effekten identisch. Mit diesem Ergebnis liegt der Beleg eines Zusatznutzens für Belimumab vor.

Anzahl Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52):

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Schübe nach SFI - Anzahl Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52)“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 0\%$) einen statistisch signifikanten ($p < 0.0001$), Effekt zugunsten von Belimumab aus. Wegen der sehr geringen Heterogenität sind die Schätzer der Meta-Analysen mit festen und mit zufälligen Effekten identisch. Mit diesem Ergebnis liegt der Beleg eines Zusatznutzens für Belimumab vor.

Anzahl schwerer Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52):

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Schübe nach SFI - Anzahl Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52)“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 0\%$) einen statistisch signifikanten ($p = 0.001$), Effekt zugunsten von Belimumab aus. Wegen der sehr geringen Heterogenität sind die Schätzer der Meta-Analysen mit festen und mit zufälligen Effekten identisch. Mit diesem Ergebnis liegt der Beleg eines Zusatznutzens für Belimumab vor.

Durch die Beleglage für die vier Operationalisierungen ist belegt, dass Belimumab insgesamt einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezüglich des Endpunktes „Schübe nach SFI“ besitzt. Da dieser Zusatznutzen sowohl in den beiden zeitbezogenen Operationalisierungen „Zeit bis zum ersten Schub“ bzw. „Zeit bis zum ersten schweren Schub“, als auch in den beiden intensitätsbezogenen Operationalisierungen „Anzahl Schübe pro Patientenjahr“ bzw. „Anzahl schwerer Schübe pro Patientenjahr“ belegt ist und beide Operationalisierungstypen patientenrelevant sind, belegt dies konsistent den patientenrelevanten Zusatznutzen bezüglich einer relevanten Reduktion der Schubhäufigkeit.

4.3.1.3.1.5 Schübe nach BILAG – RCT – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Schübe nach BILAG“ – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006- C1057)	<p>Dargestellt werden (a) die Zeit bis zum ersten BILAG-Schub und (b) die Anzahl der Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen.</p> <p>BILAG-Schübe waren definiert als eine neue A- oder zwei neue B-Bewertung in den BILAG Organdomänen, verglichen mit dem Ausgangswert zu Studienbeginn.</p> <p>Die Analyse der „Zeit bis zum ersten Schub“ erfolgte mittels Cox (proportional hazards) Modellen, „Schübe pro Patientenjahr“ mittels negativer Binomialverteilung, wobei jeweils für die folgenden Kovariablen adjustiert wurde: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (<2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie.</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Studienabbrecher oder Patienten, die unerlaubte Begleitmedikation bekamen, wurden zum Zeitpunkt des Studienabbruchs bzw. der Gabe der unerlaubten Begleitmedikation analysiert als hätten sie einen Schub.</p>
NCT00410384 (HGS1006- C1056)	<p>Dargestellt werden (a) die Zeit bis zum ersten BILAG-Schub und (b) die Anzahl der Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen.</p> <p>BILAG-Schübe waren definiert als eine neue A- oder zwei neue B-Bewertung in den BILAG Organdomänen, verglichen mit dem Ausgangswert zu Studienbeginn.</p> <p>Die Analyse der „Zeit bis zum ersten Schub“ erfolgte mittels Cox (proportional hazards) Modellen, „Schübe pro Patientenjahr“ negativer Binomialverteilung, wobei jeweils für die folgenden Kovariablen adjustiert wurde: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (<2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie.</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Studienabbrecher oder Patienten, die unerlaubte Begleitmedikation bekamen, wurden zum Zeitpunkt des Studienabbruchs bzw. der Gabe der unerlaubten Begleitmedikation analysiert als hätten sie einen Schub.</p>

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schübe nach BILAG“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Die beiden Endpunkte zu den BILAG Schüben sind bezüglich des Verzerrungspotentials identisch zu bewerten, da es bezüglich keines der Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene Unterschiede zwischen den beiden Endpunkten gibt. Deshalb wird hier nur eine zusammengefasste Bewertung für die beiden Endpunkte zu BILAG Schüben angegeben.
- Da es sich bei der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um eine Subpopulation der Studienpopulation (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Schübe nach BILAG“ identisch bewertet, wie für diesen Endpunkt basierend auf den mITT-Populationen der Studien. Dies ist dadurch begründet, da es sich um eine im Zulassungsverfahren definierte, medizinisch exakt beschriebene Subpopulation der Studienpatienten handelt, für die basierend auf diesem Auswahlprinzip kein anderes Verzerrungspotential angenommen werden kann als für den Endpunkt „Schübe nach BILAG“ in den entsprechenden Studienpopulationen insgesamt (keine differentielle Selektion). Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich im Anhang 4-G. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Studien insgesamt befindet sich im Anhang 4-G1.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Schübe nach BILAG“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

BILAG: Zeit bis zum ersten Schub (BILAG A) (Woche 0-52)						
Studie	Anzahl der Pat. mit Schub / Pat. insgesamt (% mit Schub)		Zeit bis zum ersten Schub Median (Tage, Min-Max)		Hazard Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belim. 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belim. 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belim. 10 mg/kg KG*
Dosierung	Plazebo*	Belim. 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belim. 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belim. 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	38/156 (24,4)	19/171 (11,1)	--- (24-367) [§]	--- (81-366) [§]	---	0,40 (0,23-0,69) p = 0,0011
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	27/131 (28,2)	31/134 (23,1)	--- (27-363) [§]	--- (27-361) [§]	---	0,80 (0,49-1,29) p = 0,3599
BILAG: Anzahl Schübe (BILAG A) pro Patientenjahr (Woche 0-52)						
Studie	Anzahl Schübe / Anzahl Pat.		Anzahl Schübe pro Patientenjahr		Inzidenz Ratio** (95% KI) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	84/156	44/171	0,63	0,28	---	0,44 (0,27-0,72) p = 0,0010
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	84/131	60/134	0,79	0,52	---	0,70 (0,41-1,18) p = 0,1768

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (<2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie

Abk.: Pat. = Patienten; KI = Konfidenzintervall

§ Der Median kann nicht berechnet werden, wenn bei unter 50% der Patienten dieses Ereignis auftritt.

Zusammenfassende Beschreibung für „Schübe nach BILAG“:

Zeit bis zum ersten BILAG Schub (Woche 0-52):

Für Studie HGS1006-C1057 ist die Zeit bis zum ersten BILAG-Schub für das hier zu beschreibende Kollektiv statistisch signifikant verzögert für Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Plazebo + Basistherapie (60% Reduktion im Vergleich zu Plazebo). Für Studie HGS1006-C1056 ist ein numerischer Vorteil in der Belimumab-Gruppe gegenüber

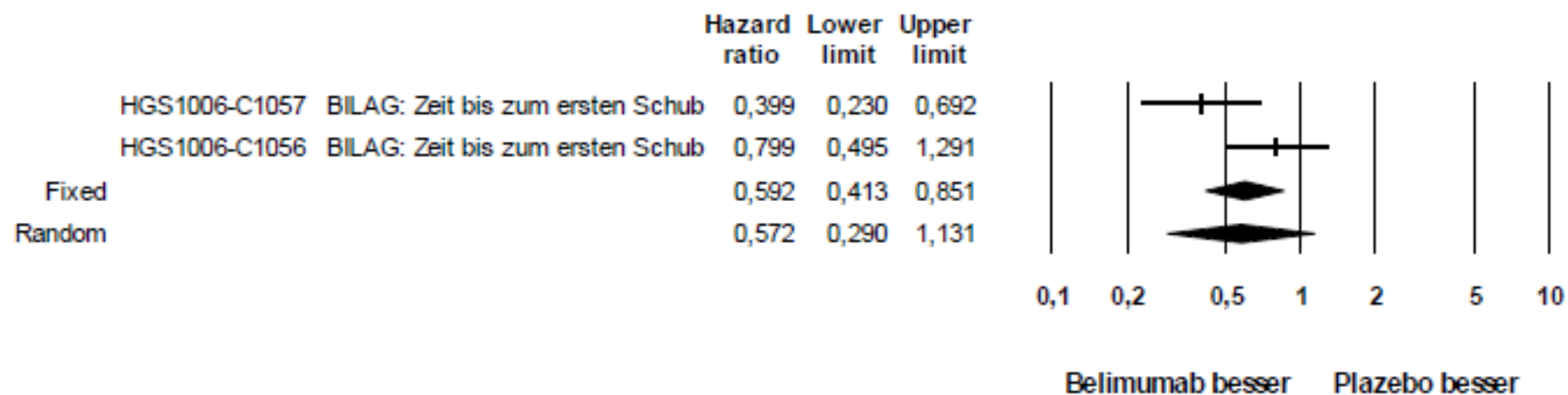
der Plazebo-Gruppe zu beobachten (Hazard Ratio = 0,80). Dieser Vorteil ist nicht statistisch signifikant.

BILAG-Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52):

In der Studie HGS1006-C1057 ist die Anzahl der BILAG-Schübe pro Patientenjahr für das hier zu beschreibende Kollektiv statistisch signifikant verringert für Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Plazebo + Basistherapie (56% Reduktion im Vergleich zu Plazebo). Für Studie HGS1006-C1056 ist ein numerischer Vorteil in der Belimumab-Gruppe gegenüber der Plazebo-Gruppe zu beobachten (Inzidenz Ratio = 0,70). Dieser Vorteil ist nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

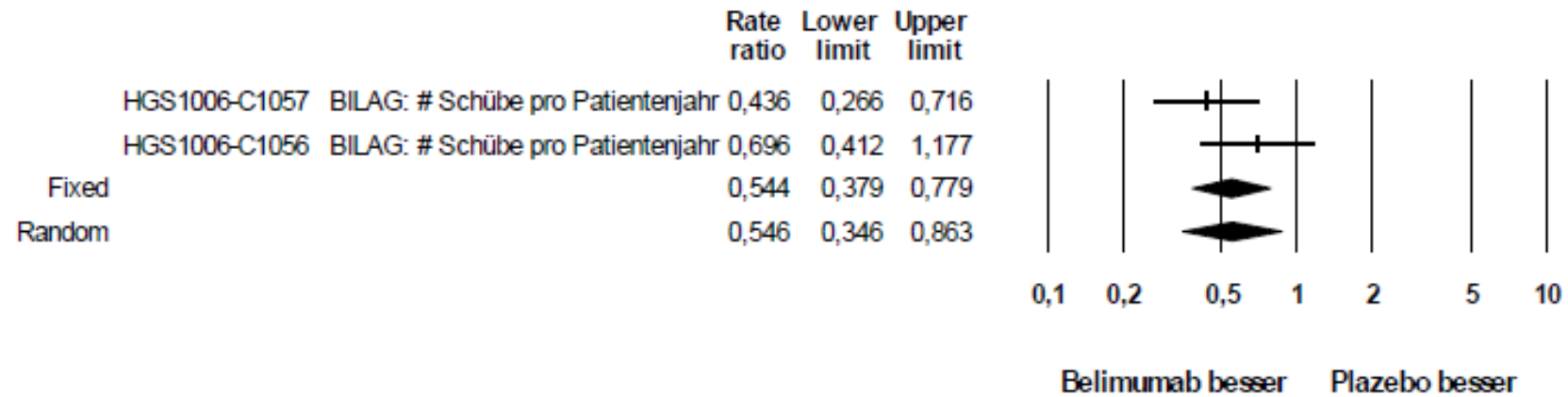
Abbildung 4-11: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten BILAG Schub (Woche 0-52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 71,3%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Abbildung 4-12: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „BILAG-Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 37,8%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analysen der zwei Operationalisierungen zu „Schübe nach BILAG“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE):

Zeit bis zum ersten BILAG Schub (Woche 0-52):

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Schübe nach BILAG - Zeit bis zum ersten Schub (Woche 0-52)“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei mäßiger Heterogenität ($I^2 = 71,3\%$) einen statistisch nicht signifikanten Effekt zugunsten von Belimumab aus. Mit diesem Ergebnis liegt kein Beleg eines Zusatznutzens für Belimumab vor.

Anzahl BILAG-Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52):

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Schübe nach BILAG - Anzahl BILAG-Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52)“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 37,8\%$) einen statistisch signifikanten ($p = 0.010$), Effekt zugunsten von Belimumab aus. Mit diesem Ergebnis liegt der Beleg eines Zusatznutzens für Belimumab vor.

Durch die Beleglage für die zwei Operationalisierungen ist belegt, dass Belimumab insgesamt einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezüglich des Endpunktes „Schübe nach BILAG“ besitzt. Da die dieser Zusatznutzen für die intensitätsbezogene Operationalisierung „BILAG-Schübe pro Patientenjahr“ belegt ist und ein Trend bezüglich der zeitbezogenen Operationalisierung besteht, darüber hinaus beide Operationalisierungstypen patientenrelevant sind, belegt dies den patientenrelevanten Zusatznutzen bezüglich einer relevanten Reduktion der BILAG-Schubhäufigkeit.

**4.3.1.3.1.6 Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI) – RCT –
Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE**

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)“ – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	<p>Die Analyse der Verbesserungen in individuellen SELENA-SLEDAI Organsystemen wurde bei den Patienten durchgeführt, die zu Studienbeginn eine Beteiligung in dem entsprechenden Organsystem aufwiesen.</p> <p>Eine Verbesserung („Ansprechen“) war gegeben, wenn keine Beteiligung des entsprechenden Organsystems mehr zum Beobachtungszeitpunkt vorlag.</p> <p>Dargestellt sind hier die SELENA-SLEDAI-Verbesserungen pro Organsystem zum Zeitpunkt Woche 52.</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Fehlende Werte wurden als Nichtansprechen gezählt.</p>
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	<p>Die Analyse der Verbesserungen in individuellen SELENA-SLEDAI Organsystemen wurde bei den Patienten durchgeführt, die zu Studienbeginn eine Beteiligung in dem entsprechenden Organsystem aufwiesen.</p> <p>Eine Verbesserung („Ansprechen“) war gegeben, wenn keine Beteiligung des entsprechenden Organsystems mehr zum Beobachtungszeitpunkt vorlag.</p> <p>Dargestellt sind hier die SELENA-SLEDAI-Verbesserungen pro Organsystem zum Zeitpunkt Woche 52.</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Fehlende Werte wurden als Nichtansprechen gezählt.</p>

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Da es sich bei der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um eine Subpopulation der Studienpopulation (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)“ identisch bewertet, wie für diesen Endpunkt basierend auf den mITT-Populationen der Studien. Dies ist dadurch begründet, da es sich um eine im Zulassungsverfahren definierte, medizinisch exakt beschriebene Subpopulation der Studienpatienten handelt, für die basierend auf diesem Auswahlprinzip kein anderes Verzerrungspotential angenommen werden kann als für den Endpunkt „Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)“ in den entsprechenden Studienpopulationen insgesamt (keine differentielle Selektion). Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich im Anhang 4-G. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Studien insgesamt befindet sich im Anhang 4-G1.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

Verbesserung der Organbeteiligung zu Woche 52 (SELENA-SLEDAI)					
Studie		NCT00424476 (HGS1006-C1057)		NCT00410384 (HGS1006-C1056)	
		Plazebo*	Bel. 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Bel. 10 mg/kg KG*
ZNS	N**	1	4	3	2
	Ansprecher % [95% KI]	0 0 [0-98]	2 50 [7-39]	0 0 [0-71]	2 100 [16-100]
	p-Wert***	---	1,0000	---	0,1000
Gefäßsystem	N**	15	19	10	5
	Ansprecher % [95% KI]	5 33 [12-62]	14 74 [49-91]	3 30 [7-65]	3 60 [15-95]
	p-Wert***	---	0,0359	---	0,3287
Muskuloskelettales System	N**	72	90	92	83
	Ansprecher % [95% KI]	35 49 [37-61]	61 68 [57-77]	31 34 [24-44]	45 54 [43-65]
	p-Wert***	---	0,0161	---	0,0092
Immunsystem	N**	156	171	131	134
	Ansprecher % [95% KI]	16 10 [6-16]	49 29 [22-36]	14 11 [6-17]	39 29 [22-38]
	p-Wert***	---	< 0,0001	---	0,0002
Mukokutan System	N**	126	120	109	97
	Ansprecher % [95% KI]	50 40 [31-49]	81 57 [58-76]	44 40 [31-50]	48 49 [39-60]
	p-Wert***	---	0,0071	---	0,2081
Hämatologisch & Fieber	N**	10	11	16	22
	Ansprecher % [95% KI]	7 70 [35-93]	6 55 [23-83]	5 31 [11-59]	4 18 [5-40]
	p-Wert***	---	0,6594	---	0,4497
Renales System	N**	45	36	17	24
	Ansprecher % [95% KI]	16 36 [22-51]	17 47 [30-65]	5 29 [10-56]	11 46 [26-67]
	p-Wert***	---	0,3641	---	0,3444
Kardiovaskuläres und Atemwegs- system	N**	4	5	13	15
	Ansprecher % [95% KI]	0 0 [0-60]	3 60 [15-95]	7 54 [25-81]	9 60 [32-84]
	p-Wert***	---	0,1667	---	1,0000

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

**N: Anzahl der zu Studienbeginn betroffenen Patienten; 95% KI: 95% Konfidenzintervall

*** Fisher's exakter Test

Zusammenfassende Beschreibung für „Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)“:

Zur Interpretation der Organbeteiligung nach SELENA-SLEDAI ist zu beachten, dass der SELENA-SLEDAI Score nicht für eine Beurteilung der einzelnen Organsysteme ausgelegt und validiert ist; diesbezüglich besitzen diese Auswertungen orientierenden Charakter, welche Organsysteme zur SELENA-SLEDAI-Response (bereits dargelegt in der Komponente des Endpunktes SRI „SELENA-SLEDAI (Abnahme \geq 4)“) beigetragen haben, d.h. wo hauptsächlich Verbesserungen erreicht wurden. Außerdem ist zu beachten, dass in einigen Organsystemen teilweise sehr geringe Ereignishäufigkeiten vorliegen.

Für Studie HGS1006-C1057 sind für die folgenden Organsysteme statistisch signifikante Verbesserungen unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie zu finden: Gefäßsystem, Muskuloskelettales System, Immunsystem und Mukokutan System.

Für Studie HGS1006-C1056 sind für die folgenden Organsysteme statistisch signifikante Verbesserungen unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie zu finden: Muskuloskelettales System und Immunsystem.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Meta-Analysen zur Organbeteiligung nach SELENA-SLEDAI wurden nicht durchgeführt, da der SELENA-SLEDAI Score nicht für eine Beurteilung der einzelnen Organsysteme ausgelegt und validiert ist. Die dargestellten Ergebnisse besitzen deshalb orientierenden Charakter, welche Organsysteme zur SELENA-SLEDAI-Response beigetragen haben, d.h. wo hauptsächlich Verbesserungen erreicht wurden. Die prinzipielle, summarische Response bezüglich des SELENA-SLEDAI wurde bereits dargelegt in der Auswertung zum Endpunkt „SELENA-SLEDAI (Abnahme \geq 4)“ als Komponente des SRI (Resultat: Beleg für Zusatznutzen).

Da diese summarischen Analysen ebenfalls als Responderanalysen durchgeführt wurden, stellen diese Aussagen hier zu den individuellen Organsystemen keinen zusätzlichen Beleg bezüglich des SELENA-SLEDAI dar, sondern (unter Beachtung der Tatsache, dass keine Meta-Analysen vorgelegt wurden) wird dies als Hinweis auf einen Zusatznutzen eingestuft.

Der hier diskutierte Endpunkt „Verbesserung der Organsysteme (SELENA-SLEDAI)“ unterstützt den Beleg eines Zusatznutzens bezüglich „SELENA-SLEDAI (Abnahme ≥ 4)“, in dem er zusätzlich Hinweise gibt, welche Organsysteme im Mittel primär von der Behandlung mit Belimumab profitieren.

4.3.1.3.1.7 PGA im Zeitverlauf – RCT – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von „PGA im Zeitverlauf“ – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	Der PGA wurde an jedem im Protokoll definierten Besuch über den Zeitverlauf (0-52 Wochen) als präspezifizierte Analyse erhoben. Dargestellt wird die mittlere absolute Veränderung des PGA über die Zeit zu den Wochen 12, 24 und 52 jeweils gegenüber Baseline. Eine Abnahme des PGA-Werts entspricht einer Verbesserung im Arzt Gesamturteil. Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten). Fehlende Werte wurden mittels der LOCF Methode behandelt.
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	Der PGA wurde an jedem im Protokoll definierten Besuch über den Zeitverlauf (0-52 Wochen) als präspezifizierte Analyse erhoben. Dargestellt wird die mittlere absolute Veränderung des PGA über die Zeit zu den Wochen 12, 24 und 52 jeweils gegenüber Baseline. Eine Abnahme des PGA-Werts entspricht einer Verbesserung im Arzt Gesamturteil. Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten). Fehlende Werte wurden mittels der LOCF Methode behandelt.

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „PGA im Zeitverlauf“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Da es sich bei der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um eine Subpopulation der Studienpopulation (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „PGA im Zeitverlauf“ identisch bewertet, wie für diesen Endpunkt basierend auf den mITT-Populationen der Studien. Dies ist dadurch begründet, da es sich um eine im Zulassungsverfahren definierte, medizinisch exakt beschriebene Subpopulation der Studienpatienten handelt, für die basierend auf diesem Auswahlprinzip kein anderes Verzerrungspotential angenommen werden kann als für den Endpunkt „PGA im Zeitverlauf“ in den entsprechenden Studienpopulationen insgesamt (keine differentielle Selektion). Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich im Anhang 4-G. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Studien insgesamt befindet sich im Anhang 4-G1.

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für „PGA (Gesamtbeurteilung des Arztes) im Zeitverlauf“ (– Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

Absolute Abnahme des PGA im Zeitverlauf (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)				
		Woche 12	Woche 24	Woche 52
Studie	Dosierung (Patienten in der Analyse)	LS Mean** ± SE p-Wert Hedges' g** [95% KI]	LS Mean** ± SE p-Wert Hedges' g** [95% KI]	LS Mean** ± SE p-Wert Hedges' g** [95% KI]
NCT0042 4476 (HGS100 6-C1057)	Plazebo* (N=156)	-0,21 ± 0,05 --- ---	-0,28 ± 0,05 --- ---	-0,31 ± 0,06 --- ---
	Belimumab 10 mg/kg KG* (N=171)	-0,37 ± 0,05 p = 0,0021 -0,34 [-0,56;-0,12]	-0,45 ± 0,05 p = 0,0013 -0,36 [-0,58;-0,14]	-0,57 ± 0,06 p < 0,0001 -0,45 [-0,67;-0,23]
NCT0041 0384 (HGS100 6-C1056)	Plazebo* (N=131)	-0,35 ± 0,07 --- ---	-0,48 ± 0,07 --- ---	-0,43 ± 0,08 --- ---
	Belimumab 10 mg/kg KG* (N=134)	-0,39 ± 0,07 p = 0,4932 -0,08 [-0,32;-0,16]	-0,49 ± 0,07 p = 0,8573 -0,02 [-0,26;-0,22]	-0,55 ± 0,07 p = 0,0908 -0,21 [-0,45;0,03]

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

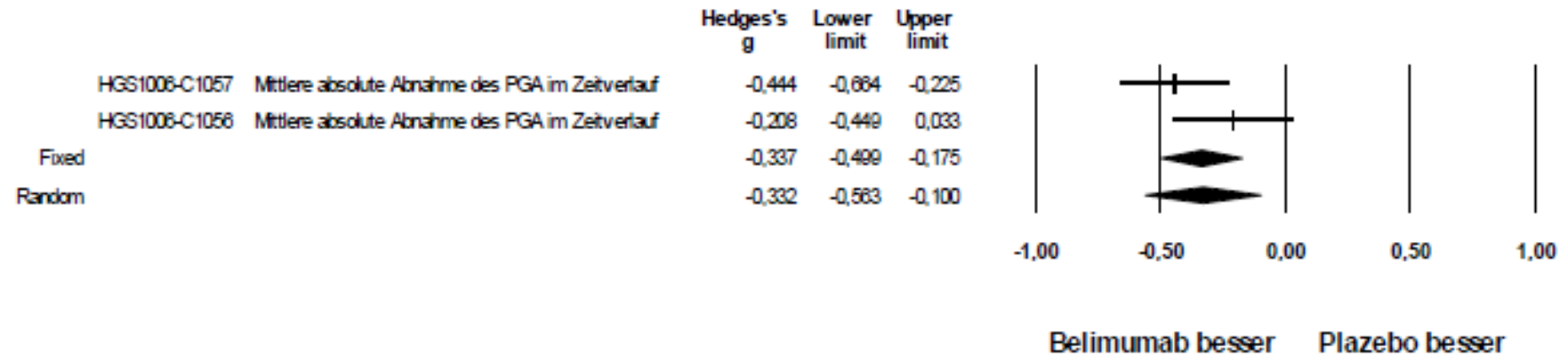
** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie
Abkürzungen: SE = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall

Zusammenfassende Beschreibung für „PGA im Zeitverlauf“:

Für die Studie HSG1006-C1057 ist für das hier beschriebene Kollektiv eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu allen dargestellten Zeitpunkten (Woche 12, 24 und 52) zu erkennen. Diese Unterschiede sind jeweils statistisch signifikant. Für Studie HSG1006-C1056 ist für die dargestellten Zeitpunkte jeweils ein numerischer Vorteil für die Belimumab-Gruppe vorhanden, der jedoch jeweils nicht statistisch signifikant ist.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Abbildung 4-13: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „PGA (Gesamtbeurteilung des Arztes) im Zeitverlauf (hier: Woche 52 versus Baseline)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 50,6%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „PGA (Gesamtbeurteilung des Arztes) im Zeitverlauf (hier: Woche 52 versus Baseline)“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei mäßiger Heterogenität ($I^2 = 50,6\%$) einen statistisch signifikanten ($p = 0.005$), Effekt zugunsten von Belimumab aus. Mit diesem Ergebnis liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzens für Belimumab vor.

4.3.1.3.1.8 BILAG im Zeitverlauf – RCT – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von „BILAG im Zeitverlauf“ – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	Neue BILAG A- bzw. zwei neue BILAG B-Bewertungen (= behandlungsbedürftige Verschlechterung), verglichen mit der Ausgangsbewertung, wurden an jedem im Protokoll definierten Besuch über den Zeitverlauf erhoben. Dargestellt werden hier die Daten zu den Wochen 12, 24 und 52. Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten). Fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet.
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	Neue BILAG A- bzw. zwei neue BILAG B-Bewertungen (= behandlungsbedürftige Verschlechterung), verglichen mit der Ausgangsbewertung, wurden an jedem im Protokoll definierten Besuch über den Zeitverlauf erhoben. Dargestellt werden hier die Daten zu den Wochen 12, 24 und 52. Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten). Fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet.

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „BILAG im Zeitverlauf“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Da es sich bei der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um eine Subpopulation der Studienpopulation (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „BILAG im Zeitverlauf“ identisch bewertet, wie für diesen Endpunkt basierend auf den mITT-Populationen der Studien. Dies ist dadurch begründet, da es sich um eine im Zulassungsverfahren definierte, medizinisch exakt beschriebene Subpopulation der Studienpatienten handelt, für die basierend auf diesem Auswahlprinzip kein anderes Verzerrungspotential angenommen werden kann als für den Endpunkt „BILAG im Zeitverlauf“ in den entsprechenden Studienpopulationen insgesamt (keine differentielle Selektion). Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich im Anhang 4-G. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Studien insgesamt befindet sich im Anhang 4-G1.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „BILAG im Zeitverlauf“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

BILAG: keine neuen 1A/2B-Bewertungen im Zeitverlauf (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)				
Woche 12				
Studie	Patienten in der Analyse		N (%)	
	N		Odds Ratio** Bel. vs. Pbo	p-Wert** Bel. vs. Pbo
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	156	171	139 (89,1)	162 (94,7) 2,17 (0,93-5,07) p = 0,0730
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	131	134	114 (87,0)	119 (88,8) 1,18 (0,55-2,51) p = 0,6719
BILAG: keine neuen 1A/2B-Bewertungen im Zeitverlauf (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)				
Woche 24				
Studie	Patienten in der Analyse		N (%)	
	N		Odds Ratio** Bel. vs. Pbo	p-Wert** Bel. vs. Pbo
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	156	171	133 (85,3)	154 (90,1) 1,52 (0,77-3,00) p = 0,2297
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	131	134	109 (83,2)	119 (88,8) 1,53 (0,74-3,15) p = 0,2500
BILAG: keine neuen 1A/2B-Bewertungen im Zeitverlauf (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)				
Woche 52				
Studie	Patienten in der Analyse		N (%)	
	N		Odds Ratio** Bel. vs. Pbo	p-Wert** Bel. vs. Pbo
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	156	171	105 (67,3)	137 (80,1) 2,05 (1,22 – 3,44) p = 0,0068
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	131	134	79 (60,3)	96 (71,6) 1,65 (0,98 – 2,78) p = 0,0617

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score ≤ 9 vs. ≥ 10 , Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie

Abkürzungen: Bel. = Belimumab; Pbo = Plazebo

Zusammenfassende Beschreibung für „BILAG im Zeitverlauf“:

BILAG (prozentualer Anteil der Patienten, die im Zeitverlauf keine neue BILAG A- bzw. keine zwei neuen BILAG B-Bewertungen aufwiesen)

In Studie HGS1006-C1057 ist der Anteil der Patienten ohne neue BILAG-1A/2B-Bewertungen zu allen dargestellten Zeitpunkten (Woche 12, 24 und 52) im hier beschriebenen Kollektiv deutlich höher unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie. Dieser Unterschied ist für Woche 52 statistisch signifikant. In Studie HGS1006-C1056 ist für die dargestellten Zeitpunkte der Anteil der Patienten ohne neue BILAG-1A/2B-Bewertungen ebenso jeweils höher in der Belimumab-Gruppe als in der Plazebo-Gruppe. Dieser Unterschied ist zu den einzelnen Zeitpunkten nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zu Woche 52 ist im Abschnitt zum BILAG als Einzelkomponente dargestellt und dort zusammenfassend bewertet (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

4.3.1.3.1.9 Veränderung der Prednisolon-Dosis – RCT - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Veränderung der Prednisolon-Dosis“ - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	<ul style="list-style-type: none"> Die Reduktion der durchschnittlichen Prednisolon-Dosis um $\geq 25\%$ vom Ausgangswert auf $\leq 7,5$ mg/Tag im Zeitraum Woche 40-52 war ein bedeutender sekundärer Endpunkt. In die Analyse gehen Patienten mit einem Ausgangswert (zu Studienbeginn) für die Prednisolon-Dosis von $> 7,5$ mg/Tag ein. Studienabbrecher wurden als Nichtansprecher gewertet. Die Prednisolon-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg /Tag zu Woche 52 wurde analysiert für diejenigen Patienten, die als Ausgangswert (zu Studienbeginn) eine Prednisolon-Dosis von $> 7,5$ mg/Tag aufwiesen. Studienabbrecher wurden als Nichtansprecher gewertet. Die Prednisolon-Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag zu Woche 52 wurde analysiert für diejenigen Patienten, die als Ausgangswert (zu Studienbeginn) eine Prednisolon-Dosis von $\leq 7,5$ mg/Tag aufwiesen; Auswertung der Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören.; Studienabbrecher wurden als Nichtansprecher gewertet. <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p>
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	<ul style="list-style-type: none"> Die Reduktion der durchschnittlichen Prednisolon-Dosis um $\geq 25\%$ vom Ausgangswert auf $\leq 7,5$ mg/Tag im Zeitraum Woche 40-52 war ein bedeutender sekundärer Endpunkt. In die Analyse gehen Patienten mit einem Ausgangswert (zu Studienbeginn) für die Prednisolon-Dosis von $> 7,5$ mg/Tag ein. Studienabbrecher wurden als Nichtansprecher gewertet. Die Prednisolon-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg /Tag zu Woche 52 wurde analysiert für diejenigen Patienten, die als Ausgangswert (zu Studienbeginn) eine Prednisolon-Dosis von $> 7,5$ mg/Tag aufwiesen. Studienabbrecher wurden als Nichtansprecher gewertet. Die Prednisolon-Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag zu Woche 52 wurde analysiert für diejenigen Patienten, die als Ausgangswert (zu Studienbeginn) eine Prednisolon-Dosis von $\leq 7,5$ mg/Tag aufwiesen; Auswertung der Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören.; Studienabbrecher wurden als Nichtansprecher gewertet. <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p>

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Prednisolon-Dosis“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Die drei Endpunkte zur Prednisolon-Veränderung sind bezüglich des Verzerrungspotentials identisch zu bewerten, da es bezüglich keines der Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene Unterschiede zwischen den drei Endpunkten gibt. Deshalb wird hier nur eine zusammengefasste Bewertung für die drei Endpunkte zur Prednisolon-Veränderung angegeben.
- Da es sich bei der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um eine Subpopulation der Studienpopulation (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Veränderung der Prednisolon-Dosis“ identisch bewertet, wie für diesen Endpunkt basierend auf den mITT-Populationen der Studien. Dies ist dadurch begründet, da es sich um eine im Zulassungsverfahren definierte, medizinisch exakt beschriebene Subpopulation der Studienpatienten handelt, für die basierend auf diesem Auswahlprinzip kein anderes Verzerrungspotential angenommen werden kann als für den Endpunkt „Veränderung der Prednisolon-Dosis“ in den entsprechenden Studienpopulationen insgesamt (keine differentielle Selektion). Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich im Anhang 4-G. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Studien insgesamt befindet sich im Anhang 4-G1.

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Veränderung der Prednisolon-Dosis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

Prednisolon-Reduktion um $\geq 25\%$ vom Ausgangswert auf $\leq 7,5$ mg/Tag im Zeitraum Woche 40-52 (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)						
	Anzahl der Patienten in der Analyse (Ausgangswert von Prednisolon > 7,5 mg/Tag)		N (%)		Odds Ratio vs. Pbo (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
Studie	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	107	124	12 (11,2)	27 (21,8)	---	2,20 (1,06 – 4,60) p = 0,0355
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	66	71	9 (13,6)	9 (12,7)	---	0,92 (0,34 – 2,48) p = 0,8680
Prednisolon-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag zu Woche 52 (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)						
	Anzahl der Patienten in der Analyse (Ausgangswert von Prednisolon > 7,5 mg/Tag)		N (%)		Odds Ratio** vs. Pbo (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
Studie	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	107	124	15 (14,0)	33 (26,6)	---	2,23 (1,12 – 4,42) p = 0,0221
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	66	71	11 (16,7)	15 (21,1)	---	1,11 (0,45 – 2,73) p = 0,8169

Prednisolon-Erhöhung auf > 7,5 mg/Tag zu Woche 52 (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse (Ausgangswert von Prednisolon ≤ 7,5 mg/Tag)		N (%)		Odds Ratio** vs. Pbo (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	49	47	22 (44,9)	12 (25,5)	---	0,40 (0,16 – 0,97) p = 0,0420
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	65	63	25 (38,5)	20 (31,8)	---	0,80 (0,38 – 1,68) p = 0,5499

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (<2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie

Abk.: Pbo = Plazebo

Zusammenfassende Beschreibung für „Veränderung der Prednisolon-Dosis“:

Prednisolon-Reduktion um ≥ 25% vom Ausgangswert auf ≤ 7,5 mg/Tag im Zeitraum Woche 40-52

In Studie HGS1006-C1057 ist der Anteil der Patienten im hier beschriebenen Kollektiv, die in den letzten 3 Monaten der Studie die Prednisolon-Dosis reduzieren konnten, statistisch signifikant höher unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie (21,8% vs. 11,2%). In Studie HGS1006-C1056 ist kein wesentlicher Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu erkennen, der Anteil der Patienten mit Prednisolon-Reduktion ist in der Plazebo-Gruppe leicht höher als in der Belimumab-Gruppe (13,6% vs. 12,7%). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Prednisolon-Reduktion auf ≤ 7,5 mg/Tag zu Woche 52

In Studie HGS1006-C1057 ist der Anteil der Patienten im hier beschriebenen Kollektiv, die zu Woche 52 die Prednisolon-Dosis reduzieren konnten, statistisch signifikant höher unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie (26,6% vs. 14,0%). In Studie HGS1006-C1056 ist der Anteil der Patienten mit Prednisolon-Reduktion in der Belimumab-Gruppe ebenfalls etwas höher als in der Plazebo-Gruppe (21,1% vs. 16,7%). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Prednisolon-Erhöhung auf > 7,5 mg/Tag zu Woche 52

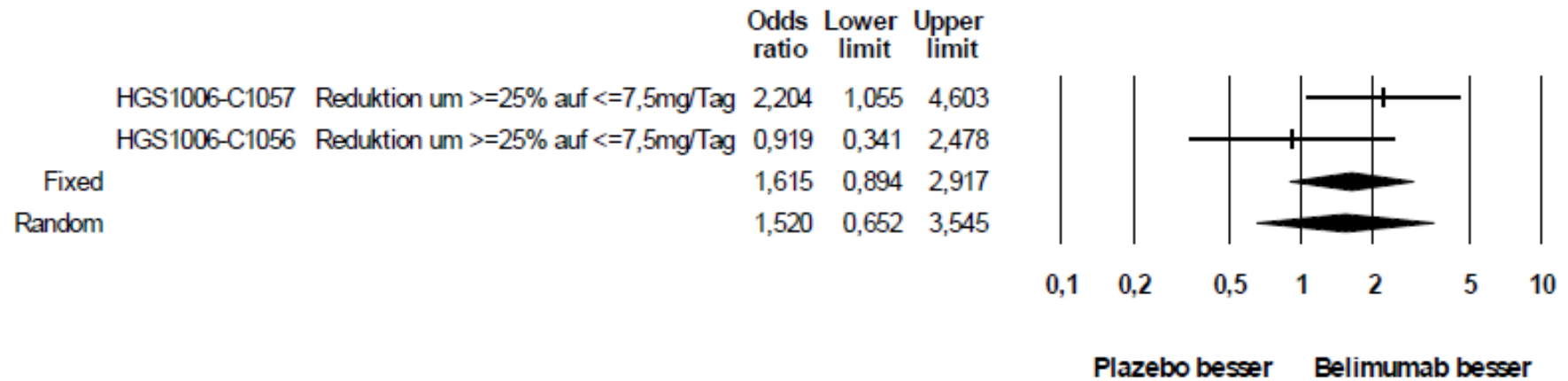
In Studie HGS1006-C1057 ist der Anteil der Patienten im hier beschriebenen Kollektiv, für die zu Woche 52 die Prednisolon-Dosis erhöht werden musste, statistisch signifikant niedriger unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie (25,5% vs. 44,9%). In Studie HGS1006-C1056 ist der Anteil der Patienten mit einer

Prednisolon-Erhöhung in der Belimumab-Gruppe etwas niedriger als in der Plazebo-Gruppe (31,8% vs. 38,5%). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Im Vergleich zur Gesamtpopulation ist in diesem Kollektiv der Anteil der Patienten, bei denen eine Erhöhung der Prednisolon-Dosis erforderlich wurde, deutlich höher (Belimumab: 12,8% bzw. 9,8%, Plazebo: 22,1% bzw. 15,4%). Dies spiegelt vermutlich die höhere Krankheitsaktivität dieser Patienten wider.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

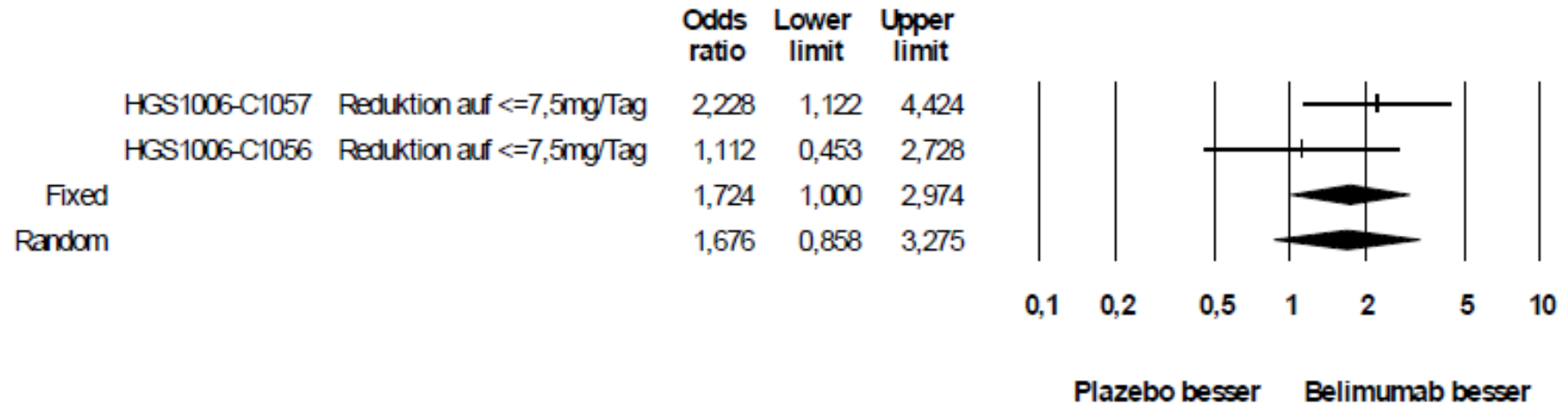
Abbildung 4-14: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Prednisolon-Reduktion um $\geq 25\%$ vom Ausgangswert auf $\leq 7,5$ mg/Tag im Zeitraum Woche 40-52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 48,0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

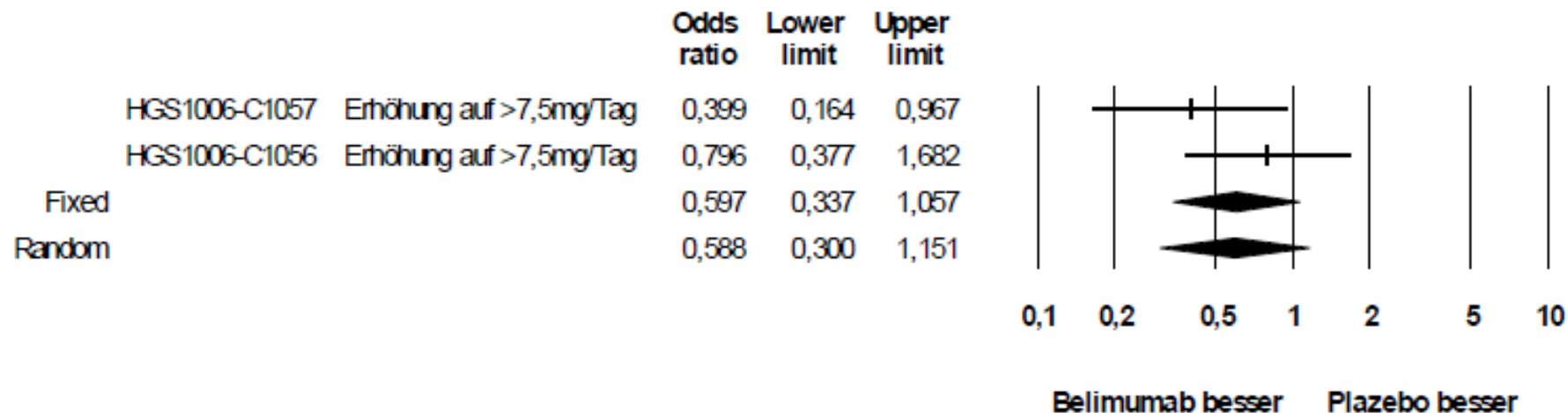
Abbildung 4-15: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Prednisolon-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag zu Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 31,2%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Abbildung 4-16: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Prednisolon-Erhöhung auf > 7,5 mg/Tag zu Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 26,7%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analysen der drei Operationalisierungen zu „Veränderung der Prednisolon-Dosis“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE):Prednisolon-Reduktion um $\geq 25\%$ vom Ausgangswert auf $\leq 7,5$ mg/Tag im Zeitraum Woche 40-52:

In diesen Endpunkt geht eine Teilmenge von „Ansprechern“ im Vergleich zum nachfolgenden Endpunkt (Prednisolon-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag zu Woche 52) als Erfolg ein, da zusätzlich das Kriterium einer mindestens 25%-igen Reduktion erhoben wird. Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Prednisolon-Reduktion um $\geq 25\%$ vom Ausgangswert auf $\leq 7,5$ mg/Tag im Zeitraum Woche 40-52“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 48\%$) einen statistisch nicht signifikanten Trend zugunsten von Belimumab aus. Mit diesem Ergebnis liegt kein Beleg eines Zusatznutzens für Belimumab vor.

Prednisolon-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag zu Woche 52:

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Prednisolon-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag im Zeitraum Woche 40-52“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 31,2\%$) einen statistisch nicht signifikanten Trend zugunsten von Belimumab aus. Mit diesem Ergebnis liegt kein Beleg eines Zusatznutzens für Belimumab vor.

Prednisolon-Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag zu Woche 52:

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Prednisolon-Reduktion auf $> 7,5$ mg/Tag zu Woche 52“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 26,7\%$) einen statistisch nicht signifikanten Trend zugunsten von Belimumab aus. Mit diesem Ergebnis liegt kein Beleg eines Zusatznutzens für Belimumab vor.

Durch die Beleglage für die drei Operationalisierungen zeigt sich, dass zwar ein Trend zu einer Reduktion der Steroid-Dosierungen der Begleittherapie über den Studienverlauf vorhanden ist, dieser ist aber nicht stark und auch nicht signifikant. Analog dazu verhält sich auch der Anteil der Patienten, die im Studienverlauf eine Erhöhung der Steroid-Dosis auf über 7.5 mg/Tag in der Begleittherapie benötigten: ein Trend zu geringerer Häufigkeit der Notwendigkeit zur Erhöhung zugunsten von Belimumab liegt vor, dieser ist aber nicht statistisch signifikant. Diese Verhältnisse sind auch den Studiendesigns der Phase III-Studien geschuldet, die ja gerade bezüglich deutlicher Veränderungen (wie in den hier analysierten Endpunkten abgebildet) der Begleitmedikation restriktiv waren, wodurch es ermöglicht wurde, den relativen Belimumab-Behandlungseffekt im Vergleich zu Placebo nicht nur als Gesamteffekt aus positiver Veränderung der Begleitmedikation im Studienverlauf und direktem Effekt von Belimumab abzubilden, sondern die Veränderungen in der Begleitmedikation zu „kupieren“, so dass der direkte Behandlungseffekt von Belimumab (falls vorhanden) deutlicher abbildbar ist.

4.3.1.3.1.10 Lebensqualität (SF-36: MCS und PCS) – RCT (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

Die Lebensqualität wurde u.a. gemessen per Short Form 36 (SF-36) Fragebogen zur gesundheitsbezogene Lebensqualität. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Summenscores zur physischen (Physical Component Score = PCS) und mentalen Lebensqualität (Mental Component Score = MCS) dargestellt. Ergebnisse zu den einzelnen Subskalen sind Gegenstand des nachfolgenden Abschnitts.

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von „Lebensqualität (SF-36: MCS und PCS)“

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006- C1057)	<p>Die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert in den beiden Summenscores des SF-36 Fragebogens wird zu Woche 24 und 52 dargestellt. Die beiden Summenscores sind (berechnet jeweils nach dem SF-36 Scoring-Algorithmus):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Gesundheit (Physical Component Score: PCS) • Psychische Gesundheit (Mental Component Score: MCS) <p>Eine Zunahme des SF-36-Wertes bedeutet jeweils eine Verbesserung der Lebensqualität. Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten). LOCF für fehlende Daten.</p>
NCT00410384 (HGS1006- C1056)	<p>Die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert in den beiden Summenscores des SF-36 Fragebogens wird zu Woche 24 und 52 dargestellt. Die beiden Summenscores sind (berechnet jeweils nach dem SF-36 Scoring-Algorithmus):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Gesundheit (Physical Component Score: PCS) • Psychische Gesundheit (Mental Component Score: MCS) <p>Eine Zunahme des SF-36-Wertes bedeutet jeweils eine Verbesserung der Lebensqualität. Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten). LOCF für fehlende Daten.</p>

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (SF-36: MCS und PCS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Beide Komponenten (PCS und MCS) des SF-36 sind bezüglich des Verzerrungspotentials identisch zu bewerten, da es bezüglich keines der Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene diesbezügliche Unterschiede gibt. Deshalb wird hier nur eine zusammengefasste Bewertung für beide Einzelkomponenten angegeben.
- Da es sich bei der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um eine Subpopulation der Studienpopulation (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Lebensqualität (SF-36: MCS und PCS)“ identisch bewertet, wie für diesen Endpunkt basierend auf den mITT-Populationen der Studien. Dies ist dadurch begründet, da es sich um eine im Zulassungsverfahren definierte, medizinisch exakt beschriebene Subpopulation der Studienpatienten handelt, für die basierend auf diesem Auswahlprinzip kein anderes Verzerrungspotential angenommen werden kann als für den Endpunkt „Lebensqualität (SF-36: MCS und PCS)“ in den entsprechenden Studienpopulationen insgesamt (keine differentielle Selektion). Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich im Anhang 4-G. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Studien insgesamt befindet sich im Anhang 4-G1.

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Lebensqualität (SF-36: MCS und PCS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

Durchschnittliche Veränderung der Lebensqualität (SF-36) zur Woche 24						
(Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		SF-36, PCS LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g*** [95% KI]		SF-36, MCS LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g*** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	156	166	3,69 ± 0,68 --- ---	4,68 ± 0,55 p = 0,2151 0,14[-0,08;0,36]	2,31 ± 0,91 --- ---	2,86 ± 0,90 p = 0,5713 0,06[-0,15;0,28]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	131	131	5,81 ± 0,98 --- ---	5,65 ± 0,92 p = 0,8649 -0,02[-0,26;0,22]	0,99 ± 1,28 --- ---	2,57 ± 1,19 p = 0,1822 0,17[-0,08;0,41]
Durchschnittliche Veränderung der Lebensqualität (SF-36) zur Woche 52 (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		SF-36, PCS LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g*** [95% KI]		SF-36, MCS LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g*** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	156	166	3,18 ± 0,74 --- ---	5,21 ± 0,74 p = 0,0107 0,29[0,07;0,51]	2,84 ± 0,94 --- ---	3,47 ± 0,93 p = 0,5319 0,07[-0,15;0,29]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	131	131	4,40 ± 1,04 --- ---	5,14 ± 0,98 p = 0,4406 0,10[-0,15;0,34]	0,27 ± 1,35 --- ---	1,87 ± 1,26 p = 0,2023 0,16[-0,08;0,40]

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std), Ethnie und den jeweiligen SF-36 Wert bei Baseline

Abkürzungen: PCS = Physical Component Score; MCS = Mental Component Score; SE = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall

Zusammenfassende Beschreibung für „Lebensqualität (SF-36)“:

Körperliche Gesundheit, PCS (SF-36):

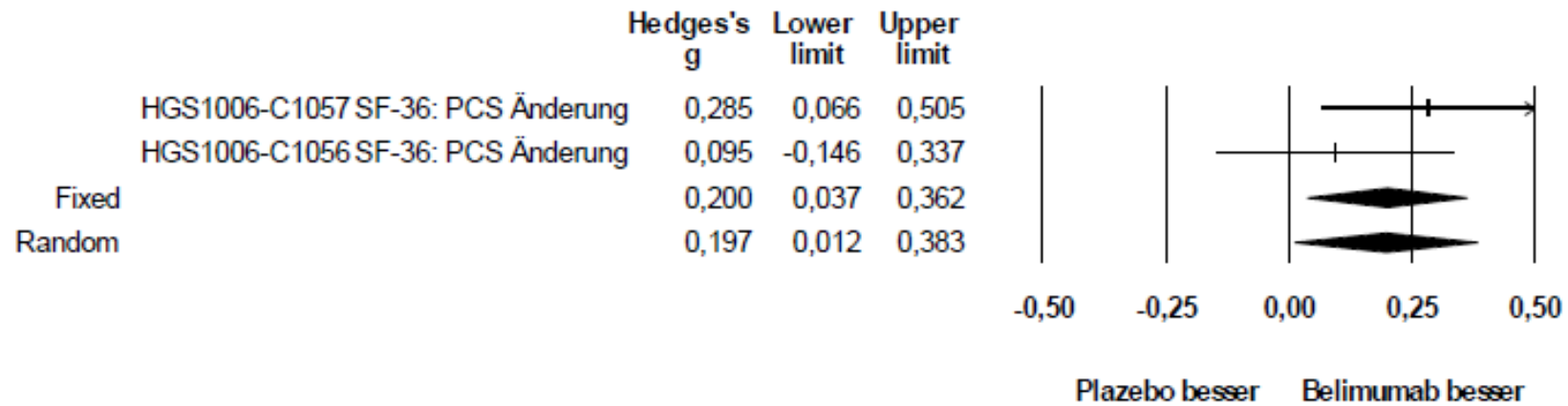
Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv jeweils eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen (Ausnahme: Woche 24 in Studie HSG1006-C1056). Für die Studie HSG1006-C1057 ist der Unterschied zu Woche 52 statistisch signifikant.

Psychische Gesundheit, MCS (SF-36):

Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv jeweils eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen. Die beobachteten Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

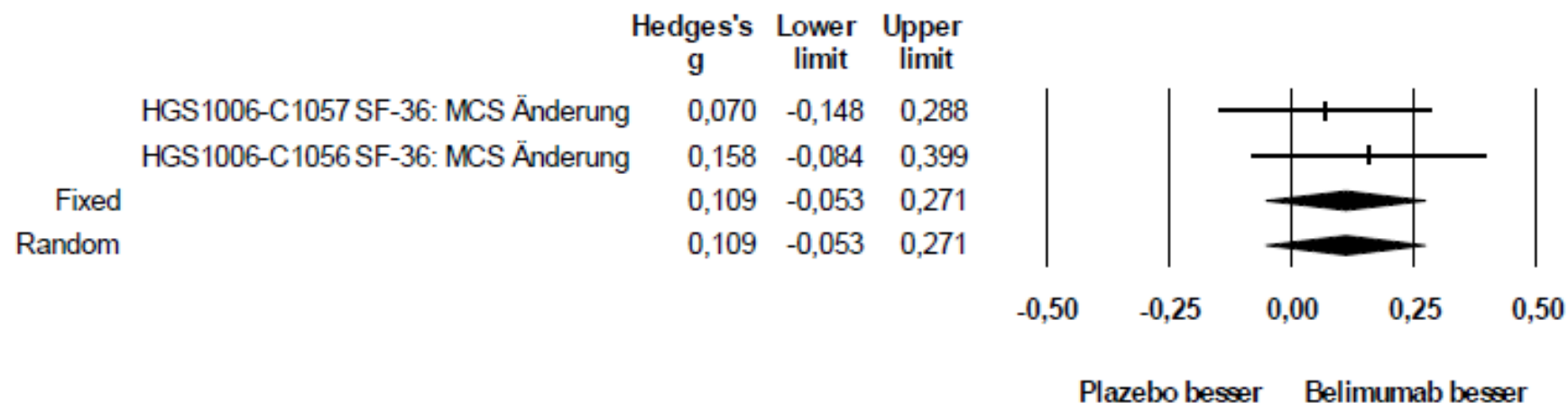
Abbildung 4-17: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung der Lebensqualität (SF-36, PCS) zur Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 23,4%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Abbildung 4-18: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung der Lebensqualität (SF-36, MCS) zur Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analysen der „Lebensqualität (SF-36: MCS und PCS)“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE):**SF-36_PCS:**

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Veränderungen der Lebensqualität zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline: hier PCS“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 23,4\%$) einen statistisch signifikanten Effekt ($p=0.037$) der Verbesserung zugunsten von Belimumab aus. Mit diesem Ergebnis liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzens für Belimumab vor (wegen der - trotz statistischer Signifikanz – als unklar einzuschätzenden Relevanz in dieser Operationalisierung bei einer unteren Konfidenzintervallgrenze bezüglich Hedges' g von 0.012, Modell mit zufälligen Effekten).

SF-36 MCS:

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Veränderungen der Lebensqualität zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline: hier PCS“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 0\%$) einen statistisch nicht signifikanten Trend zugunsten von Belimumab aus. Mit diesem Ergebnis liegt kein Hinweis auf einen Zusatznutzens für Belimumab vor.

Durch die Beleglage für die beiden Komponenten des SF-36 wird gezeigt, dass ein durch Symptomlinderung und/oder geringere Organbeteiligung vermittelter Behandlungseffekt von Belimumab (relativ zu Plazebo) sich primär positiv auf die körperliche Gesundheitseinschätzung auswirkt. Dieser Effekt ist jedoch hier nicht ausgeprägt genug, um neben der statistischen Signifikanz auch sicher als patientenrelevant eingestuft werden zu können, weshalb dies insgesamt als ein Hinweis auf einen Zusatznutzen gewertet wird.

4.3.1.3.1.11 Lebensqualität (SF-36): Subskalen des SF-36 – RCT - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Die Lebensqualität wurde u.a. gemessen per Short Form 36 (SF-36) Fragebogen zur gesundheitsbezogene Lebensqualität. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse zu den einzelnen Subskalen dargestellt – ergänzend zu den Summenscores (PCS und MCS) des vorherigen Abschnitts.

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Lebensqualität (SF-36): Subskalen des SF-36“ - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	<p>Die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert in den einzelnen Subskalen des SF-36 Fragebogens wird zu Woche 24 und 52 dargestellt. Die einzelnen Subskalen sind folgende (berechnet jeweils nach dem SF-36 Scoring-Algorithmus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Funktionsfähigkeit • Körperliche Rollenfunktion • Körperliche Schmerzen • Allgemeine Gesundheit • Vitalität • Soziale Funktionsfähigkeit • Emotionale Rollenfunktion • Psychisches Wohlbefinden <p>Eine Zunahme des SF-36-Wertes bedeutet jeweils eine Verbesserung der Lebensqualität. Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten). LOCF für fehlende Daten.</p>
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	<p>Die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert in den einzelnen Subskalen des SF-36 Fragebogens wird zu Woche 24 und 52 dargestellt. Die einzelnen Subskalen sind folgende (berechnet jeweils nach dem SF-36 Scoring-Algorithmus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Funktionsfähigkeit • Körperliche Rollenfunktion • Körperliche Schmerzen • Allgemeine Gesundheit • Vitalität • Soziale Funktionsfähigkeit • Emotionale Rollenfunktion • Psychisches Wohlbefinden <p>Eine Zunahme des SF-36-Wertes bedeutet jeweils eine Verbesserung der Lebensqualität. Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten). LOCF für fehlende Daten.</p>

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

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (SF-36): Subskalen des SF-36“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Alle 8 Subskalen des SF-36 sind bezüglich des Verzerrungspotentials identisch zu bewerten, da es bezüglich keines der Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene diesbezügliche Unterschiede gibt. Deshalb wird hier nur eine zusammengefasste Bewertung für beide Einzelkomponenten angegeben.
- Da es sich bei der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um eine Subpopulation der Studienpopulation (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Lebensqualität (SF-36: Subskalen des SF-36)“ identisch bewertet, wie für diesen Endpunkt basierend auf den mITT-Populationen der Studien. Dies ist dadurch begründet, da es sich um eine im Zulassungsverfahren definierte, medizinisch exakt beschriebene Subpopulation der Studienpatienten handelt, für die basierend auf diesem Auswahlprinzip kein anderes Verzerrungspotential angenommen werden kann als für den Endpunkt „Lebensqualität (SF-36: Subskalen des SF-36)“ in den entsprechenden Studienpopulationen insgesamt (keine differentielle Selektion). Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich im Anhang 4-G. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Studien insgesamt befindet sich im Anhang 4-G1.

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Lebensqualität (SF-36): Subskalen des SF-36“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

Durchschnittliche Veränderung „Körperliche Funktionsfähigkeit“ (SF-36) gegenüber Baseline						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 24 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g*** [95% KI]		Woche 52 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g*** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	156	171	6,10 ± 1,74 --- ---	7,98 ± 1,70 p = 0,3097 0,11[-0,10;0,33]	6,75 ± 1,85 --- ---	10,72 ± 1,82 p = 0,0438 0,22[0,01;0,44]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	131	131	9,58 ± 2,45 --- ---	13,50 ± 2,29 p = 0,0855 0,21[-0,03;0,45]	8,60 ± 2,67 --- ---	11,27 ± 2,49 p = 0,2805 0,13[-0,11;0,38]
Durchschnittliche Veränderung „Körperliche Rollenfunktion“ (SF-36) gegenüber Baseline						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 24 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g*** [95% KI]		Woche 52 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g*** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	156	171	8,54 ± 2,12 --- ---	11,30 ± 2,08 p = 0,2192 0,14[-0,08;0,35]	8,61 ± 2,18 --- ---	10,99 ± 2,14 p = 0,3035 0,11[-0,10;0,33]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	131	131	15,41±3,01 --- ---	11,00 ± 2,81 p = 0,1155 -0,19[-0,44;0,05]	9,03 ± 3,17 --- ---	8,58 ± 2,96 p = 0,8786 -0,02[-0,26;0,22]

Durchschnittliche Veränderung „Körperliche Schmerzen“ (SF-36) gegenüber Baseline						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 24 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]		Woche 52 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	156	171	10,27±2,23 --- ---	12,20 ± 2,19 p = 0,4138 0,09[-0,13;0,31]	7,72 ± 2,33 --- ---	14,47 ± 2,28 p = 0,0064 0,30[0,09;0,52]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	131	132	12,66±2,79 --- ---	14,42 ± 2,60 p = 0,4963 0,08[-0,16;0,32]	10,25±3,03 --- ---	14,15 ± 2,83 p = 0,1659 0,17[-0,07;0,41]
Durchschnittliche Veränderung „Allgemeine Gesundheit“ (SF-36) gegenüber Baseline						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 24 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]		Woche 52 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	156	168	9,43 ± 1,62 --- ---	10,68 ± 1,60 p = 0,4703 0,08[-0,14;0,30]	8,76 ± 1,80 --- ---	12,07 ± 1,78 p = 0,0845 0,19[-0,03;0,41]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	131	132	8,10±2,02 --- ---	9,04 ± 1,88 p = 0,6144 0,06[-0,18;0,30]	7,10 ± 2,10 --- ---	7,71 ± 1,96 p = 0,7517 0,04[-0,20;0,28]
Durchschnittliche Veränderung „Vitalität“ (SF-36) gegenüber Baseline						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 24 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]		Woche 52 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	156	171	6,81 ± 1,80 --- ---	9,20 ± 1,77 p = 0,2101 0,14[-0,08;0,36]	6,73 ± 1,83 --- ---	10,18 ± 1,80 p = 0,0764 0,20[-0,02;0,41]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	131	132	8,58±2,54 --- ---	9,40 ± 2,36 p = 0,1155 0,04[-0,20;0,28]	5,77 ± 2,55 --- ---	10,90 ± 2,38 p = 0,0308 0,27[0,03;0,51]

Durchschnittliche Veränderung „Soziale Funktionsfähigkeit“ (SF-36) gegenüber Baseline						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 24 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]		Woche 52 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	156	171	5,67 ± 2,15 --- ---	6,06 ± 2,10 p = 0,8635 0,02[-0,20;0,24]	5,74 ± 2,30 --- ---	8,49 ± 2,25 p = 0,2595 0,13[-0,09;0,34]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	131	132	5,08±3,00 --- ---	8,34 ± 2,78 p = 0,2408 0,14[-0,10;0,39]	-0,01 ± 3,19 --- ---	4,83 ± 2,96 p = 0,1019 0,20[-0,04;0,44]
Durchschnittliche Veränderung „Emotionale Rollenfunktion“ (SF-36) gegenüber Baseline						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 24 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]		Woche 52 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	156	170	5,90 ± 2,03 --- ---	7,98 ± 2,00 p = 0,3328 0,11[-0,11;0,32]	5,56 ± 2,16 --- ---	8,86 ± 2,14 p = 0,1508 0,16[-0,06;0,38]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	131	132	6,03±2,97 --- ---	7,22 ± 2,76 p = 0,6643 0,05[-0,19;0,29]	3,93 ± 3,18 --- ---	3,54 ± 2,96 p = 0,8959 -0,02[-0,26;0,23]
Durchschnittliche Veränderung „Psychisches Wohlbefinden“ (SF-36) gegenüber Baseline						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 24 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]		Woche 52 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	156	170	4,45 ± 1,69 --- ---	5,38 ± 1,65 p = 0,6036 0,06[-0,16;0,27]	6,52 ± 1,73 --- ---	6,80 ± 1,69 p = 0,8808 0,02[-0,20;0,23]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	131	132	1,82±2,20 --- ---	5,66 ± 2,05 p = 0,0600 0,23[-0,01;0,47]	2,47 ± 2,32 --- ---	5,48 ± 2,16 p = 0,1629 0,17[-0,07;0,41]

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score ≤ 9 vs. ≥ 10 , Proteinurie Level (<2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std), Ethnie und den jeweiligen SF-36 Wert bei Baseline

Abkürzungen: SE = Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

Zusammenfassende Beschreibung für „Lebensqualität (SF-36): Subskalen des SF-36“:

Körperliche Funktionsfähigkeit (SF-36):

Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen. Für Studie HSG1006-C1057 ist der Unterschied zu Woche 52 statistisch signifikant.

Körperliche Rollenfunktion (SF-36):

Für die Studie HSG1006-C1057 ist für das hier beschriebene Kollektiv eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie in den dargestellten Wochen 24 und 52 zu erkennen. Dieser Unterschied ist jeweils nicht statistisch signifikant. Für Studie HSG1006-C1056 ist für Woche 24 und Woche 52 ein numerischer Vorteil für Plazebo + Basistherapie vorhanden, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Körperliche Schmerzen (SF-36):

Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen. Für Studie HSG1006-C1057 ist der Unterschied zu Woche 52 statistisch signifikant.

Allgemeine Gesundheit (SF-36):

Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen. Für keinen der beobachteten Unterschiede liegt statistische Signifikanz vor.

Vitalität (SF-36):

Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen. Für Studie HSG1006-C1056 ist der Unterschied zu Woche 52 statistisch signifikant.

Soziale Funktionsfähigkeit (SF-36):

Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen. Für keinen der beobachteten Unterschiede liegt statistische Signifikanz vor.

Emotionale Rollenfunktion (SF-36):

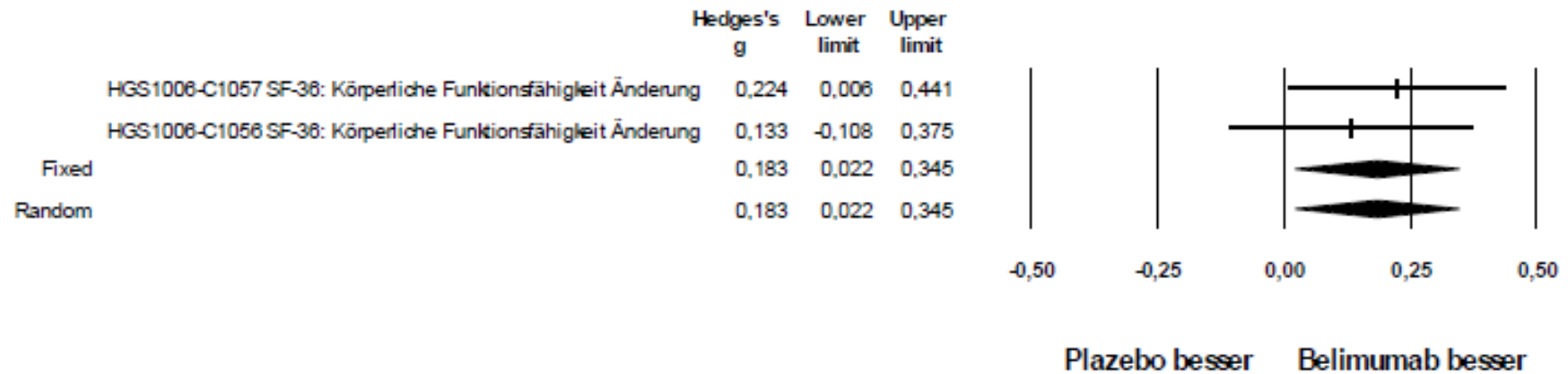
Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen (Ausnahme: Woche 52 in Studie HSG1006-C1056). Für keinen der beobachteten Unterschiede liegt statistische Signifikanz vor.

Psychisches Wohlbefinden (SF-36):

Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen. Für keinen der beobachteten Unterschiede liegt statistische Signifikanz vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

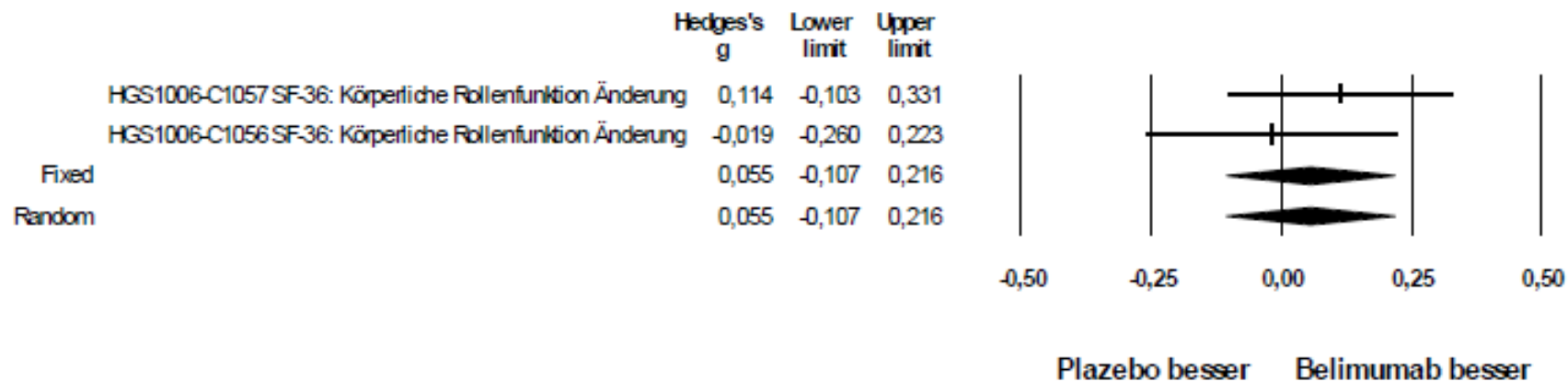
Abbildung 4-19: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Abbildung 4-20: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Körperliche Rollenfunktion (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Abbildung 4-21: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Körperliche Schmerzen (Woche 52)

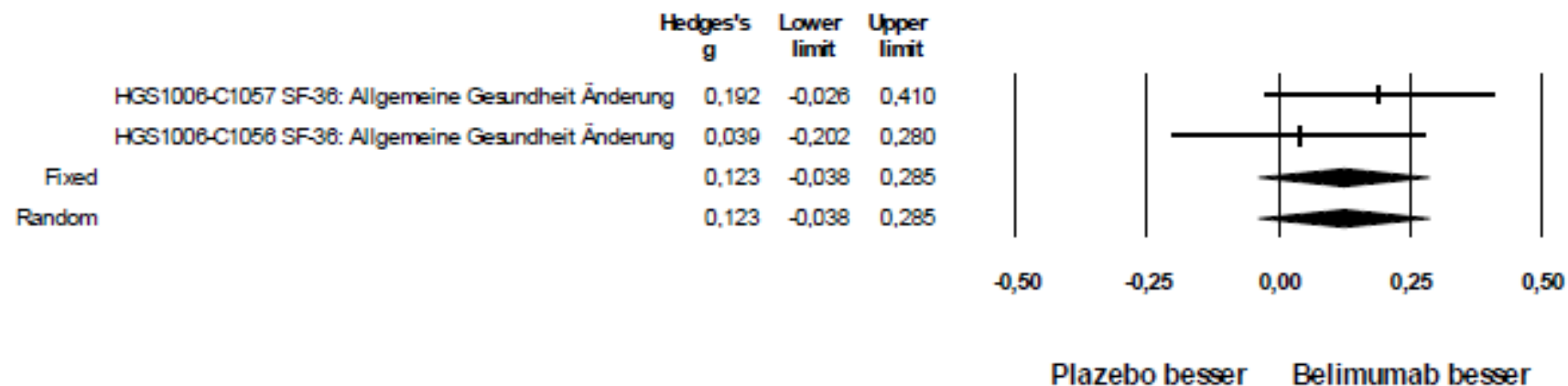
“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Abbildung 4-22: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Allgemeine Gesundheit (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

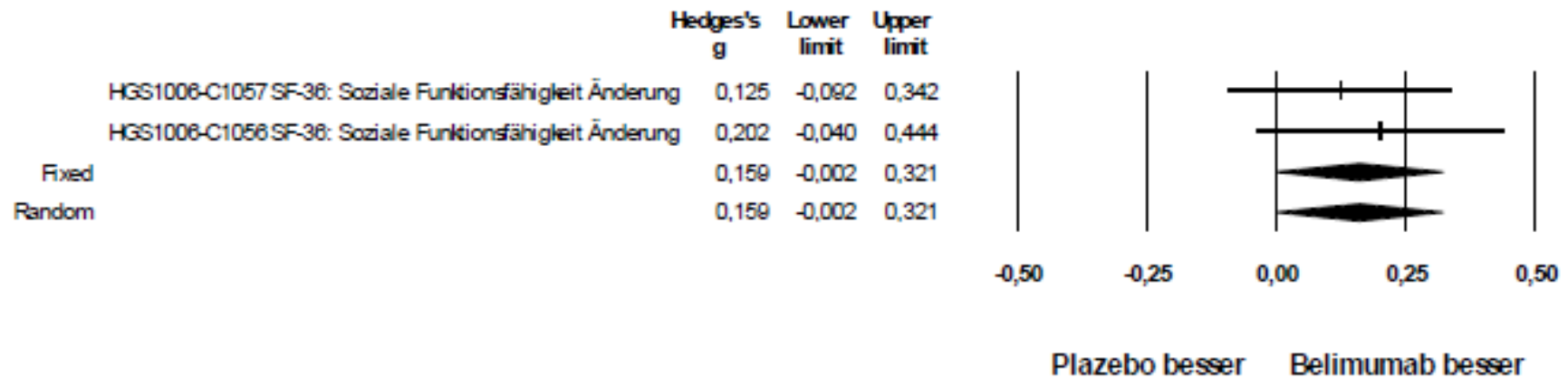
Abbildung 4-23: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Vitalität (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

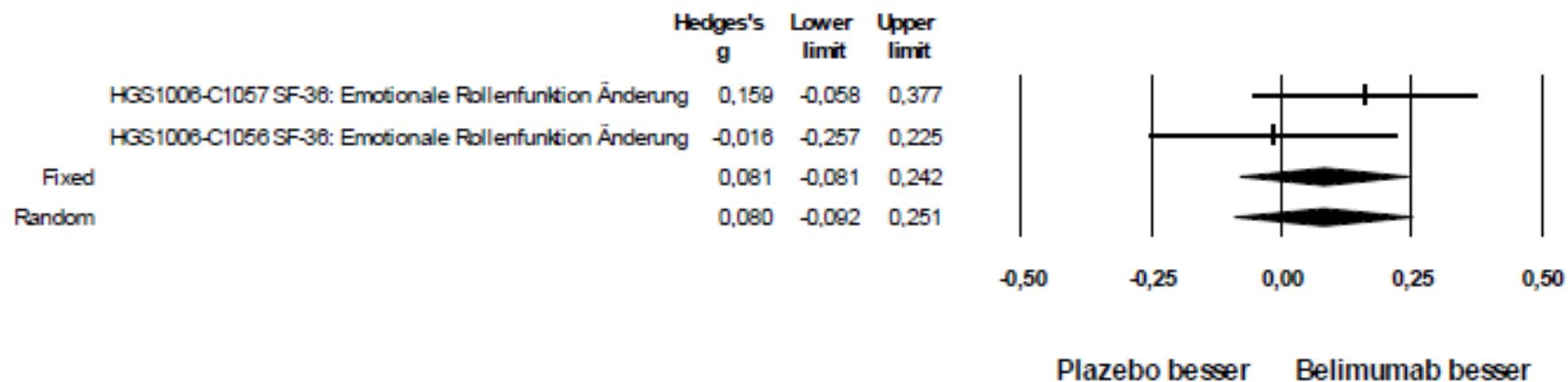
Abbildung 4-24: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

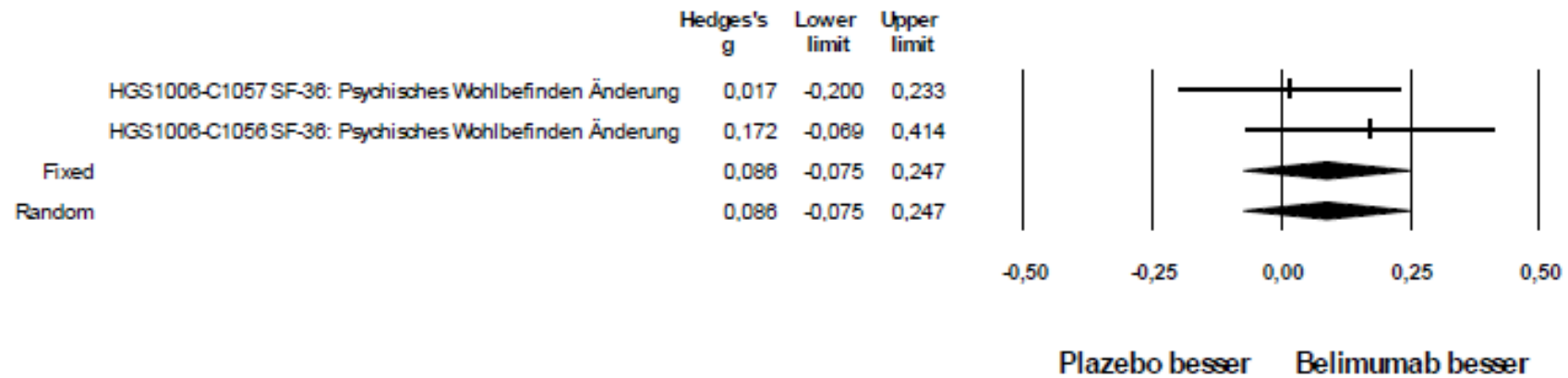
Abbildung 4-25: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Emotionale Rollenfunktion (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 11,0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Abbildung 4-26: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Psychisches Wohlbefinden (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analysen der „Lebensqualität (SF-36: Subskalen des SF-36)“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE):Körperliche Funktionsfähigkeit (SF-36):

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Veränderungen der Lebensqualität zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline: hier Subskala Körperliche Funktionsfähigkeit“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 0\%$) einen statistisch signifikanten Effekt ($p=0.026$) der Verbesserung zugunsten von Belimumab aus. Mit diesem Ergebnis liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzens für Belimumab vor (wegen der - trotz statistischer Signifikanz – als unklar einzuschätzenden Relevanz in dieser Operationalisierung bei einer unteren Konfidenzintervallgrenze bezüglich Hedges' g von 0.022, Modell mit festen und mit zufälligen Effekten).

Körperliche Rollenfunktion (SF-36):

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Veränderungen der Lebensqualität zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline: hier Subskala Körperliche Rollenfunktion“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 0\%$) einen statistisch nicht signifikanten Trend zugunsten von Belimumab aus. Mit diesem Ergebnis liegt kein Hinweis auf einen Zusatznutzens für Belimumab vor.

Körperliche Schmerzen (SF-36):

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Veränderungen der Lebensqualität zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline: hier Subskala Körperliche Schmerzen“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 0\%$) einen statistisch signifikanten Effekt ($p=0.003$) der Verbesserung zugunsten von Belimumab aus. Mit diesem Ergebnis liegt ein Hinweis eines Zusatznutzens für Belimumab vor (wegen der - trotz statistischer Signifikanz – als unklar einzuschätzenden Relevanz in dieser Operationalisierung bei einer unteren Konfidenzintervallgrenze bezüglich Hedges' g von 0.082, Modell mit festen und mit zufälligen Effekten).

Allgemeine Gesundheit (SF-36):

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Veränderungen der Lebensqualität zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline: hier Subskala Allgemeine Gesundheit“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 0\%$) einen statistisch nicht signifikanten Trend zugunsten von Belimumab aus. Mit diesem Ergebnis liegt kein Hinweis auf einen Zusatznutzens für Belimumab vor.

Vitalität (SF-36):

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Veränderungen der Lebensqualität zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline: hier Subskala Vitalität“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 0\%$) einen statistisch signifikanten Effekt ($p=0.006$) der Verbesserung zugunsten von Belimumab aus. Mit diesem Ergebnis liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzens für Belimumab vor (wegen der - trotz

statistischer Signifikanz – als unklar einzuschätzenden Relevanz in dieser Operationalisierung bei einer unteren Konfidenzintervallgrenze bezüglich Hedges' g von 0.066, Modell mit festen und mit zufälligen Effekten).

Soziale Funktionsfähigkeit (SF-36):

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Veränderungen der Lebensqualität zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline: hier Subskala Soziale Funktionsfähigkeit“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 0\%$) einen statistisch nicht signifikanten Trend zugunsten von Belimumab aus. Mit diesem Ergebnis liegt kein Hinweis auf einen Zusatznutzens für Belimumab vor.

Emotionale Rollenfunktion (SF-36):

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Veränderungen der Lebensqualität zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline: hier Subskala Emotionale Rollenfunktion“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 11\%$) einen statistisch nicht signifikanten Trend zugunsten von Belimumab aus. Mit diesem Ergebnis liegt kein Hinweis auf einen Zusatznutzens für Belimumab vor.

Psychisches Wohlbefinden (SF-36):

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Veränderungen der Lebensqualität zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline: hier Subskala Psychisches Wohlbefinden“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 0\%$) einen statistisch nicht signifikanten Trend zugunsten von Belimumab aus. Mit diesem Ergebnis liegt kein Hinweis auf einen Zusatznutzens für Belimumab vor.

Durch die Beleglage für alle Subskalen des SF-36 wird gezeigt, dass ein durch Symptomlinderung und/oder geringere Organbeteiligung vermittelter Behandlungseffekt von Belimumab (relativ zu Plazebo) sich primär positiv auf die körperliche Gesundheitseinschätzung auswirkt. Dies wurde auch schon an den Komponentenscores beobachtet und unterstützt damit dieses Ergebnis.

Insgesamt ist der Effekt jedoch hier nicht ausgeprägt genug, um neben der statistischen Signifikanz auch sicher als patientenrelevant eingestuft werden zu können.

Der positive Effekt von Belimumab (im Vergleich zu Plazebo) auf die Lebensqualität, gemessen mittels SF-36, wird summarisch (d.h. die Evidenzlage zu den beiden Komponenten und zu den Subskalen des SF-36 gemeinsam bewertend) als ein Hinweis auf einen Zusatznutzen eingestuft.

4.3.1.3.1.12 Lebensqualität (EQ-5D Summenscore) – RCT (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde auch über den EQ-5D erhoben. Der EQ-5D ist ein Fragebogen zur Lebensqualität und beschreibt in 5 Dimensionen (Beweglichkeit/Mobilität; Fähigkeit, Für sich selbst sorgen; Allgemeine Tätigkeiten; Schmerzen/Körperliche Beschwerden; Angst/Niedergeschlagenheit) den Gesundheitszustand des Patienten. In diesem Abschnitt wird der Summenscore des EQ-5D dargestellt, der sich gewichtet aus den Subskalen errechnet. Die Werte des Summenscores liegen im Allgemeinen zwischen 1 (perfekte Gesundheit) und 0 (Tod).

Die Ergebnisse der einzelnen Subskalen werden im nachfolgenden Abschnitt dargestellt.

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung von „Lebensqualität (EQ-5D Summenscore)“ - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	Der EQ-5D Fragebogen wurde zu jedem im Studienprotokoll vorgesehenen Besuch von den Patienten ausgefüllt. Dargestellt werden hier die Analysen des gewichteten Summenscores zu Woche 24 und 52. Die Werte des Summenscores liegen im Allgemeinen zwischen 1 (perfekte Gesundheit) und 0 (Tod). Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten). Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	Der EQ-5D Fragebogen wurde zu jedem im Studienprotokoll vorgesehenen Besuch von den Patienten ausgefüllt. Dargestellt werden hier die Analysen des gewichteten Summenscores zu Woche 24 und 52. Die Werte des Summenscores liegen im Allgemeinen zwischen 1 (perfekte Gesundheit) und 0 (Tod). Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten). Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.

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

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

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (EQ-5D Summenscore)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Da es sich bei der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um eine Subpopulation der Studienpopulation (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Lebensqualität: EQ-5D Summenscore“ identisch bewertet, wie für diesen Endpunkt basierend auf den mITT-Populationen der Studien. Dies ist dadurch begründet, da es sich um eine im Zulassungsverfahren definierte, medizinisch exakt beschriebene Subpopulation der Studienpatienten handelt, für die basierend auf diesem Auswahlprinzip kein anderes Verzerrungspotential angenommen werden kann als für den Endpunkt „Lebensqualität: EQ-5D Summenscore“ in den entsprechenden Studienpopulationen insgesamt (keine differentielle Selektion). Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich im Anhang 4-G. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Studien insgesamt befindet sich im Anhang 4-G1.

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Lebensqualität (EQ-5D Summenscore)“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

Durchschnittliche Veränderung der Lebensqualität (EQ-5D Summenscore)				
Studie	Woche 24		Woche 52	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	N=143 0,05 ± 0,02 --- ---	N=154 0,10 ± 0,02 p = 0,0621 0,22[-0,004;0,45]	N=116 0,06 ± 0,02 --- ---	N=133 0,12 ± 0,02 p = 0,0321 0,27[0,02;0,52]
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	N=111 0,07 ± 0,02 --- ---	N=113 0,09 ± 0,02 p = 0,6424 0,06[-0,20;0,32]	N=86 0,07 ± 0,02 --- ---	N=97 0,07 ± 0,02 p = 0,9849 0,003[-0,29;0,29]

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die entsprechenden Baseline EQ-5D Werte

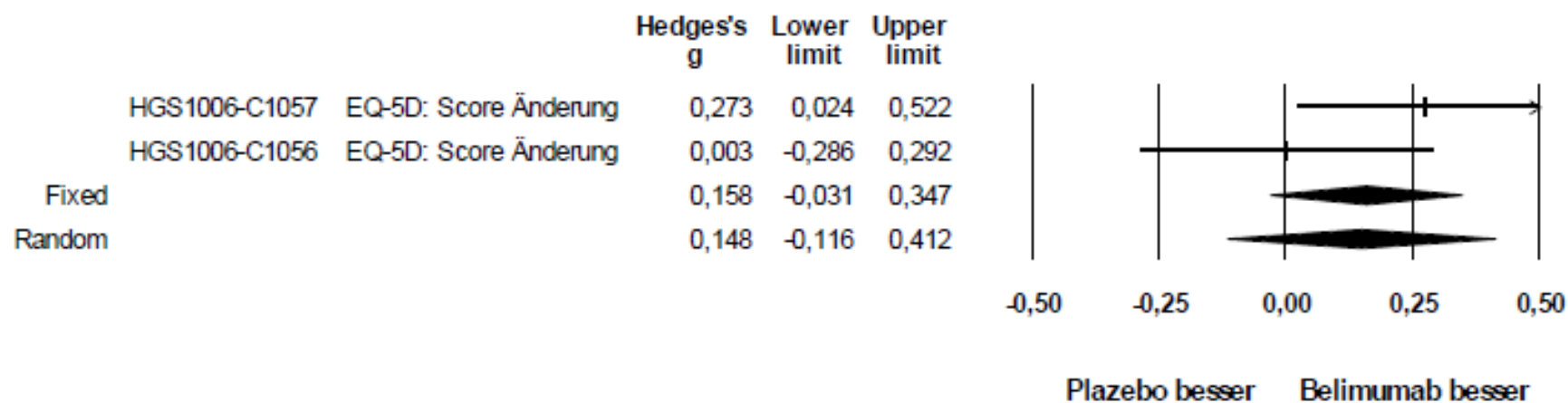
Abkürzung: SE = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall

Zusammenfassende Beschreibung für „Lebensqualität (EQ-5D Summenscore)“:

Für die Studie HSG1006-C1057 ist für das hier beschriebene Kollektiv eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie in den dargestellten Wochen 24 und 52 zu erkennen. Zu Woche 52 ist der Unterschied statistisch signifikant. Für Studie HSG1006-C1056 ist für Woche 24 und Woche 52 kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zu erkennen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Abbildung 4-27: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Lebensqualität (EQ-5D Summenscore) – Veränderung Woche 52 versus Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 48,0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Veränderungen der Lebensqualität (EQ-5D) zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline: Summenscore“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 48\%$) einen statistisch nicht signifikanten Trend zugunsten von Belimumab aus. Mit diesem Ergebnis liegt kein Hinweis auf einen Zusatznutzen für Belimumab vor.

4.3.1.3.1.13 Lebensqualität (EQ-5D): Subskalen des EQ-5D – RCT (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der fünf Subskalen des EQ-5D (Beweglichkeit/Mobilität; Fähigkeit, Für sich selbst sorgen; Allgemeine Tätigkeiten; Schmerzen/Körperliche Beschwerden; Angst/Niedergeschlagenheit) dargestellt. Desweiteren werden hier die Ergebnisse der visuellen Analogskala, die ebenfalls im Rahmen der EQ-5D Gesundheitsfragebogens abgefragt wird, beschrieben.

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Lebensqualität (EQ-5D): Subskalen des EQ-5D“ - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Operationalisierung
<p>NCT00424476 (HGS1006-C1057)</p>	<p>Der EQ-5D Gesundheitsfragebogen wurde zu jedem im Studienprotokoll vorgesehenen Besuch von den Patienten ausgefüllt. Dargestellt werden hier die Analysen der fünf Subscores zu Woche 24 und 52:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beweglichkeit/Mobilität • Für sich selbst sorgen • Allgemeine Tätigkeiten • Schmerzen/Körperliche Beschwerden • Angst/Niedergeschlagenheit <p>Die einzelnen Subscores bestehen jeweils aus drei Kategorien (keine, einige bzw. große Probleme/Schmerzen/Ängste). Dargestellt werden jeweils die Anteile und Odds Ratios, keine vs. einige oder große Probleme/Schmerzen/Ängste zu haben.</p> <p>Nicht eindeutig ausgefüllte Items (z.B. zwei Kästchen für einen Subscore angekreuzt) wurden als fehlend gewertet.</p> <p>Desweiteren werden die Ergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D dargestellt. Diese gibt auf einer Skala von 0 (schlechtest denkbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand) die Einschätzung des Patienten an, wie gut oder schlecht dieser seinen Gesundheitszustand einschätzt. Dargestellt werden die jeweiligen Änderungen gegenüber Baseline in Woche 24 und 52.</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p>
<p>NCT00410384 (HGS1006-C1056)</p>	<p>Der EQ-5D Gesundheitsfragebogen wurde zu jedem im Studienprotokoll vorgesehenen Besuch von den Patienten ausgefüllt. Dargestellt werden hier die Analysen der fünf Subscores zu Woche 24 und 52:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beweglichkeit/Mobilität • Für sich selbst sorgen • Allgemeine Tätigkeiten • Schmerzen/Körperliche Beschwerden • Angst/Niedergeschlagenheit <p>Die einzelnen Subscores bestehen jeweils aus drei Kategorien (keine, einige bzw. große Probleme/Schmerzen/Ängste). Dargestellt werden jeweils die Anteile und Odds Ratios, keine vs. einige oder große Probleme/Schmerzen/Ängste zu haben.</p> <p>Nicht eindeutig ausgefüllte Items (z.B. zwei Kästchen für einen Subscore angekreuzt) wurden als fehlend gewertet.</p> <p>Desweiteren werden die Ergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D dargestellt. Diese gibt auf einer Skala von 0 (schlechtest denkbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand) die Einschätzung des Patienten an, wie gut oder schlecht dieser seinen Gesundheitszustand einschätzt. Dargestellt werden die jeweiligen Änderungen gegenüber Baseline in Woche 24 und 52.</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p>

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

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (EQ-5D) : Subskalen des EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Alle fünf Subskalen des EQ-5D und die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D sind bezüglich des Verzerrungspotentials identisch zu bewerten, da es bezüglich keines der Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene diesbezügliche Unterschiede gibt. Deshalb wird hier nur eine zusammengefasste Bewertung für alle fünf Subskalen und die VAS angegeben
- Da es sich bei der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um eine Subpopulation der Studienpopulation (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Lebensqualität (EQ-5D): Subskalen des EQ-5D“ identisch bewertet, wie für diese Endpunkte basierend auf den mITT-Populationen der Studien. Dies ist dadurch begründet, da es sich um eine im Zulassungsverfahren definierte, medizinisch exakt

beschriebene Subpopulation der Studienpatienten handelt, für die basierend auf diesem Auswahlprinzip kein anderes Verzerrungspotential angenommen werden kann als für den Endpunkt „Lebensqualität (EQ-5D): Subskalen des EQ-5D“ in den entsprechenden Studienpopulationen insgesamt (keine differentielle Selektion). Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich im Anhang 4-G. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Studien insgesamt befindet sich im Anhang 4-G1.

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Lebensqualität (EQ-5D) : Subskalen des EQ-5D“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

EQ-5D: Beweglichkeit/Mobilität (Woche 24) [Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE]						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Problemen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	146	156	115 (78,8)	124 (79,5)	---	1,15 (0,62-2,14) p = 0,6489
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	112	119	74 (66,1)	85 (71,4)	---	1,28 (0,67-2,43) p = 0,4558
EQ-5D: Beweglichkeit/Mobilität (Woche 52) [Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE]						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Problemen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	116	135	91 (78,4)	113 (83,7)	---	1,58 (0,78-3,20) p = 0,2010
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	87	100	60 (69,0)	73 (73,0)	---	1,21 (0,60-2,46) p = 0,5881
EQ-5D: Für sich selbst sorgen (Woche 24) [Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE]						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Problemen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	144	156	127 (88,2)	142 (91,0)	---	1,83 (0,81-4,17) p = 0,6489
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	112	118	93 (83,0)	105 (89,0)	---	1,32 (0,54-3,19) p = 0,5446
EQ-5D: Für sich selbst sorgen (Woche 52) [Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE]						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Problemen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*

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

NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	116	135	102 (87,9)	126 (93,3)	---	3,25 (1,20-8,81) p = 0,0208
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	87	101	68 (78,2)	101 (90,1)	---	2,02 (0,77-5,32) p = 0,1531
EQ-5D: Allgemeine Tätigkeiten (Woche 24) [Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE]						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Problemen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	144	156	97 (67,4)	114 (73,1)	---	1,56 (0,89-2,73) p = 0,1212
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	112	119	64 (57,1)	71 (59,7)	---	1,31 (0,70-2,44) p = 0,3980
EQ-5D: Allgemeine Tätigkeiten (Woche 52) [Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE]						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Problemen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	116	135	82 (70,7)	104 (77,0)	---	1,55 (0,84-2,84) p = 0,1570
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	86	101	48 (55,8)	48 (47,5)	---	0,68 (0,35-1,31) p = 0,2463
EQ-5D: Schmerzen/Körperliche Beschwerden (Woche 24) [Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE]						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Schmerzen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	146	156	62 (42,5)	81 (51,9)	---	1,51 (0,92-2,48) p = 0,1006
NCT00410 384	112	118	27 (24,1)	37 (31,4)	---	1,88 (0,97-3,63)

(HGS1006-C1056)						p = 0,0621
EQ-5D: Schmerzen/Körperliche Beschwerden (Woche 52) [Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE]						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Schmerzen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	116	135	50 (43,1)	73 (54,1)	---	1,55 (0,90-2,65) p = 0,1126
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	87	101	23 (26,4)	30 (29,7)	---	1,37 (0,68-2,76) p = 0,3763
EQ-5D: Angst/Niedergeschlagenheit (Woche 24) [Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE]						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Ängsten		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	146	156	93 (63,7)	99 (63,5)	---	1,27 (0,75-2,16) p = 0,3722
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	113	119	59 (52,2)	75 (63,0)	---	2,22 (1,17-4,23) p = 0,0152
EQ-5D: Angst/Niedergeschlagenheit (Woche 52) [Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE]						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Ängsten		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	116	135	70 (60,3)	85 (63,0)	---	1,44 (0,80-2,58) p = 0,2192
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	87	101	47 (54,0)	59 (58,4)	---	1,55 (0,78-3,08) p = 0,2080

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std), Ethnie und den jeweiligen EQ-5D Subskalen-Wert bei Baseline

Abkürzung: Pat. = Patienten

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Lebensqualität (EQ-5D) : visuelle Analogskala des EQ-5D“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

Durchschnittliche Veränderung „visuelle Analogskala“ (EQ-5D) gegenüber Baseline				
Studie	Woche 24		Woche 52	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	N=146 6,60 ± 1,20 --- ---	N=156 9,49 ± 1,16 p = 0,0829 0,20[-0,03;0,43]	N=115 8,86 ± 1,39 --- ---	N=136 11,71 ± 1,28 p = 0,1339 0,19[-0,06;0,44]
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	N=108 6,87 ± 1,47 --- ---	N=112 8,20 ± 1,45 p = 0,5205 0,09[-0,18;0,35]	N=82 10,06±1,67 --- ---	N=95 9,06 ± 1,55 p = 0,6599 -0,07[-0,36;0,23]

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustiert für den zugehörigen Wert der visuellen Analogskala bei Baseline

Abkürzung: SE = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall

Zusammenfassende Beschreibung für „Lebensqualität (EQ-5D) : Subskalen des EQ-5D“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE):

Beweglichkeit/Mobilität (EQ-5D):

Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv der Anteil der Patienten ohne Probleme unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Plazebo + Basistherapie jeweils höher. Statistische Signifikanz wird für keinen der dargestellten Zeitpunkte erreicht.

Für sich selbst sorgen (EQ-5D):

Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv der Anteil der Patienten ohne Probleme unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Plazebo + Basistherapie jeweils höher. In Studie HSG1006-C1057 ist dieser Unterschied zu Woche 52 statistisch signifikant.

Allgemeine Tätigkeiten (EQ-5D):

Für die Studie HSG1006-C1057 ist für das hier beschriebene Kollektiv der Anteil der Patienten ohne Probleme unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie höher als unter Plazebo + Basistherapie in den dargestellten Wochen 24 und 52. Für Studie HSG1006-C1056 ist dieser Anteil zu Woche 24 etwas höher und zu Woche 52 etwas niedriger in der Belimumab-Gruppe im Vergleich zur Plazebo-Gruppe. Keiner der beobachteten Unterschiede für diesen Endpunkt ist statistisch signifikant.

Schmerzen/Körperliche Beschwerden (EQ-5D):

Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv der Anteil der Patienten ohne Probleme unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Plazebo + Basistherapie jeweils höher. Statistische Signifikanz wird für keinen der dargestellten Zeitpunkte erreicht.

Angst/Niedergeschlagenheit (EQ-5D):

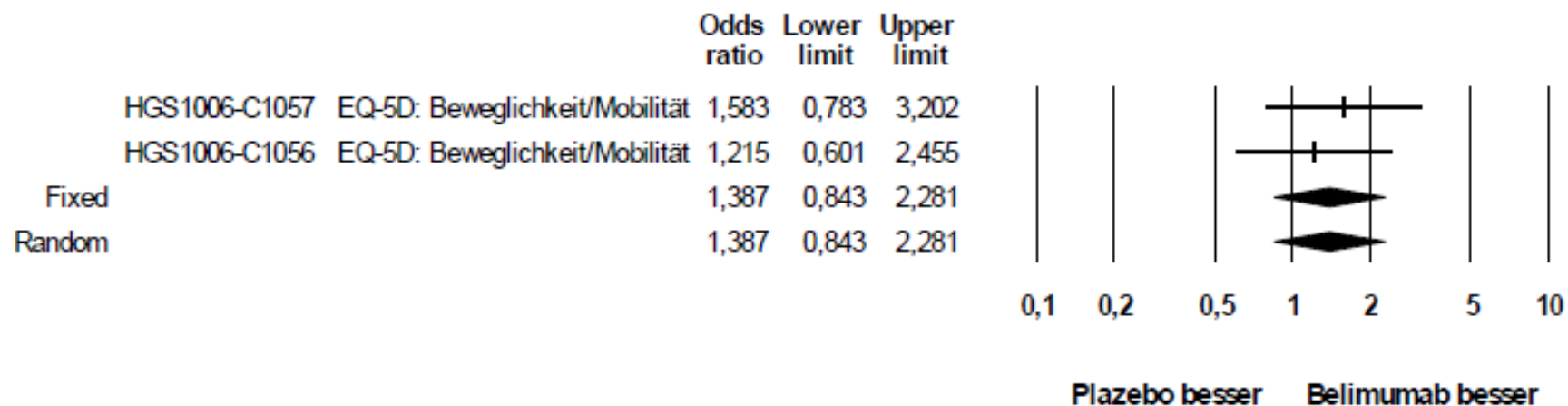
Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv der Anteil der Patienten ohne Probleme unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Plazebo + Basistherapie jeweils höher (Ausnahme (kein wesentlicher Unterschied): Studie HSG1006-C1057 zu Woche 24). In Studie HSG1006-C1056 ist dieser Unterschied zu Woche 24 statistisch signifikant.

Visuelle Analogskala (EQ-5D):

Für Studie HSG1006-C1057 ist für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) für das hier beschriebene Kollektiv jeweils eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen. Für Studie HSG1006-C1056 ist zu Woche 24 ebenfalls eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) in der Belimumab-Gruppe im Vergleich zur Plazebo-Gruppe zu erkennen. Zu Woche 52 liegt ein geringer Vorteil in der Plazebo-Gruppe vor. Keiner der beobachteten Unterschiede ist statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen

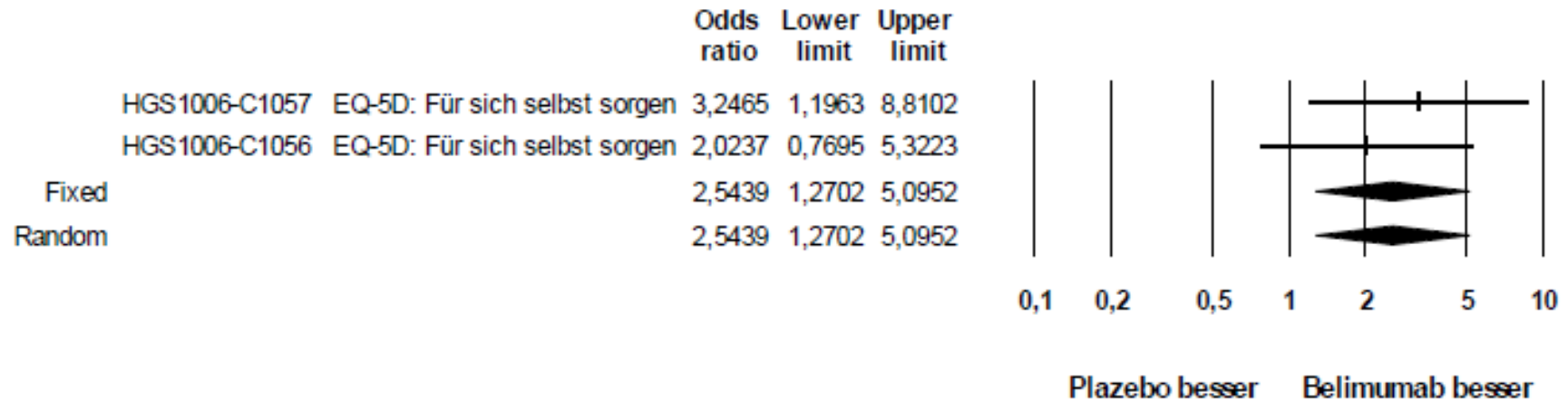
Abbildung 4-28: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-5D: Beweglichkeit/Mobilität (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

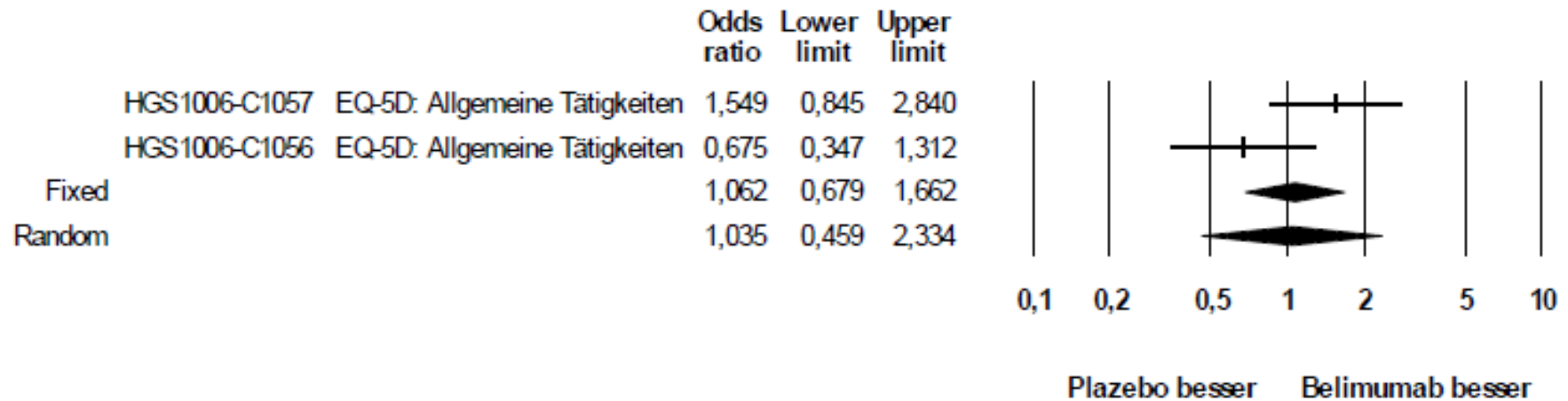
Abbildung 4-29: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-5D: Für sich selbst sorgen (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

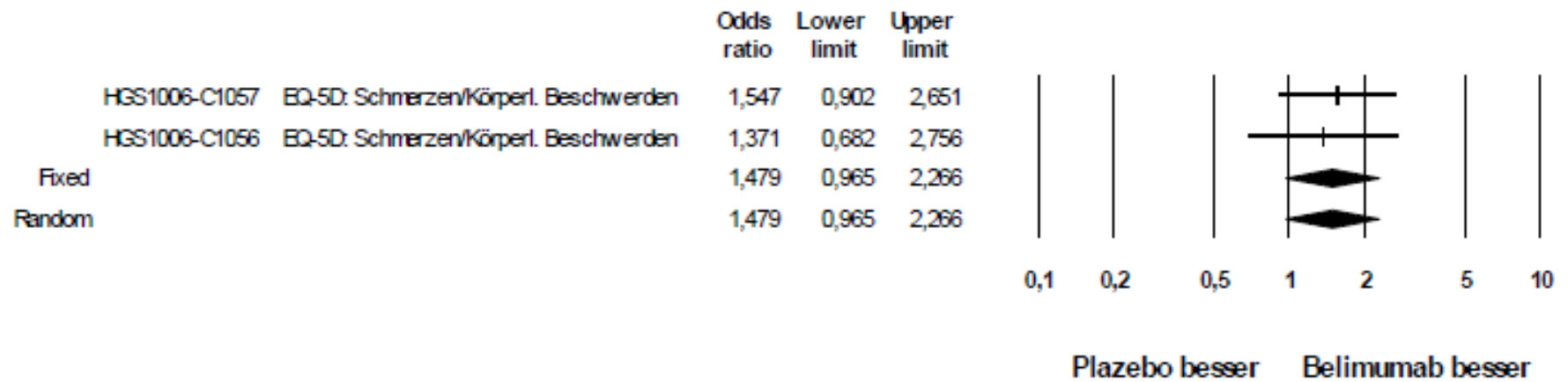
Abbildung 4-30: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-5D: Allgemeine Tätigkeiten (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 69,5%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

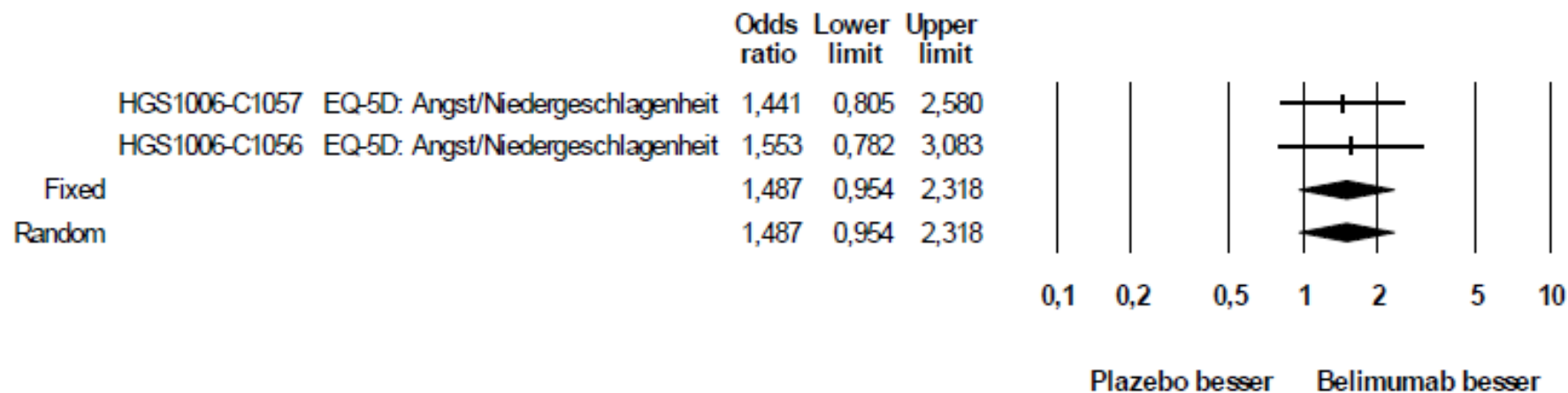
Abbildung 4-31: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-5D: Schmerzen/Körperliche Beschwerden (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

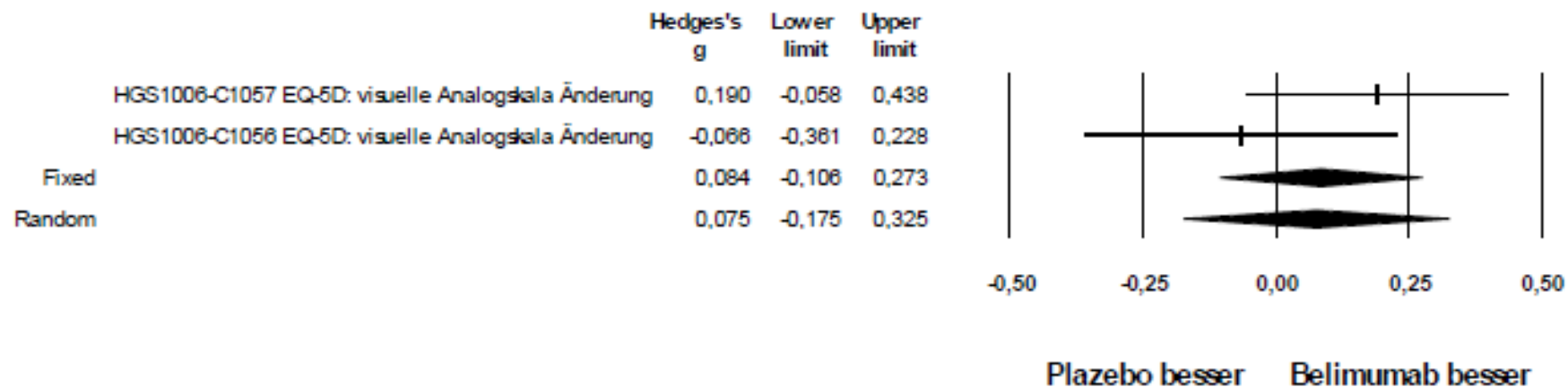
Abbildung 4-32: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-5D: Angst/Niedergeschlagenheit (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Abbildung 4-33: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-5D: visuelle Analogskala (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 41,3%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Analysen der „Subskalen des EQ-5D“ (Woche 52) – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE:Beweglichkeit/Mobilität (EQ-5D):

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Beweglichkeit/Mobilität (EQ-5D)“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 0\%$) einen statistisch nicht signifikanten Trend zugunsten von Belimumab aus. Mit diesem Ergebnis liegt kein Hinweis auf einen Zusatznutzens für Belimumab vor.

Für sich selbst sorgen (EQ-5D):

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Für sich selbst sorgen (EQ-5D)“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 0\%$) einen statistisch signifikanten Effekt ($p=0.008$) der Verbesserung zugunsten von Belimumab aus. In der vorliegenden Operationalisierung wird die Rate der „Problemfreiheit“ (versus dem Vorhandensein von Problemen) beschrieben, womit dem Ergebnis unmittelbar Patientenrelevanz zukommt. Mit diesem Ergebnis liegt ein Beleg auf einen Zusatznutzens für Belimumab vor.

Allgemeine Tätigkeiten (EQ-5D):

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Allgemeine Tätigkeiten (EQ-5D)“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei mäßiger Heterogenität ($I^2 = 69,5\%$) einen statistisch nicht signifikanten Trend zugunsten von Belimumab aus. Mit diesem Ergebnis liegt kein Hinweis auf einen Zusatznutzens für Belimumab vor.

Schmerzen/Körperliche Beschwerden (EQ-5D):

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Schmerzen/Körperliche Beschwerden (EQ-5D)“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 0\%$) einen statistisch nicht signifikanten Trend zugunsten von Belimumab aus. Mit diesem Ergebnis liegt kein Hinweis auf einen Zusatznutzens für Belimumab vor.

Angst/Niedergeschlagenheit (EQ-5D):

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Angst/Niedergeschlagenheit (EQ-5D)“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 0\%$) einen statistisch nicht signifikanten Trend zugunsten von Belimumab aus. Mit diesem Ergebnis liegt kein Hinweis auf einen Zusatznutzens für Belimumab vor.

Visuelle Analogskala (EQ-5D): Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Visuelle Analogskala (EQ-5D)“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 41,3\%$) einen statistisch nicht signifikanten Trend zugunsten von Belimumab aus. Mit diesem Ergebnis liegt kein Hinweis auf einen Zusatznutzens für Belimumab vor.

Durch die Beleglage für den Endpunkt EQ-5D wird gezeigt, dass ein durch Symptomlinderung und/oder geringere Organbeteiligung vermittelter Behandlungseffekt von Belimumab (relativ zu Plazebo) sich positiv auf die Gesundheitseinschätzung des Patienten auswirkt. Dieser Effekt erreicht nicht in jeder der ausgewerteten Scores des EQ-5D statistische Signifikanz (nur in der Subskala „Für sich selbst sorgen“), jedoch ist ein durchgängiger Trend zu einer Verbesserung (zu Woche 52) unter Belimumab zu erkennen.

Der positive Effekt von Belimumab (im Vergleich zu Plazebo) auf die Lebensqualität, gemessen mittels EQ-5D, wird summarisch (d.h. die Evidenzlage zu den ausgewerteten Einzelscores des EQ-5D gemeinsam bewertend) als ein Hinweis auf einen Zusatznutzen eingestuft.

4.3.1.3.1.14 „Fatigue (FACIT)“ – RCT (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

Die krankheitsbedingte Fatigue (Müdigkeit/Abgeschlagenheit) wurde mithilfe des FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)-Fatigue Fragebogen (www.facit.org) erhoben.

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von „Fatigue (FACIT)“ – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	Der FACIT Fragebogen wurde zu jedem im Studienprotokoll vorgesehenen Besuch von den Patienten ausgefüllt. Dargestellt wird hier die durchschnittliche absolute Veränderung des Scores zu Woche 24 und 52 jeweils gegenüber dem Wert zu Studienbeginn. Die Werte des FACIT Scores liegen zwischen 0 (am schlechtesten) und 52 (am besten). Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten). Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt.
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	Der FACIT Fragebogen wurde zu jedem im Studienprotokoll vorgesehenen Besuch von den Patienten ausgefüllt. Dargestellt wird hier die durchschnittliche absolute Veränderung des Scores zu Woche 24 und 52 jeweils gegenüber dem Wert zu Studienbeginn. Die Werte des FACIT Scores liegen zwischen 0 (am schlechtesten) und 52 (am besten). Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten). Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt.

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

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

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Fatigue (FACIT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Da es sich bei der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um eine Subpopulation der Studienpopulation (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Fatigue (FACIT)“ identisch bewertet, wie für diesen Endpunkt basierend auf den mITT-Populationen der Studien. Dies ist dadurch begründet, da es sich um eine im Zulassungsverfahren definierte, medizinisch exakt beschriebene Subpopulation der Studienpatienten handelt, für die basierend auf diesem Auswahlprinzip kein anderes Verzerrungspotential angenommen werden kann als für den Endpunkt „Fatigue (FACIT)“ in den entsprechenden Studienpopulationen insgesamt (keine differentielle Selektion). Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich im Anhang 4-G. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Studien insgesamt befindet sich im Anhang 4-G1.

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Fatigue (FACIT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

Durchschnittliche Verbesserung der Fatigue (FACIT) (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)			
		Woche 24	Woche 52
Studie	Dosierung (Patienten in der Analyse)	LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g*** [95% KI]	LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g*** [95% KI]
NCT0042447 6 (HGS1006- C1057)	Plazebo* (N=153)	3,37 ± 0,82 --- ---	1,88 ± 0,89 --- ---
	Belimumab 10 mg/kg KG* (N=164)	3,72 ± 0,81 p = 0,6945 0,04[-0,18;0,26]	3,99 ± 0,88 p = 0,0312 0,24[0,02;0,46]
NCT0041038 4 (HGS1006- C1056)	Plazebo* (N=129)	5,32 ± 1,27 --- ---	3,09 ± 1,31 --- ---
	Belimumab 10 mg/kg KG* (N=130)	6,77 ± 1,21 p = 0,2377 0,15[-0,10;0,39]	5,27 ± 1,25 p = 0,0860 0,21[-0,03;0,45]

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: Baseline FACIT-Fatigue Score, Proteinurie Level (<2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie

Abkürzung: SE = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall

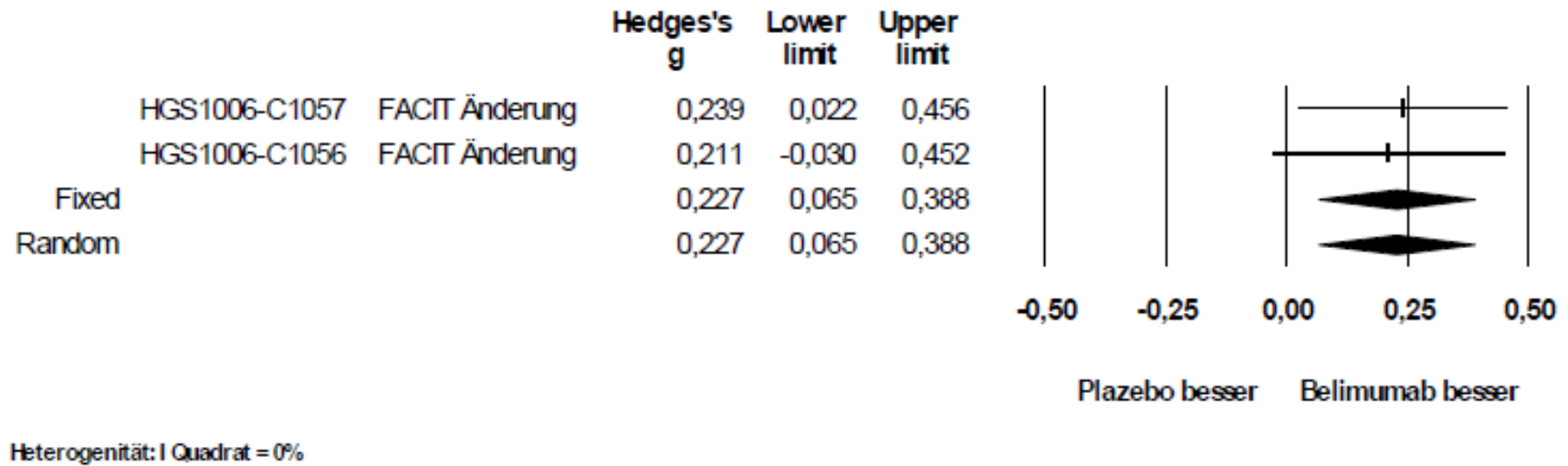
Zusammenfassende Beschreibung für „Fatigue (FACIT)“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE):

Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen. Für Studie HSG1006-C1057 ist der Unterschied zu Woche 52 statistisch signifikant.

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

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

Abbildung 4-34: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Fatigue (FACIT) – Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Fatigue (FACIT)“ zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 0\%$) einen statistisch signifikanten Effekt ($p = 0.006$) der Verbesserung zugunsten von Belimumab aus. Mit diesem Ergebnis liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für Belimumab vor (wegen der - trotz statistischer Signifikanz – als unklar einzuschätzenden Relevanz in dieser Operationalisierung bei einer unteren Konfidenzintervallgrenze bezüglich Hedges' g von 0.065, Modell mit zufälligen Effekten).

4.3.1.3.1.15 „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

Das Kollektiv zur Verträglichkeitsanalyse („Verträglichkeits-Kollektiv“) ist für beide Studien, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, identisch mit dem mITT-Kollektiv.

Definition eines Unerwünschten Ereignisses (UE): Jedwede/s nachteilige/s und unabsichtliche/s Anzeichen, Symptom oder Krankheit, die/das zeitlich mit dem Einsatz einer Studienmedikation assoziiert, aber nicht notwendigerweise durch die Studienmedikation verursacht ist. Dies beinhaltet die Verschlechterung (z.B. häufigeres oder schwereres Auftreten) bereits bestehender Beschwerden.

Aufgenommen wurden solche UEs, die während des Behandlungszeitraums neu aufgetreten sind bzw. sich verschlimmert hatten.

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem safety-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem safety-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).

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

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

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Da es sich bei der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um eine Subpopulation der Studienpopulation (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ identisch bewertet, wie für diesen Endpunkt basierend auf den safety-Populationen der Studien. Dies ist dadurch begründet, da es sich um eine im Zulassungsverfahren definierte, medizinisch exakt beschriebene Subpopulation der Studienpatienten handelt, für die basierend auf diesem Auswahlprinzip kein anderes Verzerrungspotential angenommen werden kann als für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in den entsprechenden Studienpopulationen insgesamt (keine differentielle Selektion). Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich im Anhang 4-G. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Studien insgesamt befindet sich im Anhang 4-G1.

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

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

Unerwünschte Ereignisse						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	156	171	145 (92,9)	159 (93,0)	---	1,01 (0,43 – 2,35) p = 0,9905
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	131	134	120 (91,6)	126 (94,0)	---	1,44 (0,56 – 3,71) p = 0,4460

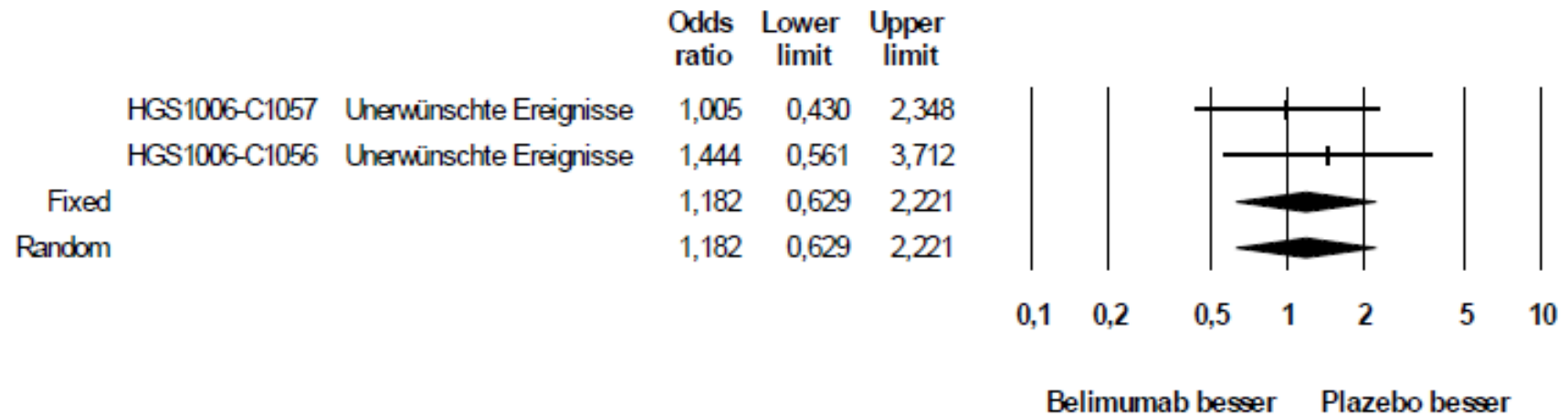
* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

Zusammenfassende Beschreibung für „Unerwünschte Ereignisse“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE):

Der Anteil der Patienten, für die im Studienverlauf mindestens ein Unerwünschtes Ereignis berichtet wurde, unterscheidet sich in den Studien HGS1006-C1057 und HGS1006-C1056 für das hier beschriebene Kollektiv nicht wesentlich zwischen den beiden Behandlungsarmen Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie und Plazebo + Basistherapie. Die jeweiligen Raten betragen in der Plazebo-Gruppe 92,9% bzw. 91,6%, in der Belimumab-Gruppe 93,0% bzw. 94,0%. Die beobachteten Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Abbildung 4-35: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 0\%$) einen geringfügigen, statistisch nicht signifikanten Trend zuungunsten von Belimumab aus. Dies ist weder ein Beleg noch ein Hinweis für einen Zusatzschaden für Belimumab.

4.3.1.3.1.16 „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ – RCT - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Das Kollektiv zur Verträglichkeitsanalyse („Verträglichkeits-Kollektiv“) ist für beide Studien, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, identisch mit dem mITT-Kollektiv.

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	<p>Anteil der Patienten, für die mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE ist definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod - unmittelbar lebensbedrohliche Situation - stationäre Krankenhausaufnahme - Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts - bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität - kongenitale Anomalie / Geburtsfehler - klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um einen der obigen Konsequenzen zu verhindern) <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem safety-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p>
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	<p>Anteil der Patienten, für die mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE ist definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod - unmittelbar lebensbedrohliche Situation - stationäre Krankenhausaufnahme - Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts - bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität - kongenitale Anomalie / Geburtsfehler - klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um einen der obigen Konsequenzen zu verhindern) <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem safety-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p>

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

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

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Da es sich bei der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um eine Subpopulation der Studienpopulation (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ identisch bewertet, wie für diesen Endpunkt basierend auf den safety-Populationen der Studien. Dies ist dadurch begründet, da es sich um eine im Zulassungsverfahren definierte, medizinisch exakt beschriebene Subpopulation der Studienpatienten handelt, für die basierend auf diesem Auswahlprinzip kein anderes Verzerrungspotential angenommen werden kann als für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in den entsprechenden Studienpopulationen insgesamt (keine differentielle Selektion). Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich im Anhang 4-G. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Studien insgesamt befindet sich im Anhang 4-G1.

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

Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	156	171	21 (13,5)	26 (15,2)	---	1,15 (0,62 – 2,14) p = 0,6538
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	131	134	26 (19,8)	37 (27,6)	---	1,54 (0,87 – 2,73) p = 0,1391

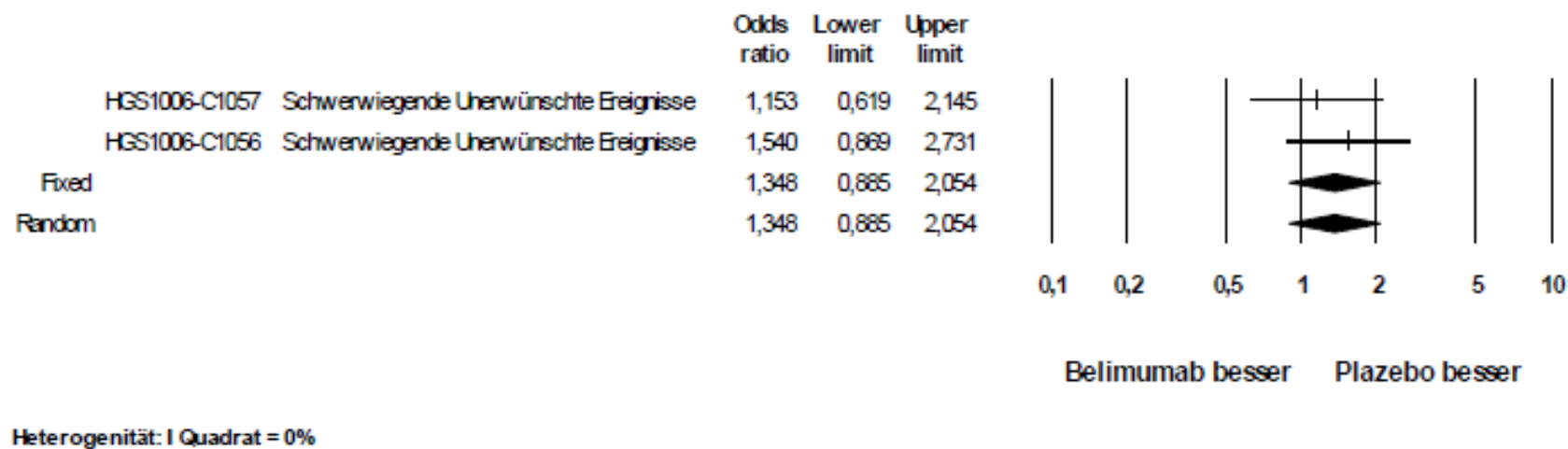
* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

Zusammenfassende Beschreibung für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE):

Der Anteil der Patienten, für die im Studienverlauf mindestens ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis berichtet wurde, ist in den Studien HGS1006-C1057 und HGS1006-C1056 für das hier beschriebene Kollektiv jeweils etwas höher unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie. Die jeweiligen Raten betragen in den Plazebo-Gruppen 13,5% bzw. 19,8%, in den Belimumab-Gruppen 15,2% bzw. 27,6%. Die beobachteten Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Abbildung 4-36: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 0\%$) einen statistisch nicht signifikanten Trend zuungunsten von Belimumab aus. Dies ist weder ein Beleg noch ein Hinweis für einen Zusatzschaden für Belimumab.

4.3.1.3.1.17 „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ – RCT - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Das Kollektiv zur Verträglichkeitsanalyse („Verträglichkeits-Kollektiv“) ist für beide Studien, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, identisch mit dem mITT-Kollektiv.

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie gemeldet wurde, das zum Absetzen der Studienmedikation führte. Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem safety-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie gemeldet wurde, das zum Absetzen der Studienmedikation führte. Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem safety-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).

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

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

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Da es sich bei der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um eine Subpopulation der Studienpopulation (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ identisch bewertet, wie für diesen Endpunkt basierend auf den safety-Populationen der Studien. Dies ist dadurch begründet, da es sich um eine im Zulassungsverfahren definierte, medizinisch exakt beschriebene Subpopulation der Studienpatienten handelt, für die basierend auf diesem Auswahlprinzip kein anderes Verzerrungspotential angenommen werden kann als für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ in den entsprechenden Studienpopulationen insgesamt (keine differentielle Selektion). Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich im Anhang 4-G. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Studien insgesamt befindet sich im Anhang 4-G1.

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

Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	156	171	13 (8,3)	8 (4,7)	---	0,54 (0,22 – 1,34) p = 0,1838
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	131	134	15 (11,5)	16 (11,9)	---	1,05 (0,50 – 2,22) p = 0,9013

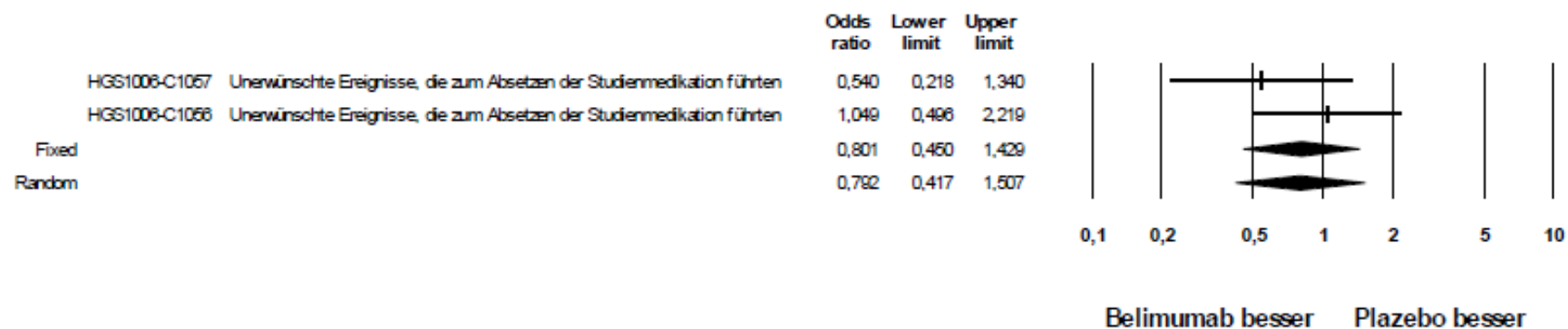
* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

Zusammenfassende Beschreibung für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE):

Der Anteil der Patienten, für die im Studienverlauf mindestens ein Unerwünschtes Ereignis berichtet wurde, das zum Absetzen der Studienmedikation geführt hatte, liegt in Studie HGS1006-C1057 für das hier beschriebene Kollektiv etwas höher unter Plazebo + Basistherapie als unter Belimumab 10 mg/kg KG (8,3% bzw. 4,7%). In Studie HGS1006-C1056 ist für das hier beschriebene Kollektiv die Rate in der Belimumab-Gruppe leicht erhöht im Vergleich zur Plazebo-Gruppe (11,9% bzw. 11,5%). Die beobachteten Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Abbildung 4-37: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 18,0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 18\%$) einen geringfügigen, statistisch nicht signifikanten Trend zugunsten von Belimumab aus. Dies ist jedoch weder ein Hinweis noch ein Beleg für einen Zusatznutzen für Belimumab.

4.3.1.3.1.18 „Todesfälle“ – RCT - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Das Kollektiv zur Verträglichkeitsanalyse („Verträglichkeits-Kollektiv“) ist für beide Studien, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, identisch mit dem mITT-Kollektiv.

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von „Todesfälle“ - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	Anteil der Patienten, die während der Studienteilnahme als Todesfälle gemeldet wurden. Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem safety-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	Anteil der Patienten, die während der Studienteilnahme als Todesfälle gemeldet wurden. Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem safety-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).

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

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

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Da es sich bei der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um eine Subpopulation der Studienpopulation (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Todesfälle“ identisch bewertet, wie für diesen Endpunkt basierend auf den safety-Populationen der Studien. Dies ist dadurch begründet, da es sich um eine im Zulassungsverfahren definierte, medizinisch exakt beschriebene Subpopulation der Studienpatienten handelt, für die basierend auf diesem Auswahlprinzip kein anderes Verzerrungspotential angenommen werden kann als für den Endpunkt „Todesfälle“ in den entsprechenden Studienpopulationen insgesamt (keine differentielle Selektion). Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich im Anhang 4-G. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Studien insgesamt befindet sich im Anhang 4-G1.

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

Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Todesfälle						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	156	171	1 (0,6)	2 (1,2)	---	1,83 (0,16 – 20,43) p = 0,6218
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	131	134	0 (0,0)	1 (0,7)	---	2,96 (0,12 – 73,20) p = 0,5082

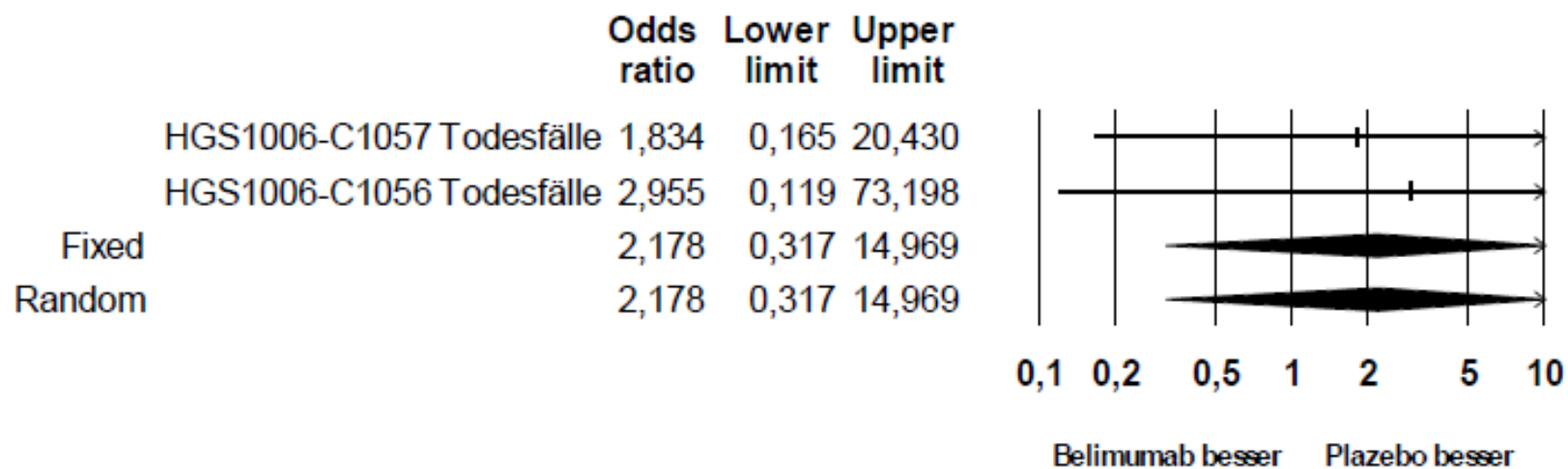
* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

Zusammenfassende Beschreibung für „Todesfälle“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE):

Der Anteil der Todesfälle, die im Studienverlauf berichtet wurden, unterscheidet sich in den Studien HGS1006-C1057 und HGS1006-C1056 für das hier beschriebene Kollektiv nicht wesentlich zwischen den beiden Behandlungsarmen Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie und Plazebo + Basistherapie. Die Raten liegen allgemein zwischen 0% und 1,2%, die jeweiligen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Abbildung 4-38: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Todesfälle“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 0\%$) einen Trend zuungunsten von Belimumab aus, der jedoch nicht statistisch signifikant ist und für beide Behandlungsgruppen auf der extrem geringen Anzahl von Ereignissen beruht. Dieses Ergebnis ist weder ein Beleg noch ein Hinweis für einen Zusatzschaden für Belimumab.

4.3.1.3.1.19 „Infektionen“ – RCT - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Das Kollektiv zur Verträglichkeitsanalyse („Verträglichkeits-Kollektiv“) ist für beide Studien, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, identisch mit dem mITT-Kollektiv.

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung von „Infektionen“ - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	Anteil der Patienten, für die mind. eine Infektion als Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem safety-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	Anteil der Patienten, für die mind. eine Infektion als Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem safety-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).

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

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

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Infektionen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Da es sich bei der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um eine Subpopulation der Studienpopulation (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Infektionen“ identisch bewertet, wie für diesen Endpunkt basierend auf den safety-Populationen der Studien. Dies ist dadurch begründet, da es sich um eine im Zulassungsverfahren definierte, medizinisch exakt beschriebene Subpopulation der Studienpatienten handelt, für die basierend auf diesem Auswahlprinzip kein anderes Verzerrungspotential angenommen werden kann als für den Endpunkt „Infektionen“ in den entsprechenden Studienpopulationen insgesamt (keine differentielle Selektion). Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich im Anhang 4-G. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Studien insgesamt befindet sich im Anhang 4-G1.

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

Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Infektionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Infektionen						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	156	171	101 (64,7)	113 (66,1)	---	1,06 (0,67 – 1,67) p = 0,7994
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	131	134	89 (67,9)	101 (75,4)	---	1,44 (0,84 – 2,47) p = 0,1802

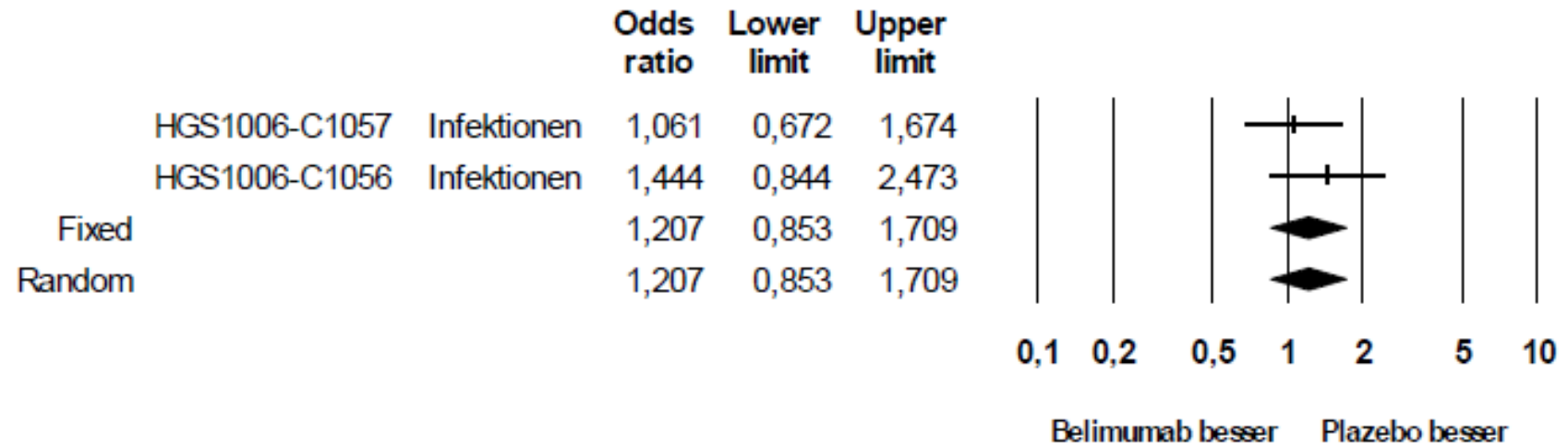
* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

Zusammenfassende Beschreibung für „Infektionen“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE):

Der Anteil der Patienten, für die im Studienverlauf mind. eine Infektion als Unerwünschtes Ereignis berichtet wurde, ist in den Studien HGS1006-C1057 und HGS1006-C1056 für das hier beschriebene Kollektiv jeweils etwas höher unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie. Die jeweiligen Raten betragen in den Plazebo-Gruppen 64,7% bzw. 67,9%, in den Belimumab-Gruppen 66,1% bzw. 75,4%. Die beobachteten Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Abbildung 4-39: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Infektionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Infektionen“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 0\%$) einen geringfügigen, statistisch nicht signifikanten Trend zuungunsten von Belimumab aus. Dies ist weder ein Beleg noch ein Hinweis für einen Zusatzschaden für Belimumab.

4.3.1.3.1.20 „Schwerwiegende Infektionen“ – RCT - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Das Kollektiv zur Verträglichkeitsanalyse („Verträglichkeits-Kollektiv“) ist für beide Studien, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, identisch mit dem mITT-Kollektiv.

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von „Schwerwiegende Infektionen“ - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006- C1057)	<p>Anteil der Patienten, für die mind. eine Infektion als Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Ein SUE ist definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod - unmittelbar lebensbedrohliche Situation - stationäre Krankenhausaufnahme - Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts - bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität - kongenitale Anomalie / Geburtsfehler - klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um einen der obigen Konsequenzen zu verhindern) <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem safety-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p>
NCT00410384 (HGS1006- C1056)	<p>Anteil der Patienten, für die mind. eine Infektion als Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Ein SUE ist definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod - unmittelbar lebensbedrohliche Situation - stationäre Krankenhausaufnahme - Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts - bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität - kongenitale Anomalie / Geburtsfehler - klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um einen der obigen Konsequenzen zu verhindern) <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem safety-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p>

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

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

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende Infektionen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Da es sich bei der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um eine Subpopulation der Studienpopulation (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Schwerwiegende Infektionen“ identisch bewertet, wie für diesen Endpunkt basierend auf den safety-Populationen der Studien. Dies ist dadurch begründet, da es sich um eine im Zulassungsverfahren definierte, medizinisch exakt beschriebene Subpopulation der Studienpatienten handelt, für die basierend auf diesem Auswahlprinzip kein anderes Verzerrungspotential angenommen werden kann als für den Endpunkt „Schwerwiegende Infektionen“ in den entsprechenden Studienpopulationen insgesamt (keine differentielle Selektion). Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich im Anhang 4-G. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Studien insgesamt befindet sich im Anhang 4-G1.

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

Tabelle 4-80: Ergebnisse für „Schwerwiegende Infektionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Schwerwiegende Infektionen						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	156	171	11 (7,1)	7 (4,1)	---	0,56 (0,21 – 1,49) p = 0,2470
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	131	134	10 (7,6)	9 (6,7)	---	0,87 (0,34 – 2,22) p = 0,7725

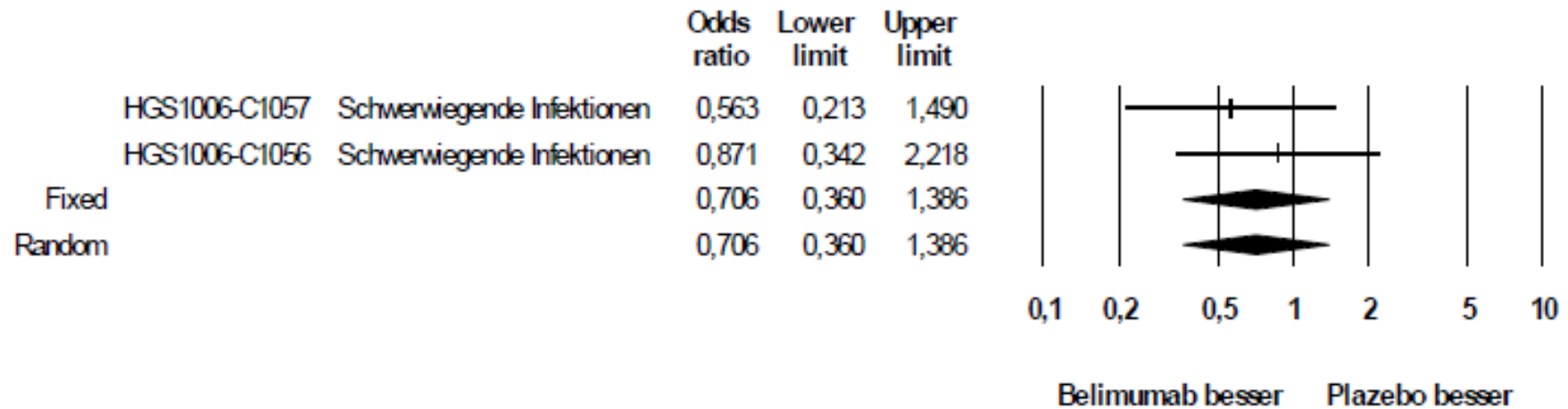
* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

Zusammenfassende Beschreibung für „Schwerwiegende Infektionen“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE):

Der Anteil der Patienten, für die im Studienverlauf mind. eine schwerwiegende Infektion als Unerwünschtes Ereignis berichtet wurde, ist in den Studien HGS1006-C1057 und HGS1006-C1056 für das hier beschriebene Kollektiv jeweils etwas niedriger unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie. Die jeweiligen Raten betragen in den Plazebo-Gruppen 7,1% bzw. 7,6%, in den Belimumab-Gruppen 4,1% bzw. 6,7%. Die beobachteten Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Abbildung 4-40: Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwerwiegenden Infektionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Die Meta-Analyse mit zufälligen Effekten für den Endpunkt „Schwere Infektionen“ (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) weist bei geringer Heterogenität ($I^2 = 0\%$) einen statistisch nicht signifikanten Trend zugunsten von Belimumab aus. Dies ist jedoch weder ein Beleg noch ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für Belimumab.

Zusammenfassende Interpretation aller Meta-Analysen zu den dargestellten Sicherheits-Endpunkten (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE):

Die Beleglage für die sechs analysierten Operationalisierungen zur Sicherheit/Verträglichkeit von Belimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt bei durchgehend statistisch nicht-signifikanten Trends (zuungunsten von Belimumab für unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Todesfälle und Infektionen aber zugunsten von Belimumab für unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten sowie für schwerwiegende Infektionen) eine sehr gute Sicherheit/Verträglichkeit von Belimumab, die damit auf Plazebo-Niveau liegt. Es gibt weder Belege noch Hinweise für einen Zusatzschaden noch für einen Zusatznutzen von Belimumab basierend auf den dargestellten relevanten Parametern der Sicherheit/Verträglichkeit.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.

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

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

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien – Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Tabelle 4-81: Zusammenfassende numerische Ergebnisse für den medizinischen Nutzen und (gleichzeitig) den medizinischen Zusatznutzen (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) – Ergebnisse der Meta-Analysen – jeweils Belimumab versus Plazebo

ENDPUNKTE	Ergebnisse der Meta-Analysen
SRI (SLE Responder Index)	OR: 2,70 (1,89 – 3,86) p<0,0001
SRI-Einzelkomponenten	
SELENA-SLEDAI (Abnahme ≥ 4)	OR: 2,58 (1,81 – 3,69) p<0,0001
BILAG (keine neuen 1A/2B)	OR: 1,84 (1,27 – 2,66) p=0,0012
PGA (keine Zunahme > 0,3)	OR: 1,89 (1,33 - 2,71) p=0,0004
SRI im Zeitverlauf	nicht zusätzlich untersucht, da für Woche 52 identisch mit der Meta-Analyse des primären Endpunkts SRI
Schübe (SLE Flare Index, SFI)	
SFI: Zeit bis zum ersten Schub	HR: 0,74 (0,61 - 0,89) p=0,0010
SFI: Zeit bis zum ersten schweren Schub	HR: 0,62 (0,44 - 0,86) p=0,0049

SFI: Schübe pro Patientenjahr	Inzidenz Ratio 0,68 (0,59 – 0,78) p<0,0001
SFI: schwere Schübe pro Patientenjahr	Inzidenz Ratio 0,58 (0,41– 0,81) p=0,0012
Schübe (BILAG)	
BILAG: Zeit bis zum ersten Schub (1A/2B)	HR: 0,57 (0,29 - 1,13) p=0,1083
BILAG: Schübe pro Patientenjahr	Inzidenz Ratio 0,55 (0,35 – 0,86) p=0,0096
Organbeteiligung	
Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)	Keine Meta-Analyse durchgeführt <u>Signifikantes Ansprechen unter Belimumab:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gefäßsystem • Mukokutanes System • Immunsystem • Muskuloskelettales System
PGA im Zeitverlauf (mittlere absolute Abnahme)	Meta-Analyse zur Woche 52: Hedges' g: -0,33 (-0,56 ; -0,10) p=0,0050
BILAG im Zeitverlauf [% Pat. ohne 1A/2B]	Keine Meta-Analyse durchgeführt. Ergebnis zur Woche 52 identisch mit der dargestellten Komponente des SRI - siehe oben „BILAG (keine neuen 1A/2B)“
Prednisolon Dosisveränderungen	
Reduktion um $\geq 25\%$ auf $\leq 7,5$mg/Tag (Wo 40-52)	OR: 1,52 (0,65 – 3,55) p=0,3326
Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag	OR: 1,68 (0,86 – 3,28) p=0,1309
Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag	OR: 0,59 (0,30 – 1,15) p=0,1213
Lebensqualität	
SF-36: Körperliche Gesundheit (PCS)	Hedges' g: 0,20 (0,01 - 0,38)

	p=0,0373
SF-36: Psychische Gesundheit (MCS)	Hedges' g: 0,11 (-0,05 - 0,27) p=0,1867
SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit	Hedges' g: 0,18 (0,02 - 0,35) p=0,0262
SF-36: Körperliche Rollenfunktion	Hedges' g: 0,06 (-0,11 - 0,22) p=0,5062
SF-36: Körperliche Schmerzen	Hedges' g: 0,24 (0,08 - 0,41) p=0,0031
SF-36: Allgemeine Gesundheit	Hedges' g: 0,12 (-0,04 - 0,29) p=0,1353
SF-36: Vitalität	Hedges' g: 0,23 (0,07 - 0,39) p=0,0057
SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit	Hedges' g: 0,16 (-0,002 - 0,32) p=0,0531
SF-36: Emotionale Rollenfunktion	Hedges' g: 0,08 (-0,09 - 0,25) p=0,3614
SF-36: Psychisches Wohlbefinden	Hedges' g: 0,09 (-0,08 - 0,25) p=0,2958
EQ-5D: Summenscore	Hedges' g: 0,15 (-0,12 - 0,41) p=0,2713
EQ-5D: Beweglichkeit/Mobilität	OR: 1,39 (0,84 – 2,28) p=0,1981
EQ-5D: Für sich selbst sorgen	OR: 2,54 (1,27 – 5,10) p=0,0084
EQ-5D: Allgemeine Tätigkeiten	OR: 1,04 (0,46 – 2,33) p=0,9349
EQ-5D: Schmerzen/Körperliche Beschwerden	OR: 1,48 (0,96 – 2,27) p=0,0724
EQ-5D: Angst/Niedergeschlagenheit	OR:

	1,49 (0,95 – 2,32) p=0,0799
EQ-5D: visuelle Analogskala	Hedges' g: 0,08 (-0,17 - 0,36) p=0,5586
Fatigue (FACT)	Hedges' g: 0,23 (0,06 - 0,39) p=0,0059
Sicherheit/Verträglichkeit	
Unerwünschte Ereignisse	OR: 1,18 (0,63 – 2,22) p=0,6043
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	OR: 1,39 (0,89 – 2,05) p=0,9349
Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten	OR: 0,79 (0,42 – 1,51) p=0,4779
Todesfälle	OR: 2,18 (0,32 – 14,97) p=0,4285
Infektionen	OR: 1,21 (0,85 – 1,71) p=0,2887
Schwerwiegende Infektionen	OR: 0,71 (0,36 – 1,39) p=0,3123

Anmerkung: in Klammern ist (sofern nicht anders angegeben) jeweils das 95% Konfidenzintervall des Effektschätzers angegeben.

*: Plazebo und Bel. Jeweils zusätzlich zur Basistherapie

Abkürzungen: OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio;

Tabelle 4-82: Übersicht zur Beleglage des Nutzens und (gleichzeitig) des Zusatznutzens (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE)

ENDPUNKTE	Beleglage zum Nutzen/Zusatznutzen von Belimumab
SRI (SLE Responder Index)	Nutzen/Zusatznutzen belegt

SRI-Einzelkomponenten	
SELENA-SLEDAI (Abnahme ≥ 4)	Nutzen/Zusatznutzen belegt
BILAG (keine neuen 1A/2B)	Nutzen/Zusatznutzen belegt
PGA (keine Zunahme $> 0,3$)	Nutzen/Zusatznutzen belegt
SRI im Zeitverlauf	Ergebnis zur Woche 52 identisch mit SRI
Schübe (SLE Flare Index, SFI)	
SFI: Zeit bis zum ersten Schub	Nutzen/Zusatznutzen belegt
SFI: Zeit bis zum ersten schweren Schub	Nutzen/Zusatznutzen belegt
SFI: Schübe pro Patientenjahr	Nutzen/Zusatznutzen belegt
SFI: schwere Schübe pro Patientenjahr	Nutzen/Zusatznutzen belegt
Schübe (BILAG)	
BILAG: Zeit bis zum ersten Schub (1A/2B)	Kein Nutzen/Zusatznutzen
BILAG: Schübe pro Patientenjahr	Nutzen/Zusatznutzen belegt
Organbeteiligung	
Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)	Hinweis auf Nutzen/Zusatznutzen
PGA im Zeitverlauf (mittlere absolute Abnahme)	Hinweis auf Nutzen/Zusatznutzen
BILAG im Zeitverlauf [% Pat. ohne 1A/2B]	Ergebnis zur Woche 52 identisch mit der Komponente des SRI - siehe oben „BILAG (keine neuen 1A/2B)“
Prednisolon Dosisveränderungen	
Reduktion um $\geq 25\%$ auf $\leq 7,5$ mg/Tag (Wo 40-52)	Kein Nutzen/Zusatznutzen
Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag	Kein Nutzen/Zusatznutzen
Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag	Kein Nutzen/Zusatznutzen Kein Schaden/Zusatzschaden
Lebensqualität	
SF-36: Körperliche Gesundheit (PCS)	Hinweis auf Nutzen/Zusatznutzen
SF-36: Psychische Gesundheit (MCS)	Kein Nutzen/Zusatznutzen
SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit	Hinweis auf Nutzen/Zusatznutzen
SF-36: Körperliche Rollenfunktion	Kein Nutzen/Zusatznutzen
SF-36: Körperliche Schmerzen	Hinweis auf Nutzen/Zusatznutzen
SF-36: Allgemeine Gesundheit	Kein Nutzen/Zusatznutzen

SF-36: Vitalität	Hinweis auf Nutzen/Zusatznutzen
SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit	Kein Nutzen/Zusatznutzen
SF-36: Emotionale Rollenfunktion	Kein Nutzen/Zusatznutzen
SF-36: Psychisches Wohlbefinden	Kein Nutzen/Zusatznutzen
EQ-5D: Summenscore	Kein Nutzen/Zusatznutzen
EQ-5D: Beweglichkeit/Mobilität	Kein Nutzen/Zusatznutzen
EQ-5D: Für sich selbst sorgen	Nutzen/Zusatznutzen belegt
EQ-5D: Allgemeine Tätigkeiten	Kein Nutzen/Zusatznutzen
EQ-5D: Schmerzen/Körperliche Beschwerden	Kein Nutzen/Zusatznutzen
EQ-5D: Angst/Niedergeschlagenheit	Kein Nutzen/Zusatznutzen
EQ-5D: visuelle Analogskala	Kein Nutzen/Zusatznutzen
Fatigue (FACIT)	Hinweis auf Nutzen/Zusatznutzen
Sicherheit/Verträglichkeit	
Unerwünschte Ereignisse	Kein Nutzen/Zusatznutzen Kein Schaden/Zusatzschaden
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	Kein Nutzen/Zusatznutzen Kein Schaden/Zusatzschaden
Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten	Kein Nutzen/Zusatznutzen Kein Schaden/Zusatzschaden
Todesfälle	Kein Nutzen/Zusatznutzen Kein Schaden/Zusatzschaden
Infektionen	Kein Nutzen/Zusatznutzen Kein Schaden/Zusatzschaden
Schwerwiegende Infektionen	Kein Nutzen/Zusatznutzen Kein Schaden/Zusatzschaden

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es werden keine indirekten Vergleiche zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Es werden keine indirekten Vergleiche zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über b

Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Es werden keine indirekten Vergleiche zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es werden keine indirekten Vergleiche zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

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

Tabelle 4-87: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Es werden keine indirekten Vergleiche zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Es werden keine indirekten Vergleiche zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Es werden keine indirekten Vergleiche zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es werden keine weiteren Untersuchungen zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Es werden keine weiteren Untersuchungen zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Es werden keine weiteren Untersuchungen zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Es werden keine weiteren Untersuchungen zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Es werden keine Ergebnisse aus indirekten Vergleichen, aus nicht randomisierten vergleichenden Studien oder aus weiteren Untersuchungen zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Studienqualität:

Die vorliegenden Studien sind randomisierte doppelblinde Studien von hoher Qualität. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jeweils gering.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle herangezogenen Endpunkte in den gewählten Operationalisierungen weisen jeweils nur geringes Verzerrungspotenzial auf und sind unmittelbar patientenrelevant. Der primäre Endpunkt (SRI) wurde prospektiv mit den Zulassungsbehörden FDA und EMA entwickelt (basierend auf den Ergebnissen der Phase II Interventionsstudie mit Belimumab LBSL02) und abgestimmt. Er setzt sich aus drei Einzelkomponenten zusammen, die ihrerseits jeweils validiert sind und klinisch relevante Änderungen umfassen müssen, um zu einem positiven SRI zu führen.

Alle weiteren zur Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte sind ebenfalls patientenrelevant und validiert.

Evidenzstufe:

Alle Nachweise von Nutzen und Zusatznutzen beruhen auf Studien des höchsten Evidenzgrades (randomisierte kontrollierte doppelblinde Studien). Der Nachweis erfolgte auf der Basis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (s. Abschnitt 3.1).

Da nach unserer Einschätzung in beiden Phase III Zulassungsstudien mit Belimumab eine - gemessen an gültigen Empfehlungen und am Versorgungsalltag - „optimierte Standardtherapie“ verabreicht wurde, ist der in den Studien belegte „Nutzen“ von Belimumab versus Plazebo als Zusatztherapie zu dieser „optimierten Standardtherapie“ gleich dem Zusatznutzen gegenüber dieser optimierten Standardtherapie alleine.

Daher erfolgt der Vergleich mit der seitens des G-BA als „zweckmäßige Vergleichstherapie“ zu Belimumab angesehenen „optimierten Standardtherapie“ für dieses Dossier in der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ und zwar mittels Meta-Analysen der beiden Einzelstudien. Folglich ist der Nutzen dem Zusatznutzen gleichzusetzen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ der Phase III-Zulassungsstudien haben für Belimumab (10mg/kg), zusätzlich zur optimierten Standardtherapie verabreicht, eine konsistente und signifikante Reduktion der **Krankheitsaktivität** nachgewiesen. Dieser Nachweis erfolgte anhand unmittelbar patientenrelevanter Endpunkte (s. Abschnitt 4.3.1.3.4):

- SLE Responder Index (SRI) einschließlich seiner Einzelkomponenten:
 - Krankheitsaktivität gemessen mittels SELENA-SLEDAI Score
 - Krankheitsaktivität gemessen mittels BILAG Score
 - Krankheitsaktivität gemessen mittels PGA
- SLE-Schübe nach SFI (Zeit bis zum Auftreten und Anzahl)
- BILAG-Schübe (Anzahl)

- Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI): Gefäßsystem, mukokutanes System, Immunsystem, muskuloskelettales System)

Zudem liegen Hinweise auf einen positiven Effekt auf die allgemeine gesundheitsbezogene **Lebensqualität** (SF-36, EQ-5D, FACIT) vor.

Das beobachtete **Nebenwirkungs- und Verträglichkeitsprofil** gab keine Hinweise auf ein Schadenspotenzial (im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur optimierten Standardtherapie).

Die diesem postulierten Zusatznutzen zugrundeliegende Evidenz ist belastbar, da sie auf patientenrelevanten Endpunkten aus Studien des höchsten Evidenzgrades und mit niedrigem Verzerrungspotenzial beruht.

Der Zusatznutzen besteht damit in einer relevanten deutlichen Reduktion der Krankheitsaktivität und einer Verbesserung der Lebensqualität ohne die Nebenwirkungslast gegenüber der Standardtherapie zu erhöhen.

Diese nachgewiesene, bisher nicht erreichte klinisch relevante Verbesserung rechtfertigt die Kategorisierung des Zusatznutzens als **erheblich**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischen Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen: „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“	erheblich

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Das zu bewertende Arzneimittel ist nicht zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen.

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es werden keine indirekten Vergleiche für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichende Studien für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten liegen vor.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁴,

¹⁴ Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

Molenberghs 2010¹⁵). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁶) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁷) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Es wurden keine Surrogatendpunkte verwendet.

¹⁵ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁶ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁷ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

Tabelle 4-94: Übersicht aller berücksichtigten Studien

Studienbezeichnung	Studientyp	Phase	Identifikationsnummer in clinicaltrials.gov
HGS1006-1057 (BLISS-52)	randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert	Phase III	NCT00424476
HGS1006-C1056 (BLISS-76)	randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert	Phase III	NCT00410384

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

Referenzliste

- Wallace, D. J., Stohl, W., Furie, R. A., Lisse, J. R., McKay, J. D., Merrill, J. T., Petri, M. A., Ginzler, E. M., Chatham, W. W., McCune, W. J., Fernandez, V., Chevrier, M. R., Zhong, Z. J., Freimuth, W. W. 2009, "A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus", *Arthritis Care & Research*, vol. 61, no. 9, pp. 1168-1178.
- Furie, R. A., Petri, M. A., Wallace, D. J., Ginzler, E. M., Merrill, J. T., Stohl, W., Chatham, W. W., Strand, V., Weinstein, A., Chevrier, M. R., Zhong, Z. J., Freimuth, W. W. 2009, "Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 61, no. 9, pp. 1143-1151.
- FDA - Food and Drug Administration. Guidance for Industry - Systemic Lupus Erythematosus: Developing Medical Drugs for Treatment. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072063.pdf> . 2005. 10-2-2011.
Ref Type: Electronic Citation
- FDA - Food and Drug Administration 2006, *Minutes End of Phase 2 Meeting Belimumab*.

5. EMA - European Medicines Agency 2006, *Final advice letter on Scientific Advice for Belimumab*.
6. EMA 2011, *CHMP Bewertungsbericht Benlysta (unpubliziert)*.
7. Strand, V., Gladman, D., Isenberg, D., Petri, M., Smolen, J., Tugwell, P. 1999, "Outcome measures to be used in clinical trials in systemic lupus erythematosus", *J Rheumatol.*, vol. 26, no. 2, pp. 490-497.
8. Bombardier, C., Gladman, D. D., Urowitz, M. B., Caron, D., Chang, C. H. 1992, "Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 35, no. 6, pp. 630-640.
9. Buyon, J. P., Petri, M. A., Kim, M. Y., Kalunian, K. C., Grossman, J., Hahn, B. H., Merrill, J. T., Sammaritano, L., Lockshin, M., Alarcon, G. S., Manzi, S., Belmont, H. M., Askanase, A. D., Sigler, L., Dooley, M. A., Von, F. J., McCune, W. J., Friedman, A., Wachs, J., Cronin, M., Hearth-Holmes, M., Tan, M., Licciardi, F. 2005, "The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial", *Ann Intern.Med.*, vol. 142, no. 12 Pt 1, pp. 953-962.
10. Petri, M., Kim, M. Y., Kalunian, K. C., Grossman, J., Hahn, B. H., Sammaritano, L. R., Lockshin, M., Merrill, J. T., Belmont, H. M., Askanase, A. D., McCune, W. J., Hearth-Holmes, M., Dooley, M. A., Von, F. J., Friedman, A., Tan, M., Davis, J., Cronin, M., Diamond, B., Mackay, M., Sigler, L., Fillius, M., Rupel, A., Licciardi, F., Buyon, J. P. 2005, "Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus", *N Engl J Med*, vol. 353, no. 24, pp. 2550-2558.
11. Rahman, A., Isenberg, D. A. 2008, "Systemic lupus erythematosus", *N.Engl.J Med*, vol. 358, no. 9, pp. 929-939.
12. Cheema, G. S., Roschke, V., Hilbert, D. M., Stohl, W. 2001, "Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 44, no. 6, pp. 1313-1319.
13. Zhang, J., Roschke, V., Baker, K. P., Wang, Z., Alarcon, G. S., Fessler, B. J., Bastian, H., Kimberly, R. P., Zhou, T. 2001, "Cutting edge: a role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus", *J Immunol.*, vol. 166, no. 1, pp. 6-10.
14. Mosca, M., Bombardieri, S. 2006, "Assessing remission in systemic lupus erythematosus", *Clinical and Experimental Rheumatology*, vol. 24, no. 6 Suppl 43, p. S100-S104.
15. FitzGerald, J. D., Grossman, J. M. 1999, "Validity and reliability of retrospective assessment of disease activity and flare in observational cohorts of lupus patients.", *Lupus*, vol. 8, no. 8, pp. 638-644.
16. Petri, M., Buyon, J., Kim, M. 1999, "Classification and definition of major flares in SLE clinical trials", *Lupus*, vol. 8, no. 8, pp. 685-691.

17. Abrahamowicz, M., Fortin, P. R., Du Berger, R., Nayak, V., Neville, C., Liang, M. H. 1998, "The relationship between disease activity and expert physician's decision to start major treatment in active systemic lupus erythematosus: a decision aid for development of entry criteria for clinical trials.", *J Rheumatol.*, vol. 25, pp. 277-284.
18. Gladman, D. D., Urowitz, M. B., Kagal, A., Hallett, D. 2000, "Accurately describing changes in disease activity in Systemic Lupus Erythematosus", *J Rheumatol.*, vol. 27, no. 2, pp. 377-379.
19. Hay, E. M., Bacon, P. A., Gordon, C., Isenberg, D. A., Maddison, P., Snaith, M. L., Symmons, D. P., Viner, N., Zoma, A. 1993, "The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus", *Q.J Med.*, vol. 86, no. 7, pp. 447-458.
20. Stoll, T., Stucki, G., Malik, J., Pyke, S., Isenberg, D. A. 1996, "Further validation of the BILAG disease activity index in patients with systemic lupus erythematosus", *Ann Rheum Dis*, vol. 55, no. 10, pp. 756-760.
21. Isenberg, D. A., Gordon, C. 2000, "From BILAG to BLIPS--disease activity assessment in lupus past, present and future", *Lupus*, vol. 9, no. 9, pp. 651-654.
22. Gordon, C., Sutcliffe, N., Skan, J., Stoll, T., Isenberg, D. A. 2003, "Definition and treatment of lupus flares measured by the BILAG index", *Rheumatology (Oxford.)*, vol. 42, no. 11, pp. 1372-1379.
23. Wells, G. A., Tugwell, P., Kraag, G. R., Baker, P. R., Groh, J., Redelmeier, D. A. 1993, "Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective.", *J Rheumatol.*, vol. 20, pp. 557-560.
24. Strand, V. 2007, "Lessons learned from clinical trials in SLE", *Autoimmun.Rev*, vol. 6, no. 4, pp. 209-214.
25. Cervera, R., Strand, V., Levy, R. A., Petri, M., Rudge, H., Hough, D., Freimuth, W., Zhong, Z. J., Clarke, A., & for the BLISS-52 AND -76 Study Groups "Belimumab improved fatigue and SF-36 physical/mental component summary scores in SLE: BLISS-52/BLISS-76", *8th European Lupus Meeting, 6-9 April 2011, Porto, Portugal*, pp. 425, Abst P208.
26. Ibanez, D., Gladman, D., Urowitz, M. 2007, "Summarizing disease features over time: II. Variability measures of SLEDAI-2K", *J Rheumatol.*, vol. 34, no. 2, pp. 336-340.
27. Alonso, J., Ferrer, M., Gandek, B., Ware, J. E., Jr., Aaronson, N. K., Mosconi, P., Rasmussen, N. K., Bullinger, M., Fukuhara, S., Kaasa, S., Lepage, A. 2004, "Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project", *Qual.Life Res*, vol. 13, no. 2, pp. 283-298.
28. Gladman, D., Ginzler, E., Goldsmith, C., Fortin, P., Liang, M., Urowitz, M., Bacon, P., Bombardieri, S., Hanly, J., Hay, E., Isenberg, D., Jones, J., Kalunian, K., Maddison, P., Nived, O., Petri, M., Richter, M., Sanchez-Guerrero, J., Snaith, M.,

- Sturfelt, G., Symmons, D., Zoma, A. 1996, "The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 39, no. 3, pp. 363-369.
29. Smolen, J. S., Strand, V., Cardiel, M., Edworthy, S., Furst, D., Gladman, D., Gordon, C., Isenberg, D. A., Klippel, J. H., Petri, M., Simon, L., Tugwell, P., Wolfe, F. 1999, "Randomized clinical trials and longitudinal observational studies in systemic lupus erythematosus: consensus on a preliminary core set of outcome domains", *J Rheumatol.*, vol. 26, no. 2, pp. 504-507.
30. Strand, V., Crawford, B. 2005, "Improvement in health-related quality of life in patients with SLE following sustained reductions in anti-dsDNA antibodies.", *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, vol. 5, pp. 317-326.
31. Thumboo, J., Fong, K. Y., Ng, T. P., Leong, K. H., Feng, P. H., Thio, S. T., Boey, M. L. 1999, "Validation of the MOS SF-36 for quality of life assessment of patients with systemic lupus erythematosus in Singapore", *J Rheumatol.*, vol. 26, no. 1, pp. 97-102.
32. Thumboo, J., Feng, P. H., Boey, M. L., Soh, C. H., Thio, S., Fong, K. Y. 2000, "Validation of the Chinese SF-36 for quality of life assessment in patients with systemic lupus erythematosus", *Lupus.*, vol. 9, no. 9, pp. 708-712.
33. Ware, J. E., Jr., Sherbourne, C. D. 1992, "The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection", *Med Care.*, vol. 30, no. 6, pp. 473-483.
34. Shaw, J. W., Johnson, J. A., Coons, S. J. 2005, "US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model", *Med Care*, vol. 43, no. 3, pp. 203-220.
35. Higgins, J. P. T., Thompson, S. G., Deeks, J. J., Altman, D. G. 2003, "Measuring inconsistency in meta-analyses", *British Medical Journal*, vol. 327, no. 7414, pp. 557-560.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss 2011, *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2011-B-003 Belimumab zur Behandlung des systemischen Lupus erythematosus*, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin.
37. GSK/HGS 2012, "NCT00424476 - A Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (BLISS-52) - description" clinicaltrials.gov (eingesehen am 18-1-2012)
38. GSK/HGS 2012, "NCT00424476 - A Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (BLISS-52) - results" clinicaltrials.gov (eingesehen am 18-1-2012)

39. GSK/HGS 2012, "NCT00410384 - A Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (BLISS-76) - description"
clinicaltrials.gov (eingesehen am 18-1-2012)
40. GSK/HGS 2012, "NCT00410384 - A Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (BLISS-76) - results"
clinicaltrials.gov (eingesehen am 18-1-2012)
41. GSK/HGS 2012, "NCT00071487 - Safety and Efficacy Study of LymphoStat-B (Belimumab) in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - description"
clinicaltrials.gov (eingesehen am 18-1-2012)
42. GSK/HGS 2012, "NCT00071487 - Safety and Efficacy Study of LymphoStat-B (Belimumab) in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - results"
clinicaltrials.gov (eingesehen am 18-1-2012)
43. GSK/HGS 2012, "NCT00657007 - Phase 1 Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - description"
clinicaltrials.gov (eingesehen am 18-1-2012)
44. GSK/HGS 2012, "NCT00657007 - Phase 1 Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - results"
clinicaltrials.gov (eingesehen am 18-1-2012)
45. GSK/HGS 2012, "NCT00732940 - Phase 2 Study of Belimumab Administered Subcutaneously to Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - description"
clinicaltrials.gov (eingesehen am 18-1-2012)
46. GSK/HGS 2012, "NCT00732940 - Phase 2 Study of Belimumab Administered Subcutaneously to Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - results"
clinicaltrials.gov (eingesehen am 18-1-2012)
47. GSK/HGS 2012, "NCT00583362 - A Continuation Trial for Subjects With Systemic Lupus Erythematosus That Have Completed Protocol LBSL02 - description"
clinicaltrials.gov (eingesehen am 18-1-2012)
48. GSK/HGS 2012, "NCT00583362 - A Continuation Trial for Subjects With Systemic Lupus Erythematosus That Have Completed Protocol LBSL02 - results"
clinicaltrials.gov (eingesehen am 18-1-2012)
49. GSK/HGS 2012, "NCT00724867 - A Continuation Trial for Subjects With Lupus Who Completed Protocol HGS1006-C1056 in the United

- States - description"
clinicaltrials.gov (eingesehen am 18-1-2012)
50. GSK/HGS 2012,"NCT00724867 - A Continuation Trial for Subjects With Lupus Who Completed Protocol HGS1006-C1056 in the United States - results"
clinicaltrials.gov (eingesehen am 18-1-2012)
51. GSK/HGS 2012,"NCT00712933 - A Continuation Trial for Subjects With Lupus That Completed Protocol HGS1006-C1056 or HGS1006-C1057 - description"
clinicaltrials.gov (eingesehen am 18-1-2012)
52. GSK/HGS 2012,"NCT00712933 - A Continuation Trial for Subjects With Lupus That Completed Protocol HGS1006-C1056 or HGS1006-C1057 - results"
clinicaltrials.gov (eingesehen am 18-1-2012)
53. GSK/HGS 2012,"NCT01345253 - GSK1550188 A 52 Week Study of Belimumab Versus Placebo in the Treatment of Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Located in Northeast Asia - description"
clinicaltrials.gov (eingesehen am 18-1-2012)
54. GSK/HGS 2012,"NCT01345253 - GSK1550188 A 52 Week Study of Belimumab Versus Placebo in the Treatment of Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Located in Northeast Asia - results"
clinicaltrials.gov (eingesehen am 18-1-2012)
55. Navarra, S. V., Guzman, R. M., Gallacher, A. E., Hall, S., Levy, R. A., Jimenez, R. E., Li, E. K., Thomas, M., Kim, H. Y., Leon, M. G., Tanasescu, C., Nasonov, E., Lan, J. L., Pineda, L., Zhong, Z. J., Freimuth, W., Petri, M. A. 2011, "Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial", *The Lancet*, vol. 377, no. 9767, pp. 721-731.
56. Furie, R., Petri, M., Zamani, O., Cervera, R., Wallace, D. J., Tegzova, D., Sanchez-Guerrero, J., Schwarting, A., Merrill, J. T., Chatham, W. W., Stohl, W., Ginzler, E. M., Hough, D. R., Zhong, Z. J., Freimuth, W., van Vollenhoven, R. F. 2011, "A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 63, no. 12, pp. 3918-3930.
57. Bertsias, G., Ioannidis, J. P., Boletis, J., Bombardieri, S., Cervera, R., Dostal, C., Font, J., Gilboe, I. M., Houssiau, F., Huizinga, T., Isenberg, D., Kallenberg, C. G., Khamashta, M., Piette, J. C., Schneider, M., Smolen, J., Sturfelt, G., Tincani, A., van, V. R., Gordon, C., Boumpas, D. T. 2008, "EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics", *Ann Rheum.Dis*, vol. 67, no. 2, pp. 195-205.

58. Tseng, C. E., Buyon, J. P., Kim, M., Belmont, H. M., Mackay, M., Diamond, B., Marder, G., Rosenthal, P., Haines, K., Ilie, V., Abramson, S. B. 2006, "The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 54, no. 11, pp. 3623-3632.
59. Petri M, Singh S, Tesfayone H, Malik A 2009, "Prevalence of flare and influence of demographic and serologic factors on flare risk in systemic lupus erythematosus: a prospective study.", *J Rheumatol*, vol. 36, no. 11, pp. 2476-2480.
60. GSK/HGS data on file 2010, *Clinical Study Report: HGS1006-C1057.CSR: A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)*.
61. GSK/HGS data on file 2010, *Clinical Study Report: HGS1006-C1056.CSR: A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 76-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)*.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Es wurde keine Literaturrecherche für den Nachweis des Nutzens bzw. Zusatznutzens durchgeführt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
Internetadresse <http://www.clinicaltrials.gov>
Datum der Suche 14.06.2011
Suchstrategie (Belimumab) [ALL-FIELDS] AND (Lupus) [Condition]
Treffer 9

Studienregister ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse <http://www.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 14.06.2011
Suchstrategie (Belimumab) [INTERVENTION] AND (Lupus) [Condition] AND (All) [Recruitment status]
Treffer 9

Studienregister [Clinicalstudyresults.org](http://www.clinicalstudyresults.org)
Internetadresse <http://www.clinicalstudyresults.org>
Datum der Suche 14.06.2011
Suchstrategie (Lupus) [Studied Indications or Disease]
Treffer 0

Anmerkung: In diesem Register ist eine Suche nach „Belimumab“ nicht möglich. Mit der oben beschriebenen Strategie wurde lediglich 1 Studie mit dem Wirkstoff Abatacept gefunden.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Eine bibliografische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt, da die Dossiereinreichung nicht später als 12 Monate nach erstmaliger Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgt, sondern bereits einige Tage nach Zulassung. Indirekte Vergleiche wurden im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens nicht durchgeführt und daher war auch für diesen Fall keine bibliografische Literaturrecherche notwendig.

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-95 (Anhang 4-D): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Plazebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Es liegen für Belimumab keine abgebrochenen Studien im Indikationsgebiet SLE vor.

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-96 (Anhang 4-E): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
HGS1006-C1070 Phase II (subkutane Gabe)	ja	ja	nein	nein	ja [clinicaltrials.gov: NCT00732940] (⁴⁵ GSK/HGS 2012; ⁴⁶ GSK/HGS 2012)	nein
HGS1006-1105 Phase I (subkutane Gabe)	nein	ja	nein	nein	nein	nein
GSK1550188 / BEL113750 Phase III in Japan/Korea	nein	ja	nein	nein	ja [clinicaltrials.gov: NCT01345253] (⁵³ GSK/HGS 2012; ⁵⁴ GSK/HGS 2012)	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Tabelle 4-96 (Anhang 4-E) (Fortsetzung): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
offene Verlängerungsstudien						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-97 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-97 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-97 (Anhang 4-F): Studiendesign und -methodik für die Phase III-Studie HGS1006-C1057 (NCT00424476)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Belimumab (LymphoStat-B) bei Patienten mit Systemischem Lupus Erythematoses (SLE), im Vergleich zu Placebo und jeweils zusätzlich zur Standardtherapie; Untersuchung der Lebensqualität
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase 3; dreiarmlig (Placebo, Belimumab: 1mg/kg und 10 mg/kg); Randomisierung im Verhältnis 1:1:1, stratifiziert nach dem SELENA-SLEDAI Score (6-9 oder ≥ 10), Proteinurielevel (< 2g/24Std oder $\geq 2g/24Std$) jeweils zum Zeitpunkt des Screenings und nach Ethnie; Studiendauer: 52 Wochen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	relevante Änderungen: Amendment 1 (5. Juni 2007): <ul style="list-style-type: none"> • Adjustierung für Proteinurie im logistischen Regressionsmodell: Aufnahme des Proteinurie Levels zu Baseline (Tag 0) statt zum Screening-Zeitpunkt. Der Wert bei Baseline wird als besserer Prädiktor angesehen. Diese Änderung betrifft sowohl den primären Endpunkt als auch sekundäre Endpunkte und patientenberichtete Endpunkte (sog. Patient Reported Outcomes, PROs) • Vor diesem Amendment war ein Proteinurie-Anstieg von > 0,5g/24Std im Vergleich zu einer vorangegangenen Untersuchung bzw. ein Ausgangswert von > 0,5g/24Std nötig, um einen 4 Punkte-Beitrag im SELENA-SLEDAI Score zu erreichen. Bei Patienten mit stabiler Therapie oder bedeutender Nierenbeteiligung ist dieses Kriterium ungeeignet, da diese Patienten mit einem stabilen (aber klinisch relevanten) Proteinurie-Level von > 1g/24Std einen Wert von 0 für diesen Score-Beitrag erhalten würden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Eine Abnahme um > 0,5g/24Std oder eine Abnahme auf ≤ 0,5g/24Std zum vorangegangenen Besuch wurde festgelegt, um eine Verbesserung im SELENA-SLEDAI Score (d.h. 0 Punkte für Proteinurie) nach dem Screeningzeitpunkt zu erreichen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterium modifiziert, um die international erhältlichen Formen von Mycophenolat zu spezifizieren, die als Begleitmedikation nicht zulässig sind • Ausschlusskriterium modifiziert derart, dass beide HIV Typen (Typ 1 und 2) durch Zentrallabor getestet werden • Ausschlusskriterium modifiziert, dass Patienten mit stabiler Grad 3 Hypalbuminämie aufgrund Lupus Nephritis randomisiert werden dürfen • Festlegen der Zeitpunkte der Sitzungen des Data Monitoring Komitees • Für die Analyse der Sicherheitsdaten wurde vereinbart, keine statistischen Tests für den Vergleich einzelner Unerwünschter Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen durchzuführen (beschränkte Aussagekraft aufgrund multipler Testprobleme). • Kriterien für den SFI (SLE Flare Index) an die Publikation (¹⁰Petri et al. 2005) angepasst • Änderungen im eCRF bei der Erfassung des BILAG Scores: Einfügen eines Items „SLE related“ (Empfehlung des Autors des BILAG Index) • Deutlich machen, dass DNA- und RNA-Röhrchen verwendet werden, um die pharmakogenetischen und Interferonproben zu nehmen. • Die Spannweite für milde Hämaturie von Grad 1 wurde verändert auf 0-3/hpf <p>Amendment 2 (6. Februar 2008):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um die Verblindung während der Studiendauer zu gewährleisten, wurden die Zeitpunkte der Immunogenitätstests im Follow-Up modifiziert. Tests auf Anti-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Belimumab Antikörper im Follow-Up wurde nur bei Patienten durchgeführt, die beim 8-Wochen Follow-Up Besuch positiv getestet wurden. Der Test wurde mind. 6 Monate nach der letzten Dosis oder nach Beenden und/oder Aufheben der Verblindung durchgeführt, um die Verblindung zu gewährleisten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschlusskriterium modifiziert: Patienten mit Grad 3 partieller Thromboplastinzeit aufgrund Antikoagulanzen (wegen Lupus) dürfen randomisiert werden, ebenso Patienten mit stabiler Grad 3 GGT Erhebung aufgrund Lupus Hepatitis. • Hinzufügen von Anti-Ribosomal P Test und der Analyse dessen Veränderungen als sekundären Endpunkt • Vorangegangene i.v. Immunglobulin Verabreichung hinzugefügt zu den prophylaktischen Indikationen vor der Behandlung mit Belimumab
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter \geq 18 Jahre 2. SLE Diagnose gemäß den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR). 3. Aktive SLE Erkrankung (SELENA-SLEDAI Score \geq 6 zum Zeitpunkt des Screening. 4. Vorliegen zweier eindeutig positiver Tests auf antinukleare Antikörper (ANA) zu zwei verschiedenen Zeitpunkten, davon mindestens einer in der Screening-Phase liegend. 5. Auf stabiler SLE-Therapie bestehend aus (allein oder in Kombination): Prednisolon, Anti-Malaria-Mittel, NSARs, Immunsuppressiva für eine Dauer von mind. 30 Tagen vor Tag 0 der Studie (Details s. Studienprotokoll). 6. Patienten mit Antihypertensiva müssen stabil eingestellt sein für eine Dauer von mind. 30 Tagen vor Tag 0 der Studie. 7. Patienten mit HMG CoA Reduktasehemmern (Statinen) müssen stabil

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eingestellt sein für eine Dauer von mind. 30 Tagen vor Tag 0 der Studie.</p> <p>8. Für Frauen gelten zusätzlich folgende Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Schwangerschaft oder Stillzeit • Nicht im gebärfähigen Alter <u>oder</u> • Im gebärfähigen Alter mit negativem Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings und gesicherter Kontrazeption während der Studiendauer (s. Protokoll) <p>9. Männer müssen während und 3 Monate nach Erhalt der letzten Studiendosis müssen Männer zustimmen, Maßnahmen zur Geburtenkontrolle einzusetzen.</p> <p>10. Fähigkeit, das Studienprotokoll zu verstehen und schriftliche Zustimmung zur Teilnahme und Einhaltung des Protokolls zu geben.</p> <p>Ausschlusskriterien: Patienten sollen nicht in die Studie aufgenommen worden, wenn mind. eines der folgenden Kriterien zutrifft:</p> <p>1. Erhalt einer B-Zell gerichteten Therapie (z.B. Rituximab, andere anti-CD20 Substanzen, Anti-CD22 [Epratuzumab], Anti-CD52 [Alemtuzumab], BLYS-Rezeptor Fusionsprotein [BR3], TACI-Fc, oder Belimumab) zu irgendeinem Zeitpunkt.</p> <p>2. Erhalt eines der folgenden während 364 Tage vor Tag 0 der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abatacept • Ein anderes als eine B-Zell gerichtete Therapie (z.B. Abetimus Sodium, Anti-CD40L Antikörper) <p>3. Erhalt von mind. 3 Behandlungen mit systemischen Kortikosteroiden aufgrund Begleiterkrankungen (z.B. Asthma, atopische Dermatitis) während 364 Tage vor Tag 0 der Studie (topische oder Steroide zur Inhalation sind erlaubt).</p> <p>4. Erhalt von intravenösem Cyclophosphamid während 180 Tage vor Tag 0 der Studie.</p> <p>5. Erhalt eines der folgenden während 90 Tage vor Tag 0 der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-TNF Therapie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Interleukin-1 Rezeptorantagonist • Intravenöses Immunglobulin (IVIg). • Hochdosiertes Prednison (> 100 mg/Tag). • Plasmaphorese <p>6. Erhalt eines der folgenden während 90 Tage vor Tag 0 der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine nicht-biologische Prüfsubstanz • neue Immunsuppressiva, Antimalaria-Mittel, NSAR, HMG CoA Reduktasehemmer (z.B. Statin) oder Antihypertensiva (z.B. ACE Hemmer, Angiotensin Rezeptor Blocker) • Jedwede Steroidinjektion <p>Neue Inhalationssteroidoide und neue topische Immunsuppressiva (z.B. Augentropfen, topische Cremes) sind erlaubt, ebenso NSARs über einen Zeitraum < 1 Woche.</p> <p>7. Erhalt eines der folgenden während 30 Tage vor Tag 0 der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebendimpfstoff • Dosisänderung eines Kortikosteroids, Immunsuppressiva, immunmodulierender Substanz, Antimalaria-Mittel, NSAR, HMG CoA Reduktasehemmer (Statin) oder Antihypertensiva (z.B. ACE Hemmer, Angiotensin Rezeptor Blocker) <p>8. Vorliegen schwerer Lebererkrankung die auf den SLE zurückzuführen ist oder Vorliegen einer aktiven Lupusnephritis oder die Notwendigkeit einer Hämodialyse oder hochdosiertes Prednison (>100 mg/Tag) während 90 Tage vor Tag 0 der Studie.</p> <p>9. Aktiver ZNS-Lupus (inkl. Krampfanfällen, Psychose, hirnorganisches Syndrom, Hirnschlag, motorische Neuropathie oder Vaskulitis), der eine Therapie innerhalb von 60 Tagen vor Tag 0 verlangt.</p> <p>10. Frühere Organtransplantation (z.B. Herz, Lunge, Niere, Leber) oder hematopoietische Stammzellen-/Knochenmarktransplantation</p> <p>11. Klinische Anzeichen für eine un stabile bzw. unkontrollierte akute oder chronische Erkrankung, die nicht auf SLE zurückzuführen ist (z.B. betreffend Herz-Kreislauf, Lunge, unbehandelter</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bluthochdruck, Anämie, gastrointestinal, Leber, neurologisch, Infektion) und die die Ergebnisse stören bzw. nach Meinung des Studienleiters Patienten einem unangemessenen Risiko aussetzen könnten.</p> <p>12. Geplanter chirurgischer Eingriff oder weitere Krankheit (z.B. kardiopulmonal), Laborbefunde oder Umstände, die (nach Einschätzung des Prüfarztes) gegen eine Teilnahme an der Studie sprechen.</p> <p>13. Maligne Erkrankung in den letzten 5 Jahren, mit den Ausnahmen: chirurgisch komplett entfernter Hautkrebs, therapierter Gebärmutterhalskrebs.</p> <p>14. Notwendige Eingriffe aufgrund akuter oder chronischer Infektion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gegenwärtige Therapie wegen chronischer Infektion (z.B. Tuberkulose, Pneumozystose, Cytomegalovirus, Herpes Simplex, Herpes Zoster, atypische Mykobakterien) • Krankenhausaufenthalt innerhalb von 90 Tagen vor Tag 0. • Parenterale Gabe von Antibiotika (i.v. oder i.m.) (antibakterielle, antivirale, antifungale, antiparasitische Präparate) innerhalb von 60 Tagen vor Tag 0 <p>15. gegenwärtige Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, oder während 364 Tagen vor Tag 0 der Studie</p> <p>16. Anamnestische HIV Infektion, pos. Test auf Hepatitis B oder Hepatitis C (bzw. zum Zeitpunkt des Screenings).</p> <p>17. IgA Mangel (IgA Level < 10 mg/dl).</p> <p>18. Auffälliger Laborbefund (\geq Grad 3) auf der Toxizitätsskala (Details s. Studienprotokoll).</p> <p>19. Anamnestische anaphylaktische Reaktion gegenüber parenteral verabreichten Kontrastmitteln, humanen oder murinen Proteinen oder monoklonalen Antikörpern.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie (92 Zentren: 41 Asien, 40 Lateinamerika, 11 Europa); Zentrallabor in den jeweiligen Regionen; unabhängiges Data Monitoring Komitee während der doppelblinden Studiendauer; Sponsor: Human Genome Sciences, Inc. Rockville, MD, US 20850.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Belimumab (Dosierungen: 1mg/kg KG bzw. 10 mg/kg KG): intravenöse (iv) Infusion; Rekonstitution mit sterilem Wasser zur Injektion, Inhalt jeder Ampulle: 80 mg/ml. Plazebo: intravenöse (iv) Infusion. Studienmedikation/Plazebo wurde an folgenden Tagen verabreicht: Tag 0, 14 und 28, anschließend alle 28 Tage bis Woche 72.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SLE Responder Index (SRI) zu Woche 52 <p>SRI (SLE Responder Index): <i>Kombinationsendpunkt aus 3 im SLE etablierten Messinstrumenten: SELENA SLEDAI (SS), BILAG und PGA. Ein Ansprechen ist wie folgt definiert:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des ≥ Punkte vom Ausgangswert UND • keine Verschlechterung im PGA (Zunahme von < 0,30 Punkten vom Ausgangswert) UND • keine neue A- oder keine 2 neuen B-Bewertungen für Organbeteiligungen nach BILAG <p><i>Der SRI misst die Reduktion der Krankheitsaktivität (SELENA SLEDAI Reduktion ≥ 4 Punkte), ohne gleichzeitige Verschlechterung in bestimmten Organsystemen (kein BILAG 1A/2B-Schübe) und gleichzeitige Verschlechterung der Gesamtbeurteilung des Arztes (keine PGA-Verschlechterung). SRI wurde validiert in RCT der Phase II (Furie et al. 2009)</i></p> <p>bedeutende sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SLE Responder Index (SRI) zu Woche 76 • Anteil Patienten mit mind. 4 Punkte Reduktion des SELENA-SLEDAI Scores zu Woche 52 gegenüber Baseline <p><i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) Score ist ein validierter, gewichteter Index zur</i></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Einschätzung der Krankheitsaktivität</i> (⁸Bombardier et al. 1992). Der SELENA-SLEDAI Score ist eine modifizierte Version des SLEDAI (⁹Buyon et al. 2005; ¹⁰Petri et al. 2005)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere/prozentuale Veränderung des PGA zu Woche 24 gegenüber Baseline <p><i>Der PGA ist ein patientenbezogener Messparameter, in dem der Arzt seinen Gesamteindruck zur Aktivität der SLE-Erkrankung des Patienten auf einer visuellen Analogskala notiert</i> (¹⁶Petri et al. 1999).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung des SF-36 Physikalischen Komponenten Scores (PCS) zu Woche 24 gegenüber Baseline <p><i>Der SF-36 (Medical Outcomes 36-Item Short Form Health Survey) ist ein generischer Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der für SLE schon in Beobachtungsstudien sowie in RCTs den Einfluss der Krankheit auf verschiedene Aspekte der Lebensqualität gezeigt hat</i> (²⁷Alonso et al. 2004; ²⁸Gladman et al. 1996; ²⁹Smolen et al. 1999; ³⁰Strand, Crawford 2005; ³¹Thumboo et al. 1999; ³²Thumboo et al. 2000; ³³Ware, Jr., Sherbourne 1992).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prednison Reduktion Woche 40 - 52: Reduktion, wenn mittlere Dosis um mind. 25% seit Baseline auf \leq 7.5mg/Tag verringert <p>weitere patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SLE Responder Index (SRI) zu Woche 12 und 24 • Anteil Patienten mit mind. 4 Punkte Reduktion des SELENA-SLEDAI Sores zu Woche 12 und 24 gegenüber Baseline • Mittlere/prozentuale Veränderung des PGA zu Woche 12 und 52 gegenüber Baseline • Anteil Patienten ohne PGA-Verschlechterung (Erhöhung um \geq 0,3 Punkte gegenüber Baseline) zu Woche 12, 24 und 52

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten ohne neue A- oder keine 2 neuen B-Bewertungen für Organbeteiligungen nach BILAG zu Woche 12, 24 und 52 • Zeit bis zum ersten Schub gemäß dem modifizierten SELENA-SLEDAI Flare (Schub) Index (SFI) bis Woche 52 • Anzahl der SFI-Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen • Zeit bis zum ersten BILAG-Schub Woche 52 • Anzahl der BILAG-Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen • Anteil Patienten mit Prednisolon-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag zu Woche 52 • Anteil Patienten mit Prednisolon-Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag zu Woche 52 • Mittlere Veränderung des SF-36 Physikalischen Komponenten Scores (PCS) zu Woche 12 und 52 gegenüber Baseline • Mittlere Veränderung der SF-36 Subskalen und des Psychischen Komponenten Scores (MCS) zu Woche 12, 24 und 52 gegenüber Baseline • Mittlere Veränderung des EQ-5D Scores zu Woche 12, 24 und 52 gegenüber Baseline • Mittlere Veränderung des FACIT (Fatigue) Fragebogens zu Woche 12, 24 und 52 gegenüber Baseline
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl basiert auf dem primären Endpunkt SRI (SLE Responder Index).</p> <p>Bei einem Signifikanzniveau von 5% und einer Power von 90%, sind mindestens 270 auswertbare Patienten pro Gruppe nötig (810 gesamt). Dabei wird ein Ansprechen von 57% unter Belimumab und 43% unter Plazebo angenommen (basierend auf Ergebnissen der Phase 2 Studie LBSL02).</p> <p>Um den Fehler 1. Art einzuhalten wurde für</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		die Analyse des primären Endpunkts eine sequenzielle Test-Prozedur festgelegt. Dabei wird zunächst der Vergleich 10 mg/kg vs. Plazebo zum Niveau von 5% (zweiseitig) durchgeführt. Ist das Ergebnis signifikant, wird anschließend 1 mg/kg gegen Plazebo zu 5%-Niveau (zweiseitig) getestet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	zentralisiertes interaktives Voice-Response System (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1:1, stratifiziert nach dem SELENA-SLEDAI Score (6-9 oder ≥ 10), Proteinurielevel ($< 2\text{g}/24\text{Std}$ oder $\geq 2\text{g}/24\text{Std}$) jeweils zum Zeitpunkt des Screenings und nach Ethnie
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	doppelblinde Durchführung; interaktives Voice-Response System (IVRS); Geheimhaltung war gewährleistet
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierung wurde zentral durchgeführt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	durchgehend doppelblinde Studiendurchführung
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Prüfsubstanzen (aktiv bzw. Plazebo) wurden in gleicher Weise iv verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	primärer Endpunkt: SLE Responder Index (SRI) zu Woche 52: Der Anteil der Patienten ein Ansprechen zu Woche 52 gemäß dem SRI aufweisen wird zwischen den jeweiligen aktiven Behandlungsgruppen und Plazebo mittels einem logistischem Regressionsmodell analysiert. Als unabhängige Variablen gehen zusätzlich zur Behandlungsgruppe folgende Variablen in das Modell ein: Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Baseline Proteinuria Level (< 2g/24Std vs. ≥ 2g/24Std) und Ethnie.</p> <p>Die Analyse wird in der mITT Population durchgeführt.</p> <p>Studienabbrecher oder Patienten, die unerlaubte Begleitmedikation (bzw. deren Dosierung) erhalten, werden als Nicht-Ansprecher bzgl. des primären Endpunkts gezählt. Fehlende Werte als Folge fehlender Besuche in Woche 52 werden folgendermaßen gewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liegen keine Daten innerhalb ± 28 Tage zu Woche 52 vor, wird der Patient als Nicht-Ansprecher gezählt • Liegt mind. ein Besuch innerhalb ± 28 Tage zu Woche 52 vor, werden die Angaben desjenigen Besuchs gezählt, die der Woche 52 am nächsten sind • Liegen zwei Besuche mit gleichem Abstand zu Woche 52 innerhalb ± 28 Tage zu Woche 52 vor, werden die Angaben desjenigen Besuchs gezählt, die vor Woche 52 erhoben wurden <p>Sind Daten innerhalb des erlaubten Zeitintervalls vorhanden, fehlen aber einzelne Komponenten des primären Endpunkts, wird der letzte verfügbare Wert der entsprechenden Einzelkomponente fortgeschrieben (LOCF)</p> <p>Um den Fehler 1. Art einzuhalten wurde für die Analyse des primären Endpunkts eine sequenzielle Test-Prozedur festgelegt. Dabei wird zunächst der Vergleich 10 mg/kg vs. Placebo zum Niveau von 5% (zweiseitig) durchgeführt. Ist das Ergebnis signifikant, wird anschließend 1 mg/kg gegen Placebo zu 5%-Niveau (zweiseitig) getestet.</p> <p>bedeutende sekundäre Endpunkte: Anteil Patienten mit mind. 4 Punkte Reduktion des SELENA-SLEDAI Sores gegenüber Baseline: logistische Regressionsanalyse, adjustiert für dieselben Variablen wie Modell für primären Endpunkt</p> <p>Mittlere/prozentuale Veränderung des PGA zu Woche 24 gegenüber Baseline: Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline PGA Score, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level (< 2g/24Std</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vs. $\geq 2\text{g}/24\text{Std}$) und Ethnie. LOCF im Falle von fehlenden PGA Werten in Woche 24.</p> <p>Mittlere Veränderung des SF-36 Physikalischen Komponenten Scores (PCS) zu Woche 24 gegenüber Baseline: Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline PCS Score, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level ($< 2\text{g}/24\text{Std}$ vs. $\geq 2\text{g}/24\text{Std}$) und Ethnie. LOCF im Falle von fehlenden PCS Werten in Woche 24.</p> <p>Prednison Reduktion Woche 40 - 52: Nur für Patienten mit einer Baseline Prednison Dosis von $> 7,5$ mg/Tag; Reduktion, wenn mittlere Dosis um mind. 25% seit Baseline auf $\leq 7,5$mg/Tag verringert. Logistisches Regressionsmodell adjustiert für Baseline Prednison Dosis, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level ($< 2\text{g}/24\text{Std}$ vs. $\geq 2\text{g}/24\text{Std}$) und Ethnie. Die mittlere Prednison Dosis wird berechnet als die gesamte Prednison Dosis während Woche 40 - 52 dividiert durch die Anzahl der Tage zwischen Woche 40 und Woche 52. Studienabbrecher oder Patienten, die unerlaubte Begleitmedikation (bzw. deren Dosierung) erhalten, werden als Nicht-Ansprecher gezählt.</p> <p>Methodik weiterer patientenrelevanter sekundären Endpunkte:</p> <p>SLE Responder Index (SRI) zu Woche 12 und 24: s. Methodik primärer Endpunkt zu Woche 52</p> <p>Anteil Patienten mit mind. 4 Punkte Reduktion des SELENA-SLEDAI Sores zu Woche 12 und 24 gegenüber Baseline: Methodik s. oben PGA zu Woche 52</p> <p>Mittlere/prozentuale Veränderung des PGA zu Woche 12 und 52 gegenüber Baseline: Methodik s. oben PGA zu Woche 24</p> <p>Anteil Patienten ohne PGA-Verschlechterung (Erhöhung um $\geq 0,3$</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Punkte gegenüber Baseline) zu Woche 12, 24 und 52: Logistisches Regressionsmodell adjustiert für Baseline PGA Score, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level ($< 2\text{g}/24\text{Std}$ vs. $\geq 2\text{g}/24\text{Std}$) und Ethnie.</p> <p>Anteil Patienten ohne neue A- oder keine 2 neuen B-Bewertungen für Organbeteiligungen nach BILAG zu Woche 12, 24 und 52: Logistisches Regressionsmodell adjustiert für Baseline BILAG Organbeteiligung, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level ($< 2\text{g}/24\text{Std}$ vs. $\geq 2\text{g}/24\text{Std}$) und Ethnie.</p> <p>Zeit bis zum ersten Schub gemäß dem modifizierten SELENA-SLEDAI Flare (Schub) Index (SFI) bis Woche 52: Cox PH Modell, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level ($< 2\text{g}/24\text{Std}$ vs. $\geq 2\text{g}/24\text{Std}$) und Ethnie.</p> <p>Anzahl der SFI-Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen: Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level ($< 2\text{g}/24\text{Std}$ vs. $\geq 2\text{g}/24\text{Std}$) und Ethnie.</p> <p>Zeit bis zum ersten BILAG-Schub Woche 52: Cox PH Modell, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline BILAG-Organbeteiligung, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level ($< 2\text{g}/24\text{Std}$ vs. $\geq 2\text{g}/24\text{Std}$) und Ethnie.</p> <p>Anzahl der BILAG-Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen: Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline BILAG-Organbeteiligung, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level ($< 2\text{g}/24\text{Std}$ vs. $\geq 2\text{g}/24\text{Std}$) und Ethnie.</p>

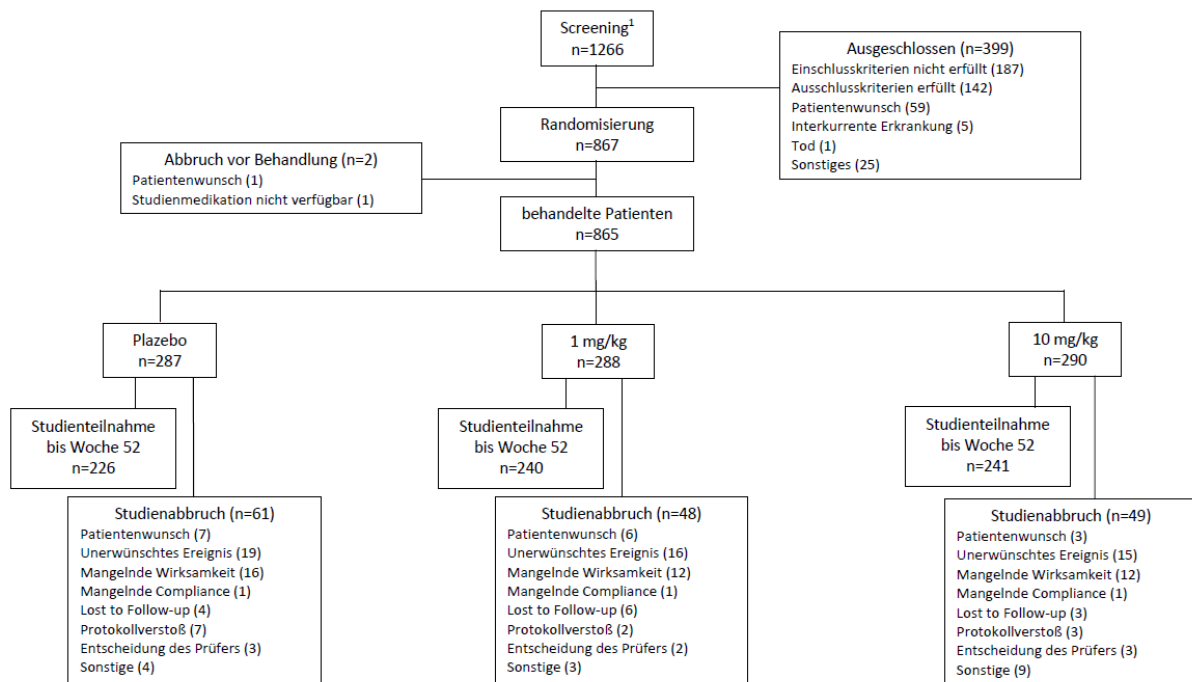
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anteil Patienten mit Prednisolon-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag zu Woche 52: Nur für Patienten mit einer Baseline Prednison Dosis von $> 7,5$ mg/Tag; Logistisches Regressionsmodell adjustiert für Baseline Prednison Dosis, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level (< 2g/24Std vs. ≥ 2g/24Std) und Ethnie.</p> <p>Anteil Patienten mit Prednisolon-Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag zu Woche 52: Nur für Patienten mit einer Baseline Prednison Dosis von $\leq 7,5$ mg/Tag; Logistisches Regressionsmodell adjustiert für Baseline Prednison Dosis, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level (< 2g/24Std vs. ≥ 2g/24Std) und Ethnie.</p> <p>Mittlere Veränderung des SF-36 Physikalischen Komponenten Scores (PCS, Körperliche Gesundheit) zu Woche 12 und 52 gegenüber Baseline: Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline PCS Score, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level (< 2g/24Std vs. ≥ 2g/24Std) und Ethnie. LOCF im Falle von fehlenden PCS Werten.</p> <p>Mittlere Veränderung der SF-36 Subskalen und des Psychischen Komponenten Scores (MCS) zu Woche 12, 24 und 52 gegenüber Baseline: Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: jeweiliger Baseline SF-36-Wert, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level (< 2g/24Std vs. ≥ 2g/24Std) und Ethnie. LOCF im Falle von fehlenden Werten der einzelnen Subskalen/MCS.</p> <p>Mittlere Veränderung des EQ-5D Scores zu Woche 12, 24 und 52 gegenüber Baseline: Kovarianzanalyse, adjustiert für die jeweiligen EQ-5D-Werte zu Baseline. Kein Ersetzen von fehlenden Werten.</p> <p>Mittlere Veränderung des FACIT (Fatigue) Fragebogens zu Woche 12, 24 und 52</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation				
		<p>gegenüber Baseline</p> <p>Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: jeweiliger Baseline FACIT-Wert, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level ($< 2\text{g}/24\text{Std}$ vs. $\geq 2\text{g}/24\text{Std}$) und Ethnie. LOCF im Falle von fehlenden FACIT-Werten.</p>				
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>a priori definierte Subgruppen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10) 2) Ethnie 3) Baseline Anti-dsDNA (≥ 30 IU/ml vs. > 30 IU/ml) 4) mittlere Steroid Dosis bei Baseline ($\leq 7.5\text{mg}/\text{Tag}$ vs. > 7.5 mg/Tag) 5) Baseline Proteinuria Level ($< 2\text{g}/24\text{Std}$ vs. $\geq 2\text{g}/24\text{Std}$) 6) Baseline C3 Level (normal/hoch vs. niedrig) 7) Baseline C4 Level (normal/hoch vs. niedrig) 8) Region (Europa vs. Lateinamerika vs. Asien vs. Australien) <p>Als Schnittmenge der oben genannten Subgruppen 3) und 6) bzw. 7) werden Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (hohe Anti-dsDNA und niedrige C3 oder C4 Level) als eigene Subgruppe ausgewertet.</p> <p>Zusätzlich wurde post hoc eine weitere Subgruppe definiert und ausgewertet, die für das Dossier zur Nutzenbewertung dargestellt wird:</p> <p style="padding-left: 40px;">Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (definiert wie oben), deren Begleitmedikation sich ausschließlich aus Substanzen zusammensetzt, die in Deutschland für die SLE-Therapie zugelassenen sind.</p>				
-	Resultate					
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)					
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention	<p>s. Flussdiagramm im Anschluss an Tabelle</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 10%; text-align: center;">PL</td> <td style="width: 20%; text-align: center;">Bel. 1mg/kg</td> <td style="width: 20%; text-align: center;">Bel. 10mg/kg</td> </tr> </table>		PL	Bel. 1mg/kg	Bel. 10mg/kg
	PL	Bel. 1mg/kg	Bel. 10mg/kg			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
	erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden				
		randomisiert	288	289	290
		behandelt	287	288	290
		analysiert (primäres Zielkriterium)*	287	288	290
		PL: Plazebo; Bel: Belimumab * LOCF			
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	s. Flussdiagramm im Anschluss an Tabelle			
14	Aufnahme / Rekrutierung				
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: 25. Mai 2007 (erster Patient randomisiert) bis 19 Mai 2009 (Abschluss der 8-wöchigen Follow-Up Phase letzter Patient)			
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie wurde planmäßig zu Ende geführt.			
a: nach CONSORT 2010.					

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Tabelle 4-98 (Anhang 4-F): Flowchart der Phase III-Studie HGS1006-C1057 (NCT00424476)



¹ Einige Patienten wurden aufgrund wiederholtem Screenings mehrfach gezählt

Tabelle 4-99 (Anhang 4-F): Studiendesign und -methodik für die Phase III-Studie HGS1006-C1056 (NCT00410384)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Belimumab (LymphoStat-B) bei Patienten mit Systemischem Lupus Erythematoses (SLE), im Vergleich zu Placebo und jeweils zusätzlich zur Standardtherapie; Untersuchung der Lebensqualität
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase 3; dreiarmlig (Placebo, Belimumab: 1mg/kg und 10 mg/kg); Randomisierung im Verhältnis 1:1:1, stratifiziert nach dem SELENA-SLEDAI Score (6-9 oder ≥ 10), Proteinurielevel ($< 2\text{g}/24\text{Std}$ oder $\geq 2\text{g}/24\text{Std}$) jeweils zum Zeitpunkt des Screenings und nach Ethnie; Studiendauer: 76 Wochen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	relevante Änderungen: Amendment 1 (5. Juni 2007): <ul style="list-style-type: none"> • Adjustierung für Proteinurie im logistischen Regressionsmodell: Aufnahme des Proteinurie Levels zu Baseline (Tag 0) statt zum Screening-Zeitpunkt. Der Wert bei Baseline wird als besserer Prädiktor angesehen. Diese Änderung betrifft sowohl den primären Endpunkt als auch sekundäre Endpunkte und patientenberichtete Endpunkte (sog. Patient Reported Outcomes, PROs) • Vor diesem Amendment war ein Proteinurie-Anstieg von $> 0,5\text{g}/24\text{Std}$ im Vergleich zu einer vorangegangenen Untersuchung bzw. ein Ausgangswert von $> 0,5\text{g}/24\text{Std}$ nötig, um einen 4 Punkte-Beitrag im SELENA-SLEDAI Score zu erreichen. Bei Patienten mit stabiler Therapie oder bedeutender Nierenbeteiligung ist dieses Kriterium ungeeignet, da diese Patienten mit einem stabilen (aber klinisch relevanten) Proteinurie-Level von $> 1\text{g}/24\text{Std}$ einen Wert von 0 für diesen Score-Beitrag erhalten würden. Eine Abnahme um $> 0,5\text{g}/24\text{Std}$ oder eine Abnahme auf $\leq 0,5\text{g}/24\text{Std}$ zum

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vorangegangenen Besuch wurde festgelegt, um eine Verbesserung im SELENA-SLEDAI Score (d.h. 0 Punkte für Proteinurie) nach dem Screeningzeitpunkt zu erreichen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterium modifiziert, um die international erhältlichen Formen von Mycophenolat zu spezifizieren, die als Begleitmedikation nicht zulässig sind • Ausschlusskriterium modifiziert derart, dass beide HIV Typen (Typ 1 und 2) durch Zentrallabor getestet werden • Ausschlusskriterium modifiziert, dass Patienten mit stabiler Grad 3 Hypalbuminämie aufgrund Lupus Nephritis randomisiert werden dürfen • Festlegen der Zeitpunkte der Sitzungen des Data Monitoring Komitees • Für die Analyse der Sicherheitsdaten wurde vereinbart, keine statistischen Tests für den Vergleich einzelner Unerwünschter Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen durchzuführen (beschränkte Aussagekraft aufgrund multipler Testprobleme). • Kriterien für den SFI (SLE Flare Index) an die Publikation (¹⁰Petri et al. 2005) angepasst • Änderungen im eCRF bei der Erfassung des BILAG Scores: Einfügen eines Items „SLE related“ (Empfehlung des Autors des BILAG Index) • Deutlich machen, dass DNA- und RNA-Röhrchen verwendet werden, um die pharmakogenetischen und Interferonproben zu nehmen. • Die Spannweite für milde Hämaturie von Grad 1 wurde verändert auf 0-3/hpf <p>Amendment 2 (6. Februar 2008):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um die Verblindung während der Studiendauer zu gewährleisten, wurden die Zeitpunkte der Immunogenitätstests im Follow-Up modifiziert. Tests auf Anti-Belimumab Antikörper im Follow-Up wurde nur bei Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>durchgeführt, die beim 8-Wochen Follow-Up Besuch positiv getestet wurden. Der Test wurde mind. 6 Monate nach der letzten Dosis oder nach Beenden und/oder Aufheben der Verblindung durchgeführt, um die Verblindung zu gewährleisten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschlusskriterium modifiziert: Patienten mit Grad 3 partieller Thromboplastinzeit aufgrund Antikoagulanzen (wegen Lupus) dürfen randomisiert werden, ebenso Patienten mit stabiler Grad 3 GGT Erhebung aufgrund Lupus Hepatitis. • Hinzufügen von Anti-Ribosomal P Test und der Analyse dessen Veränderungen als sekundären Endpunkt • Vorgegangene i.v. Immunglobulin Verabreichung hinzugefügt zu den prophylaktischen Indikationen vor der Behandlung mit Belimumab
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter \geq 18 Jahre 2. SLE Diagnose gemäß den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR). 3. Aktive SLE Erkrankung (SELENA-SLEDAI Score \geq 6 zum Zeitpunkt des Screening). 4. Vorliegen zweier eindeutig positiver Tests auf antinukleare Antikörper (ANA) zu zwei verschiedenen Zeitpunkten, davon mindestens einer in der Screening-Phase liegend. 5. Auf stabiler SLE-Therapie bestehend aus (allein oder in Kombination): Prednisolon, Anti-Malaria-Mittel, NSARs, Immunsuppressiva für eine Dauer von mind. 30 Tagen vor Tag 0 der Studie (Details s. Studienprotokoll). 6. Patienten mit Antihypertensiva müssen stabil eingestellt sein für eine Dauer von mind. 30 Tagen vor Tag 0 der Studie. 7. Patienten mit HMG CoA Reduktasehemmern (Statinen) müssen stabil eingestellt sein für eine Dauer von mind. 30 Tagen vor Tag 0 der Studie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. Für Frauen gelten zusätzlich folgende Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Schwangerschaft oder Stillzeit • Nicht im gebärfähigen Alter <u>oder</u> • Im gebärfähigen Alter mit negativem Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings und gesicherter Kontrazeption während der Studiendauer (s. Protokoll) <p>9. Männer müssen während und 3 Monate nach Erhalt der letzten Studiendosis Männer zustimmen, Maßnahmen zur Geburtenkontrolle einzusetzen.</p> <p>10. Fähigkeit, das Studienprotokoll zu verstehen und schriftliche Zustimmung zur Teilnahme und Einhaltung des Protokolls zu geben.</p> <p>Ausschlusskriterien: Patienten sollen nicht in die Studie aufgenommen worden, wenn mind. eines der folgenden Kriterien zutrifft:</p> <p>1. Erhalt einer B-Zell gerichteten Therapie (z.B. Rituximab, andere anti-CD20 Substanzen, Anti-CD22 [Epratuzumab], Anti-CD52 [Alemtuzumab], BLYS-Rezeptor Fusionsprotein [BR3], TACI-Fc, oder Belimumab) zu irgendeinem Zeitpunkt.</p> <p>2. Erhalt eines der folgenden während 364 Tage vor Tag 0 der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abatacept • Ein anderes als eine B-Zell gerichtete Therapie (z.B. Abetimus Sodium, Anti-CD40L Antikörper) <p>3. Erhalt von mind. 3 Behandlungen mit systemischen Kortikosteroiden aufgrund Begleiterkrankungen (z.B. Asthma, atopische Dermatitis) während 364 Tage vor Tag 0 der Studie (topische oder Steroide zur Inhalation sind erlaubt).</p> <p>4. Erhalt von intravenösem Cyclophosphamid während 180 Tage vor Tag 0 der Studie.</p> <p>5. Erhalt eines der folgenden während 90 Tage vor Tag 0 der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-TNF Therapie • Interleukin-1 Rezeptorantagonist • Intravenöses Immunglobulin (IVIG).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hochdosiertes Prednison (> 100 mg/Tag). • Plasmaphorese <p>6. Erhalt eines der folgenden während 90 Tage vor Tag 0 der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine nicht-biologische Prüfsubstanz • neue Immunsuppressiva, Antimalaria-Mittel, NSAR, HMG CoA Reduktasehemmer (z.B. Statin) oder Antihypertensiva (z.B. ACE Hemmer, Angiotensin Rezeptor Blocker) • Jedwede Steroidinjektion <p>Neue Inhalationssteroidoide und neue topische Immunsuppressiva (z.B. Augentropfen, topische Cremes) sind erlaubt, ebenso NSARs über einen Zeitraum < 1 Woche.</p> <p>7. Erhalt eines der folgenden während 30 Tage vor Tag 0 der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebendimpfstoff • Dosisänderung eines Kortikosteroids, Immunsuppressiva, immunmodulierender Substanz, Antimalaria-Mittel, NSAR, HMG CoA Reduktasehemmer (Statin) oder Antihypertensiva (z.B. ACE Hemmer, Angiotensin Rezeptor Blocker) <p>8. Vorliegen schwerer Lebererkrankung die auf den SLE zurückzuführen ist oder Vorliegen einer aktiven Lupusnephritis oder die Notwendigkeit einer Hämodialyse oder hochdosiertes Prednison (>100 mg/Tag) während 90 Tage vor Tag 0 der Studie.</p> <p>9. Aktiver ZNS-Lupus (inkl. Krampfanfällen, Psychose, hirnorganisches Syndrom, Hirnschlag, motorische Neuropathie oder Vaskulitis), der eine Therapie innerhalb von 60 Tagen vor Tag 0 verlangt.</p> <p>10. Frühere Organtransplantation (z.B. Herz, Lunge, Niere, Leber) oder hematopoietische Stammzellen-/Knochenmarktransplantation</p> <p>11. Klinische Anzeichen für eine un stabile bzw. unkontrollierte akute oder chronische Erkrankung, die nicht auf SLE zurückzuführen ist (z.B. betreffend Herz-Kreislauf, Lunge, unbehandelter Bluthochdruck, Anämie, gastrointestinal, Leber, neurologisch, Infektion) und die die Ergebnisse stören bzw. nach Meinung des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienleiters Patienten einem unangemessenen Risiko aussetzen könnten.</p> <p>12. Geplanter chirurgischer Eingriff oder weitere Krankheit (z.B. kardiopulmonal), Laborbefunde oder Umstände, die (nach Einschätzung des Prüfarztes) gegen eine Teilnahme an der Studie sprechen.</p> <p>13. Maligne Erkrankung in den letzten 5 Jahren, mit den Ausnahmen: chirurgisch komplett entfernter Hautkrebs, therapierter Gebärmutterhalskrebs.</p> <p>14. Notwendige Eingriffe aufgrund akuter oder chronischer Infektion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gegenwärtige Therapie wegen chronischer Infektion (z.B. Tuberkulose, Pneumozystose, Cytomegalovirus, Herpes Simplex, Herpes Zoster, atypische Mykobakterien) • Krankenhausaufenthalt innerhalb von 90 Tagen vor Tag 0 der Studie. • Parenterale Gabe von Antibiotika (i.v. oder i.m.) (antibakterielle, antivirale, antifungale, antiparasitische Präparate) innerhalb von 60 Tagen vor Tag 0 der Studie. <p>15. gegenwärtige Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, oder während 364 Tagen vor Tag 0 der Studie</p> <p>16. Anamnestische HIV Infektion, pos. Test auf Hepatitis B oder Hepatitis C (bzw. zum Zeitpunkt des Screenings).</p> <p>17. IgA Mangel (IgA Level < 10 mg/dl).</p> <p>18. Auffälliger Laborbefund (≥ Grad 3) auf der Toxizitätsskala (Details s. Studienprotokoll).</p> <p>19. Anamnestische anaphylaktische Reaktion gegenüber parenteral verabreichten Kontrastmitteln, humanen oder murinen Proteinen oder monoklonalen Antikörpern.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie (136 Zentren: 62 Europa, 65 Nordamerika, 9 Lateinamerika); Zentrallabor in den jeweiligen Regionen; unabhängiges Data Monitoring Komitee während der doppelblinden Studiendauer; Sponsor: Human Genome Sciences, Inc. Rockville, MD, US 20850.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Belimumab (Dosierungen: 1mg/kg KG bzw. 10 mg/kg KG): intravenöse (iv) Infusion; Rekonstitution mit sterilem Wasser zur Injektion, Inhalt jeder Ampulle: 80 mg/ml. Plazebo: intravenöse (iv) Infusion. Studienmedikation/Plazebo wurde an folgenden Tagen verabreicht: Tag 0, 14 und 28, anschließend alle 28 Tage bis Woche 72.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SLE Responder Index (SRI) zu Woche 52 <p>SRI (SLE Responder Index): <i>Kombinationsendpunkt aus 3 im SLE etablierten Messinstrumenten: SELENA SLEDAI (SS), BILAG und PGA. Ein Ansprechen ist wie folgt definiert:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des \geq SS Punkte vom Ausgangswert UND • keine Verschlechterung im PGA (Zunahme von $< 0,30$ Punkten vom Ausgangswert) UND • keine neue A- oder keine 2 neuen B-Bewertungen für Organbeteiligungen nach BILAG <p><i>Der SRI misst die Reduktion der Krankheitsaktivität (SELENA SLEDAI Reduktion ≥ 4 Punkte), ohne gleichzeitige Verschlechterung in bestimmten Organsystemen (kein BILAG 1A/2B-Schübe) und gleichzeitige Verschlechterung der Gesamtbeurteilung des Arztes (keine PGA-Verschlechterung). SRI wurde validiert in RCT der Phase II (²Furie et al. 2009).</i></p> <p>bedeutende sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SLE Responder Index (SRI) zu Woche 76 • Anteil Patienten mit mind. 4 Punkte Reduktion des SELENA-SLEDAI Scores zu Woche 52 gegenüber Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) Score ist ein validierter, gewichteter Index zur Einschätzung der Krankheitsaktivität (⁸Bombardier et al. 1992). Der SELENA-SLEDAI Score ist eine modifizierte Version des SLEDAI (⁹Buyon et al. 2005; ¹⁰Petri et al. 2005).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere/prozentuale Veränderung des PGA zu Woche 24 gegenüber Baseline <p><i>Der PGA ist ein patientenbezogener Messparameter, in dem der Arzt seinen Gesamteindruck zur Aktivität der SLE-Erkrankung des Patienten auf einer visuellen Analogskala notiert (¹⁶Petri et al. 1999).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung des SF-36 Physikalischen Komponenten Scores (PCS) zu Woche 24 gegenüber Baseline <p><i>Der SF-36 (Medical Outcomes 36-Item Short Form Health Survey) ist ein generischer Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der für SLE schon in Beobachtungsstudien sowie in RCTs den Einfluss der Krankheit auf verschiedene Aspekte der Lebensqualität gezeigt hat (²⁷Alonso et al. 2004; ²⁸Gladman et al. 1996; ²⁹Smolen et al. 1999; ³⁰Strand, Crawford 2005; ³¹Thumboo et al. 1999; ³²Thumboo et al. 2000; ³³Ware, Jr., Sherbourne 1992).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prednison Reduktion Woche 40 - 52: Reduktion, wenn mittlere Dosis um mind. 25% seit Baseline auf ≤ 7.5mg/Tag verringert <p>weitere patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SLE Responder Index (SRI) zu Woche 12 und 24 • Anteil Patienten mit mind. 4 Punkte Reduktion des SELENA-SLEDAI Sores zu Woche 12, 24 und 76 gegenüber Baseline • Mittlere/prozentuale Veränderung des PGA zu Woche 12, 24 und 76 gegenüber Baseline • Anteil Patienten ohne PGA-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verschlechterung (Erhöhung um \geq 0,3 Punkte gegenüber Baseline) zu Woche 12, 24, 52 und 76</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten ohne neue A- oder keine 2 neuen B-Bewertungen für Organbeteiligungen nach BILAG zu Woche 12, 24, 52 und 76 • Zeit bis zum ersten Schub gemäß dem modifizierten SELENA-SLEDAI Flare (Schub) Index (SFI) bis Woche 52 • Anzahl der SFI-Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen • Zeit bis zum ersten BILAG-Schub Woche 52 • Anzahl der BILAG-Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen • Anteil Patienten mit Prednisolon-Reduktion auf \leq 7,5 mg/Tag zu Woche 52 und 76 • Anteil Patienten mit Prednisolon-Erhöhung auf $>$ 7,5 mg/Tag zu Woche 52 und 76 • Mittlere Veränderung des SF-36 Physikalischen Komponenten Scores (PCS) zu Woche 12, 52 und 76 gegenüber Baseline • Mittlere Veränderung der SF-36 Subskalen und des Psychischen Komponenten Scores (MCS) zu Woche 12, 24, 52 und 76 gegenüber Baseline • Mittlere Veränderung des EQ-5D Scores zu Woche 12, 24, 52 und 76 gegenüber Baseline • Mittlere Veränderung des FACIT (Fatigue) Fragebogens zu Woche 12, 24, 52 und 76 gegenüber Baseline
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl basiert auf dem primären Endpunkt SRI (SLE Responder Index). Bei einem Signifikanzniveau von 5% und einer Power von 90%, sind mindestens 270 auswertbare Patienten pro Gruppe nötig (810 gesamt). Dabei wird ein Ansprechen von 57% unter Belimumab und 43% unter Plazebo

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		angenommen (basierend auf Ergebnissen der Phase 2 Studie LBSL02). Um den Fehler 1. Art einzuhalten wurde für die Analyse des primären Endpunkts eine sequenzielle Test-Prozedur festgelegt. Dabei wird zunächst der Vergleich 10 mg/kg vs. Plazebo zum Niveau von 5% (zweiseitig) durchgeführt. Ist das Ergebnis signifikant, wird anschließend 1 mg/kg gegen Plazebo zu 5%-Niveau (zweiseitig) getestet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	zentralisiertes interaktives Voice-Response System (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1:1, stratifiziert nach dem SELENA-SLEDAI Score (6-9 oder ≥ 10), Proteinurielevel ($< 2\text{g}/24\text{Std}$ oder $\geq 2\text{g}/24\text{Std}$) jeweils zum Zeitpunkt des Screenings und nach Ethnie
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	doppelblinde Durchführung; interaktives Voice-Response System (IVRS); Geheimhaltung war gewährleistet
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierung wurde zentral durchgeführt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	durchgehend doppelblinde Studiendurchführung
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Prüfsubstanzen (aktiv bzw. Plazebo) wurden in gleicher Weise iv verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	primärer Endpunkt: SLE Responder Index (SRI) zu Woche 52: Der Anteil der Patienten ein Ansprechen zu Woche 52 gemäß dem SRI aufweisen wird zwischen den jeweiligen aktiven Behandlungsgruppen und Plazebo mittels einem logistischem Regressionsmodell analysiert. Als unabhängige Variablen gehen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zusätzlich zur Behandlungsgruppe folgende Variablen in das Modell ein: Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level ($< 2\text{g}/24\text{Std}$ vs. $\geq 2\text{g}/24\text{Std}$) und Ethnie.</p> <p>Die Analyse wird in der mITT Population durchgeführt.</p> <p>Studienabbrecher oder Patienten, die unerlaubte Begleitmedikation (bzw. deren Dosierung) erhalten, werden als Nicht-Ansprecher bzgl. des primären Endpunkts gezählt. Fehlende Werte als Folge fehlender Besuche in Woche 52 werden folgendermaßen gewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liegen keine Daten innerhalb ± 28 Tage zu Woche 52 vor, wird der Patient als Nicht-Ansprecher gezählt • Liegt mind. ein Besuch innerhalb ± 28 Tage zu Woche 52 vor, werden die Angaben desjenigen Besuchs gezählt, die der Woche 52 am nächsten sind • Liegen zwei Besuche mit gleichem Abstand zu Woche 52 innerhalb ± 28 Tage zu Woche 52 vor, werden die Angaben desjenigen Besuchs gezählt, die vor Woche 52 erhoben wurden <p>Sind Daten innerhalb des erlaubten Zeitintervalls vorhanden, fehlen aber einzelne Komponenten des primären Endpunkts, wird der letzte verfügbare Wert der entsprechenden Einzelkomponente fortgeschrieben (LOCF)</p> <p>Um den Fehler 1. Art einzuhalten wurde für die Analyse des primären Endpunkts eine sequenzielle Test-Prozedur festgelegt. Dabei wird zunächst der Vergleich 10 mg/kg vs. Plazebo zum Niveau von 5% (zweiseitig) durchgeführt. Ist das Ergebnis signifikant, wird anschließend 1 mg/kg gegen Plazebo zu 5%-Niveau (zweiseitig) getestet.</p> <p>bedeutende sekundäre Endpunkte: SLE Responder Index (SRI) zu Woche 76: analog zu Woche 52 (s. primärer Endpunkt)</p> <p>Anteil Patienten mit mind. 4 Punkte Reduktion des SELENA-SLEDAI Scores gegenüber Baseline: logistische Regressionsanalyse, adjustiert für dieselben Variablen wie Modell für primären Endpunkt</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Mittlere/prozentuale Veränderung des PGA zu Woche 24 gegenüber Baseline: Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline PGA Score, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level ($< 2\text{g}/24\text{Std}$ vs. $\geq 2\text{g}/24\text{Std}$) und Ethnie. LOCF im Falle von fehlenden PGA Werten in Woche 24.</p> <p>Mittlere Veränderung des SF-36 Physikalischen Komponenten Scores (PCS) zu Woche 24 gegenüber Baseline: Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline PCS Score, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level ($< 2\text{g}/24\text{Std}$ vs. $\geq 2\text{g}/24\text{Std}$) und Ethnie. LOCF im Falle von fehlenden PCS Werten in Woche 24.</p> <p>Prednison Reduktion Woche 40 - 52: Nur für Patienten mit einer Baseline Prednison Dosis von $> 7,5\text{ mg}/\text{Tag}$; Reduktion, wenn mittlere Dosis um mind. 25% seit Baseline auf $\leq 7,5\text{mg}/\text{Tag}$ verringert. Logistisches Regressionsmodell adjustiert für Baseline Prednison Dosis, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level ($< 2\text{g}/24\text{Std}$ vs. $\geq 2\text{g}/24\text{Std}$) und Ethnie. Die mittlere Prednison Dosis wird berechnet als die gesamte Prednison Dosis während Woche 40 - 52 dividiert durch die Anzahl der Tage zwischen Woche 40 und Woche 52. Studienabbrecher oder Patienten, die unerlaubte Begleitmedikation (bzw. deren Dosierung) erhalten, werden als Nicht-Ansprecher gezählt.</p> <p>Methodik weiterer patientenrelevanter sekundären Endpunkte:</p> <p>SLE Responder Index (SRI) zu Woche 12 und 24: s. Methodik primärer Endpunkt zu Woche 52</p> <p>Anteil Patienten mit mind. 4 Punkte Reduktion des SELENA-SLEDAI Sores zu Woche 12, 24 und 76 gegenüber Baseline: Methodik s. oben PGA zu Woche 52</p> <p>Mittlere/prozentuale Veränderung des PGA zu Woche 12, 52 und 76 gegenüber</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Baseline: Methodik s. oben PGA zu Woche 24</p> <p>Anteil Patienten ohne PGA-Verschlechterung (Erhöhung um $\geq 0,3$ Punkte gegenüber Baseline) zu Woche 12, 24, 52 und 76: Logistisches Regressionsmodell adjustiert für Baseline PGA Score, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level ($< 2\text{g}/24\text{Std}$ vs. $\geq 2\text{g}/24\text{Std}$) und Ethnie.</p> <p>Anteil Patienten ohne neue A- oder keine 2 neuen B-Bewertungen für Organbeteiligungen nach BILAG zu Woche 12, 24, 52 und 76: Logistisches Regressionsmodell adjustiert für Baseline BILAG Organbeteiligung, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level ($< 2\text{g}/24\text{Std}$ vs. $\geq 2\text{g}/24\text{Std}$) und Ethnie.</p> <p>Zeit bis zum ersten Schub gemäß dem modifizierten SELENA-SLEDAI Flare (Schub) Index (SFI) bis Woche 52: Cox PH Modell, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level ($< 2\text{g}/24\text{Std}$ vs. $\geq 2\text{g}/24\text{Std}$) und Ethnie.</p> <p>Anzahl der SFI-Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen: Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level ($< 2\text{g}/24\text{Std}$ vs. $\geq 2\text{g}/24\text{Std}$) und Ethnie.</p> <p>Zeit bis zum ersten BILAG-Schub Woche 52: Cox PH Modell, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline BILAG-Organbeteiligung, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level ($< 2\text{g}/24\text{Std}$ vs. $\geq 2\text{g}/24\text{Std}$) und Ethnie.</p> <p>Anzahl der BILAG-Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen:</p>

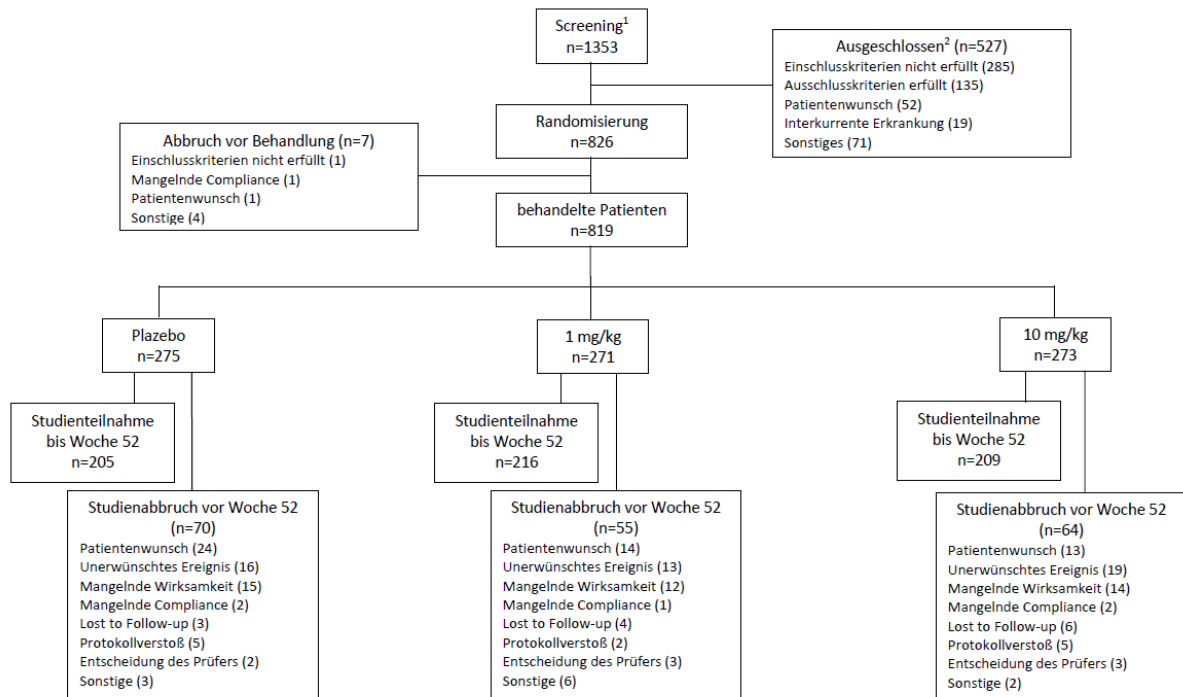
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline BILAG-Organbeteiligung, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level (< 2g/24Std vs. $\geq 2g/24Std$) und Ethnie.</p> <p>Anteil Patienten mit Prednisolon-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag zu Woche 52 und 76:</p> <p>Nur für Patienten mit einer Baseline Prednison Dosis von > 7,5 mg/Tag; Logistisches Regressionsmodell adjustiert für Baseline Prednison Dosis, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level (< 2g/24Std vs. $\geq 2g/24Std$) und Ethnie.</p> <p>Anteil Patienten mit Prednisolon-Erhöhung auf > 7,5 mg/Tag zu Woche 52 und 76:</p> <p>Nur für Patienten mit einer Baseline Prednison Dosis von $\leq 7,5$ mg/Tag; Logistisches Regressionsmodell adjustiert für Baseline Prednison Dosis, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level (< 2g/24Std vs. $\geq 2g/24Std$) und Ethnie.</p> <p>Mittlere Veränderung des SF-36 Physikalischen Komponenten Scores (PCS, Körperliche Gesundheit) zu Woche 12, 52 und 76 gegenüber Baseline:</p> <p>Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: Baseline PCS Score, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level (< 2g/24Std vs. $\geq 2g/24Std$) und Ethnie. LOCF im Falle von fehlenden PCS Werten.</p> <p>Mittlere Veränderung der SF-36 Subskalen und des Psychischen Komponenten Scores (MCS) zu Woche 12, 24, 52 und 76 gegenüber Baseline:</p> <p>Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: jeweiliger Baseline SF-36-Wert, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level (< 2g/24Std vs. $\geq 2g/24Std$) und Ethnie. LOCF im Falle von fehlenden Werten der einzelnen Subskalen/MCS.</p> <p>Mittlere Veränderung des EQ-5D Scores zu Woche 12, 24, 52 und 76 gegenüber</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Baseline: Kovarianzanalyse, adjustiert für die jeweiligen EQ-5D-Werte zu Baseline. Kein Ersetzen von fehlenden Werten.</p> <p>Mittlere Veränderung des FACIT (Fatigue) Fragebogens zu Woche 12, 24, 52 und 76 gegenüber Baseline Kovarianzanalyse, adjustiert für folgende abhängige Variablen: jeweiliger Baseline FACIT-Wert, Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10), Baseline Proteinuria Level ($< 2\text{g}/24\text{Std}$ vs. $\geq 2\text{g}/24\text{Std}$) und Ethnie. LOCF im Falle von fehlenden FACIT-Werten.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>a priori definierte Subgruppen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Baseline SELENA-SLEDAI Score (6-9 vs. ≥ 10) 2) Ethnie 3) Baseline Anti-dsDNA (≥ 30 IU/ml vs. > 30 IU/ml) 4) mittlere Steroid Dosis bei Baseline ($\leq 7.5\text{mg}/\text{Tag}$ vs. > 7.5 mg/Tag) 5) Baseline Proteinuria Level ($< 2\text{g}/24\text{Std}$ vs. $\geq 2\text{g}/24\text{Std}$) 6) Baseline C3 Level (normal/hoch vs. niedrig) 7) Baseline C4 Level (normal/hoch vs. niedrig) 8) Region (Nordamerika vs. Zentral-/Südamerika vs. Europa) <p>Als Schnittmenge der oben genannten Subgruppen 3) und 6) bzw. 7) werden Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (hohe Anti-dsDNA und niedrige C3 oder C4 Level) als eigene Subgruppe ausgewertet.</p> <p>Zusätzlich wurde post hoc eine weitere Subgruppe definiert und ausgewertet, die für das Dossier zur Nutzenbewertung dargestellt wird:</p> <p style="padding-left: 40px;">Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (definiert wie oben), deren Begleitmedikation sich ausschließlich aus Substanzen zusammensetzt, die in Deutschland für die SLE-Therapie zugelassen sind.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																
-	Resultate																	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)																	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>s. Flussdiagramm im Anschluss an Tabelle</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PL</th> <th>Bel. 1mg/kg</th> <th>Bel. 10mg/kg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>randomisiert</td> <td>277</td> <td>275</td> <td>274</td> </tr> <tr> <td>behandelt</td> <td>275</td> <td>271</td> <td>273</td> </tr> <tr> <td>analysiert (primäres Zielkriterium)*</td> <td>275</td> <td>271</td> <td>273</td> </tr> </tbody> </table> <p>PL: Plazebo; Bel: Belimumab * LOCF</p>		PL	Bel. 1mg/kg	Bel. 10mg/kg	randomisiert	277	275	274	behandelt	275	271	273	analysiert (primäres Zielkriterium)*	275	271	273
	PL	Bel. 1mg/kg	Bel. 10mg/kg															
randomisiert	277	275	274															
behandelt	275	271	273															
analysiert (primäres Zielkriterium)*	275	271	273															
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	s. Flussdiagramm im Anschluss an Tabelle																
14	Aufnahme / Rekrutierung																	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: 08. Februar 2007 (erster Patient randomisiert) bis 22 September 2009 (Abschluss der 8-wöchigen Follow-Up Phase letzter Patient)																
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie wurde planmäßig zu Ende geführt.																
a: nach CONSORT 2010.																		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Tabelle 4-100 (Anhang 4-F): Flowchart der Phase III-Studie HGS1006-C1056 (NCT00410384)



¹ Einige Patienten wurden aufgrund wiederholtem Screenings mehrfach gezählt

² Mehrfachnennungen möglich

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten für „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: HGS1006-C1057

Tabelle 4-101 (Anhang 4-G): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
(⁵⁵ Navarra et al. 2011; ⁶⁰ GSK/HGS data on file 2010)	A

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern**Patient**

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienmedikation wird vom (nicht verblindeten) Studienapotheker hergestellt. Die Belimumab und Placebo-Medikation ist danach ununterscheidbar und alle anderen Studienteilnehmer (sowohl die Patienten als auch jedwedes sonstige Studienpersonal einschließlich des Prüfarztes) sind vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikation verblindet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienmedikation wird vom nicht verblindeten Studienapotheker hergestellt. Die Belimumab und Placebo-Medikation ist danach ununterscheidbar und alle anderen Studienteilnehmer (sowohl die Patienten als auch jedwedes sonstige Studienpersonal einschließlich des Prüfarztes) sind vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikation verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*

- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.
Zulässige Gründe sind:*
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkte:

- SRI (SLE Responder Index)
- SRI-Einzelkomponenten:
 - SELENA-SLEDAI (Abnahme ≥ 4)
 - BILAG (keine neuen 1A/2B)
 - PGA (keine Zunahme $> 0,3$)
- SRI im Zeitverlauf
- Schübe (SLE Flare Index, SFI)
 - SFI: Zeit bis zum ersten Schub
 - SFI: Zeit bis zum ersten schweren Schub
 - SFI: Schübe pro Patientenjahr
 - SFI: schwere Schübe pro Patientenjahr
- Schübe (BILAG)
 - BILAG: Zeit bis zum ersten Schub (1A/2B)
 - BILAG: Schübe pro Patientenjahr
- Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)
- PGA im Zeitverlauf (mittlere absolute Abnahme)
- BILAG im Zeitverlauf [% Pat. ohne 1A/2B]
- Prednisolon Dosisveränderungen
 - Reduktion um $\geq 25\%$ auf $\leq 7,5$ mg/Tag (Wo 40-52)
 - Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag
 - Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag
- Lebensqualität
 - SF-36: Körperliche Gesundheit (PCS)
 - SF-36: Psychische Gesundheit (MCS)
 - SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit
 - SF-36: Körperliche Rollenfunktion

- SF-36: Körperliche Schmerzen
- SF-36: Allgemeine Gesundheit
- SF-36: Vitalität
- SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit
- SF-36: Emotionale Rollenfunktion
- SF-36: Psychisches Wohlbefinden
- EQ-5D: Summenscore
- EQ-5D: Beweglichkeit/Mobilität
- EQ-5D: Für sich selbst sorgen
- EQ-5D: Allgemeine Tätigkeiten
- EQ-5D: Schmerzen/Körperliche Beschwerden
- EQ-5D: Angst/Niedergeschlagenheit
- EQ-5D: visuelle Analogskala
- Fatigue (FACIT)
- Sicherheit/Verträglichkeit
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten
 - Todesfälle
 - Infektionen
 - Schwerwiegende Infektionen

Es werden für die Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene alle genannten Endpunkte zusammengefasst, da diese bezüglich des Verzerrungspotentials als vollkommen gleich einzustufen sind.

Dies ist gerechtfertigt, da

- alle Endpunkte vollständig verblindet erhoben wurden,
- das ITT-Prinzip gleichermaßen adäquat umgesetzt wurde, da alle auf dem gleichen Auswertungskollektiv beruhen (hier: Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT- oder dem safety-Kollektiv angehören). Diese Kollektive sind in der Studie exakt identisch, weshalb alle hier zusammengefassten Endpunkte einheitlich bewertet werden können,
- einheitlich keine ergebnisabhängige Berichterstattung der Endpunkte vorliegen kann und
- für keinen der Endpunkte jeweils irgendein weiteres endpunktspezifisches Kriterium erfüllt sein kann, das für einzelne Endpunkte eine von den anderen Endpunkten dieser Zusammenfassung abweichende Einschätzung des Verzerrungspotential notwendig erscheinen ließe.

Da es sich bei der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um eine Subpopulation der Studienpopulation (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential in dieser Population auf Endpunktebene identisch bewertet wie auf Endpunktebene für die Studie insgesamt (siehe

Anhang 4-G1). Dies ist dadurch begründet, da es sich um eine im Zulassungsverfahren definierte, medizinisch exakt beschriebene Subpopulation der Studienpatienten handelt, für die basierend auf diesem Auswahlprinzip kein anderes Verzerrungspotential angenommen werden kann als für die Studie insgesamt (keine differentielle Selektion zwischen den Behandlungsgruppen).

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studienmedikation wird vom nicht verblindeten Studienapotheker hergestellt.

Die Belimumab und Placebo-Medikation ist danach ununterscheidbar und alle anderen Studienteilnehmer (sowohl die Patienten als auch jedwedes sonstige Studienpersonal einschließlich des Prüfarztes) sind vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikation verblindet. Alle Endpunkte wurden deshalb vollständig verblindet vom jeweiligen Erheber erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die

Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: HGS1006-C1056

Tabelle 4-102 (Anhang 4-G): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
(⁶¹ GSK/HGS data on file 2010; ⁵⁶ Furie et al. 2011)	A

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern**Patient**

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienmedikation wird vom (nicht verblindeten) Studienapotheker hergestellt. Die Belimumab und Placebo-Medikation ist danach ununterscheidbar und alle anderen Studienteilnehmer (sowohl die Patienten als auch jedwedes sonstige Studienpersonal einschließlich des Prüfarztes) sind vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikation verblindet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienmedikation wird vom nicht verblindeten Studienapotheker hergestellt. Die Belimumab und Placebo-Medikation ist danach ununterscheidbar und alle anderen Studienteilnehmer (sowohl die Patienten als auch jedwedes sonstige Studienpersonal einschließlich des Prüfarztes) sind vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikation verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*

- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkte:

- SRI (SLE Responder Index)
- SRI-Einzelkomponenten:
 - SELENA-SLEDAI (Abnahme ≥ 4)
 - BILAG (keine neuen 1A/2B)
 - PGA (keine Zunahme $> 0,3$)
- SRI im Zeitverlauf
- Schübe (SLE Flare Index, SFI)
 - SFI: Zeit bis zum ersten Schub
 - SFI: Zeit bis zum ersten schweren Schub
 - SFI: Schübe pro Patientenjahr
 - SFI: schwere Schübe pro Patientenjahr
- Schübe (BILAG)
 - BILAG: Zeit bis zum ersten Schub (1A/2B)
 - BILAG: Schübe pro Patientenjahr
- Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)
- PGA im Zeitverlauf (mittlere absolute Abnahme)
- BILAG im Zeitverlauf [% Pat. ohne 1A/2B]
- Prednisolon Dosisveränderungen
 - Reduktion um $\geq 25\%$ auf $\leq 7,5$ mg/Tag (Wo 40-52)
 - Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag
 - Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag
- Lebensqualität
 - SF-36: Körperliche Gesundheit (PCS)
 - SF-36: Psychische Gesundheit (MCS)
 - SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit
 - SF-36: Körperliche Rollenfunktion

- SF-36: Körperliche Schmerzen
- SF-36: Allgemeine Gesundheit
- SF-36: Vitalität
- SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit
- SF-36: Emotionale Rollenfunktion
- SF-36: Psychisches Wohlbefinden
- EQ-5D: Summenscore
- EQ-5D: Beweglichkeit/Mobilität
- EQ-5D: Für sich selbst sorgen
- EQ-5D: Allgemeine Tätigkeiten
- EQ-5D: Schmerzen/Körperliche Beschwerden
- EQ-5D: Angst/Niedergeschlagenheit
- EQ-5D: visuelle Analogskala
- Fatigue (FACIT)
- Sicherheit/Verträglichkeit
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten
 - Todesfälle
 - Infektionen
 - Schwerwiegende Infektionen

Es werden für die Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene alle genannten Endpunkte zusammengefasst, da diese bezüglich des Verzerrungspotentials als vollkommen gleich einzustufen sind.

Dies ist gerechtfertigt, da

- alle Endpunkte vollständig verblindet erhoben wurden,
- das ITT-Prinzip gleichermaßen adäquat umgesetzt wurde, da alle auf dem gleichen Auswertungskollektiv beruhen (hier: Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT- oder dem safety-Kollektiv angehören). Diese Kollektive sind in der Studie exakt identisch, weshalb alle hier zusammengefassten Endpunkte einheitlich bewertet werden können,
- einheitlich keine ergebnisabhängige Berichterstattung der Endpunkte vorliegen kann und
- für keinen der Endpunkte jeweils irgendein weiteres endpunktspezifisches Kriterium erfüllt sein kann, das für einzelne Endpunkte eine von den anderen Endpunkten dieser Zusammenfassung abweichende Einschätzung des Verzerrungspotential notwendig erscheinen ließe.

Da es sich bei der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um eine Subpopulation der Studienpopulation (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential in dieser Population auf Endpunktebene identisch bewertet wie auf Endpunktebene für die Studie insgesamt (siehe

Anhang 4-G1). Dies ist dadurch begründet, da es sich um eine im Zulassungsverfahren definierte, medizinisch exakt beschriebene Subpopulation der Studienpatienten handelt, für die basierend auf diesem Auswahlprinzip kein anderes Verzerrungspotential angenommen werden kann als für die Studie insgesamt (keine differentielle Selektion zwischen den Behandlungsgruppen).

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studienmedikation wird vom nicht verblindeten Studienapotheker hergestellt.

Die Belimumab und Placebo-Medikation ist danach ununterscheidbar und alle anderen Studienteilnehmer (sowohl die Patienten als auch jedwedes sonstige Studienpersonal einschließlich des Prüfarztes) sind vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikation verblindet. Alle Endpunkte wurden deshalb vollständig verblindet vom jeweiligen Erheber erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die

Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G1: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten für die Gesamtstudienpopulationen

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: HGS1006-C1057

Tabelle 4-103 (Anhang 4-G1): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
(⁵⁵ Navarra et al. 2011; ⁶⁰ GSK/HGS data on file 2010)	A

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern**Patient**

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienmedikation wird vom (nicht verblindeten) Studienapotheker hergestellt. Die Belimumab und Placebo-Medikation ist danach ununterscheidbar und alle anderen Studienteilnehmer (sowohl die Patienten als auch jedwedes sonstige Studienpersonal einschließlich des Prüfarztes) sind vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikation verblindet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienmedikation wird vom nicht verblindeten Studienapotheker hergestellt. Die Belimumab und Placebo-Medikation ist danach ununterscheidbar und alle anderen Studienteilnehmer (sowohl die Patienten als auch jedwedes sonstige Studienpersonal einschließlich des Prüfarztes) sind vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikation verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*

- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkte:

- SRI (SLE Responder Index)
- SRI-Einzelkomponenten:
 - SELENA-SLEDAI (Abnahme ≥ 4)
 - BILAG (keine neuen 1A/2B)
 - PGA (keine Zunahme $> 0,3$)
- SRI im Zeitverlauf
- Schübe (SLE Flare Index, SFI)
 - SFI: Zeit bis zum ersten Schub
 - SFI: Zeit bis zum ersten schweren Schub
 - SFI: Schübe pro Patientenjahr
 - SFI: schwere Schübe pro Patientenjahr
- Schübe (BILAG)
 - BILAG: Zeit bis zum ersten Schub (1A/2B)
 - BILAG: Schübe pro Patientenjahr
- Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)
- PGA im Zeitverlauf (mittlere absolute Abnahme)
- BILAG im Zeitverlauf [% Pat. ohne 1A/2B]
- Prednisolon Dosisveränderungen
 - Reduktion um $\geq 25\%$ auf $\leq 7,5$ mg/Tag (Wo 40-52)
 - Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag
 - Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag
- Lebensqualität
 - SF-36: Körperliche Gesundheit (PCS)
 - SF-36: Psychische Gesundheit (MCS)
 - SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit
 - SF-36: Körperliche Rollenfunktion

- SF-36: Körperliche Schmerzen
- SF-36: Allgemeine Gesundheit
- SF-36: Vitalität
- SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit
- SF-36: Emotionale Rollenfunktion
- SF-36: Psychisches Wohlbefinden
- EQ-5D: Summenscore
- EQ-5D: Beweglichkeit/Mobilität
- EQ-5D: Für sich selbst sorgen
- EQ-5D: Allgemeine Tätigkeiten
- EQ-5D: Schmerzen/Körperliche Beschwerden
- EQ-5D: Angst/Niedergeschlagenheit
- EQ-5D: visuelle Analogskala
- Fatigue (FACIT)
- Sicherheit/Verträglichkeit
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten
 - Todesfälle
 - Infektionen
 - Schwerwiegende Infektionen

Es werden für die Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene alle genannten Endpunkte zusammengefasst, da diese bezüglich des Verzerrungspotentials als vollkommen gleich einzustufen sind.

Dies ist gerechtfertigt, da

- alle Endpunkte vollständig verblindet erhoben wurden,
- das ITT-Prinzip gleichermaßen adäquat umgesetzt wurde, da alle auf dem gleichen Auswertungskollektiv beruhen (hier: dem mITT- oder dem safety-Kollektiv). Diese Kollektive sind in der Studie exakt identisch, weshalb alle hier zusammengefassten Endpunkte einheitlich bewertet werden können,
- einheitlich keine ergebnisabhängige Berichterstattung der Endpunkte vorliegen kann und
- für keinen der Endpunkte jeweils irgendein weiteres endpunktspezifisches Kriterium erfüllt sein kann, das für einzelne Endpunkte eine von den anderen Endpunkten dieser Zusammenfassung abweichende Einschätzung des Verzerrungspotential notwendig erscheinen ließe.

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studienmedikation wird vom nicht verblindeten Studienapotheker hergestellt.

Die Belimumab und Placebo-Medikation ist danach ununterscheidbar und alle anderen Studienteilnehmer (sowohl die Patienten als auch jedwedes sonstige Studienpersonal einschließlich des Prüfarztes) sind vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikation verblindet. Alle Endpunkte wurden deshalb vollständig verblindet vom jeweiligen Erheber erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: HGS1006-C1056

Tabelle 4-104 (Anhang 4-G1): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
(⁶¹ GSK/HGS data on file 2010; ⁵⁶ Furie et al. 2011)	A

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern**Patient**

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienmedikation wird vom (nicht verblindeten) Studienapotheker hergestellt. Die Belimumab und Placebo-Medikation ist danach ununterscheidbar und alle anderen Studienteilnehmer (sowohl die Patienten als auch jedwedes sonstige Studienpersonal einschließlich des Prüfarztes) sind vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikation verblindet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienmedikation wird vom nicht verblindeten Studienapotheker hergestellt. Die Belimumab und Placebo-Medikation ist danach ununterscheidbar und alle anderen Studienteilnehmer (sowohl die Patienten als auch jedwedes sonstige Studienpersonal einschließlich des Prüfarztes) sind vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikation verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*

- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkte:

- SRI (SLE Responder Index)
- SRI-Einzelkomponenten:
 - SELENA-SLEDAI (Abnahme ≥ 4)
 - BILAG (keine neuen 1A/2B)
 - PGA (keine Zunahme $> 0,3$)
- SRI im Zeitverlauf
- Schübe (SLE Flare Index, SFI)
 - SFI: Zeit bis zum ersten Schub
 - SFI: Zeit bis zum ersten schweren Schub
 - SFI: Schübe pro Patientenjahr
 - SFI: schwere Schübe pro Patientenjahr
- Schübe (BILAG)
 - BILAG: Zeit bis zum ersten Schub (1A/2B)
 - BILAG: Schübe pro Patientenjahr
- Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)
- PGA im Zeitverlauf (mittlere absolute Abnahme)
- BILAG im Zeitverlauf [% Pat. ohne 1A/2B]
- Prednisolon Dosisveränderungen
 - Reduktion um $\geq 25\%$ auf $\leq 7,5$ mg/Tag (Wo 40-52)
 - Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag
 - Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag
- Lebensqualität
 - SF-36: Körperliche Gesundheit (PCS)
 - SF-36: Psychische Gesundheit (MCS)
 - SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit
 - SF-36: Körperliche Rollenfunktion

- SF-36: Körperliche Schmerzen
- SF-36: Allgemeine Gesundheit
- SF-36: Vitalität
- SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit
- SF-36: Emotionale Rollenfunktion
- SF-36: Psychisches Wohlbefinden
- EQ-5D: Summenscore
- EQ-5D: Beweglichkeit/Mobilität
- EQ-5D: Für sich selbst sorgen
- EQ-5D: Allgemeine Tätigkeiten
- EQ-5D: Schmerzen/Körperliche Beschwerden
- EQ-5D: Angst/Niedergeschlagenheit
- EQ-5D: visuelle Analogskala
- Fatigue (FACIT)
- Sicherheit/Verträglichkeit
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten
 - Todesfälle
 - Infektionen
 - Schwerwiegende Infektionen

Es werden für die Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene alle genannten Endpunkte zusammengefasst, da diese bezüglich des Verzerrungspotentials als vollkommen gleich einzustufen sind.

Dies ist gerechtfertigt, da

- alle Endpunkte vollständig verblindet erhoben wurden,
- das ITT-Prinzip gleichermaßen adäquat umgesetzt wurde, da alle auf dem gleichen Auswertungskollektiv beruhen (hier: dem mITT- oder dem safety-Kollektiv). Diese Kollektive sind in der Studie exakt identisch, weshalb alle hier zusammengefassten Endpunkte einheitlich bewertet werden können,
- einheitlich keine ergebnisabhängige Berichterstattung der Endpunkte vorliegen kann und
- für keinen der Endpunkte jeweils irgendein weiteres endpunktspezifisches Kriterium erfüllt sein kann, das für einzelne Endpunkte eine von den anderen Endpunkten dieser Zusammenfassung abweichende Einschätzung des Verzerrungspotential notwendig erscheinen ließe.

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studienmedikation wird vom nicht verblindeten Studienapotheker hergestellt.

Die Belimumab und Placebo-Medikation ist danach ununterscheidbar und alle anderen Studienteilnehmer (sowohl die Patienten als auch jedwedes sonstige Studienpersonal einschließlich des Prüfarztes) sind vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikation verblindet. Alle Endpunkte wurden deshalb vollständig verblindet vom jeweiligen Erheber erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und

Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G2: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten für die „Sensitivitäts-Subpopulation mit Zusatznutzen: aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: HGS1006-C1057

Tabelle 4-105 (Anhang 4-G2): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
(⁵⁵ Navarra et al. 2011; ⁶⁰ GSK/HGS data on file 2010)	A

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern**Patient**

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienmedikation wird vom (nicht verblindeten) Studienapotheker hergestellt. Die Belimumab und Placebo-Medikation ist danach ununterscheidbar und alle anderen Studienteilnehmer (sowohl die Patienten als auch jedwedes sonstige Studienpersonal einschließlich des Prüfarztes) sind vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikation verblindet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienmedikation wird vom nicht verblindeten Studienapotheker hergestellt. Die Belimumab und Placebo-Medikation ist danach ununterscheidbar und alle anderen Studienteilnehmer (sowohl die Patienten als auch jedwedes sonstige Studienpersonal einschließlich des Prüfarztes) sind vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikation verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*

- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkte:

- SRI (SLE Responder Index)
- SRI-Einzelkomponenten:
 - SELENA-SLEDAI (Abnahme ≥ 4)
 - BILAG (keine neuen 1A/2B)
 - PGA (keine Zunahme $> 0,3$)
- SRI im Zeitverlauf
- Schübe (SLE Flare Index, SFI)
 - SFI: Zeit bis zum ersten Schub
 - SFI: Zeit bis zum ersten schweren Schub
 - SFI: Schübe pro Patientenjahr
 - SFI: schwere Schübe pro Patientenjahr
- Schübe (BILAG)
 - BILAG: Zeit bis zum ersten Schub (1A/2B)
 - BILAG: Schübe pro Patientenjahr
- Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)
- PGA im Zeitverlauf (mittlere absolute Abnahme)
- BILAG im Zeitverlauf [% Pat. ohne 1A/2B]
- Prednisolon Dosisveränderungen
 - Reduktion um $\geq 25\%$ auf $\leq 7,5$ mg/Tag (Wo 40-52)
 - Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag
 - Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag
- Lebensqualität
 - SF-36: Körperliche Gesundheit (PCS)
 - SF-36: Psychische Gesundheit (MCS)
 - SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit
 - SF-36: Körperliche Rollenfunktion

- SF-36: Körperliche Schmerzen
- SF-36: Allgemeine Gesundheit
- SF-36: Vitalität
- SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit
- SF-36: Emotionale Rollenfunktion
- SF-36: Psychisches Wohlbefinden
- EQ-5D: Summenscore
- EQ-5D: Beweglichkeit/Mobilität
- EQ-5D: Für sich selbst sorgen
- EQ-5D: Allgemeine Tätigkeiten
- EQ-5D: Schmerzen/Körperliche Beschwerden
- EQ-5D: Angst/Niedergeschlagenheit
- EQ-5D: visuelle Analogskala
- Fatigue (FACIT)
- Sicherheit/Verträglichkeit
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten
 - Todesfälle
 - Infektionen
 - Schwerwiegende Infektionen

Es werden für die Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene alle genannten Endpunkte zusammengefasst, da diese bezüglich des Verzerrungspotentials als vollkommen gleich einzustufen sind.

Dies ist gerechtfertigt, da

- alle Endpunkte vollständig verblindet erhoben wurden,
- das ITT-Prinzip gleichermaßen adäquat umgesetzt wurde, da alle auf dem gleichen Auswertungskollektiv beruhen (hier: Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT- oder dem safety-Kollektiv angehören). Diese Kollektive sind in der Studie exakt identisch, weshalb alle hier zusammengefassten Endpunkte einheitlich bewertet werden können,
- einheitlich keine ergebnisabhängige Berichterstattung der Endpunkte vorliegen kann und
- für keinen der Endpunkte jeweils irgendein weiteres endpunktspezifisches Kriterium erfüllt sein kann, das für einzelne Endpunkte eine von den anderen Endpunkten dieser Zusammenfassung abweichende Einschätzung des Verzerrungspotential notwendig erscheinen ließe.

Da es sich bei der „Population: aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ um eine Subpopulation der Studienpopulation (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential in dieser Population

auf Endpunktebene identisch bewertet wie auf Endpunktebene für die Studie insgesamt (siehe Anhang 4-G1). Dies ist dadurch begründet, da es sich um eine im Zulassungsverfahren definierte, medizinisch exakt beschriebene Subpopulation der Studienpatienten handelt, für die basierend auf diesem Auswahlprinzip kein anderes Verzerrungspotential angenommen werden kann als für die Studie insgesamt (keine differentielle Selektion zwischen den Behandlungsgruppen).

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Die Studienmedikation wird vom nicht verblindeten Studienapotheker hergestellt. Die Belimumab und Placebo-Medikation ist danach ununterscheidbar und alle anderen Studienteilnehmer (sowohl die Patienten als auch jedwedes sonstige Studienpersonal einschließlich des Prüfarztes) sind vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikation verblindet. Alle Endpunkte wurden deshalb vollständig verblindet vom jeweiligen Erheber erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“-)Analyse werden alle randomisierten Patienten

entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Studie: HGS1006-C1056

Tabelle 4-106 (Anhang 4-G2): Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
(⁶¹ GSK/HGS data on file 2010; ⁵⁶ Furie et al. 2011)	A

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern**Patient**

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienmedikation wird vom (nicht verblindeten) Studienapotheker hergestellt. Die Belimumab und Placebo-Medikation ist danach ununterscheidbar und alle anderen Studienteilnehmer (sowohl die Patienten als auch jedwedes sonstige Studienpersonal einschließlich des Prüfarztes) sind vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikation verblindet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienmedikation wird vom nicht verblindeten Studienapotheker hergestellt. Die Belimumab und Placebo-Medikation ist danach ununterscheidbar und alle anderen Studienteilnehmer (sowohl die Patienten als auch jedwedes sonstige Studienpersonal einschließlich des Prüfarztes) sind vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikation verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*

- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.
Zulässige Gründe sind:*
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkte:

- SRI (SLE Responder Index)
- SRI-Einzelkomponenten:
 - SELENA-SLEDAI (Abnahme ≥ 4)
 - BILAG (keine neuen 1A/2B)
 - PGA (keine Zunahme $> 0,3$)
- SRI im Zeitverlauf
- Schübe (SLE Flare Index, SFI)
 - SFI: Zeit bis zum ersten Schub
 - SFI: Zeit bis zum ersten schweren Schub
 - SFI: Schübe pro Patientenjahr
 - SFI: schwere Schübe pro Patientenjahr
- Schübe (BILAG)
 - BILAG: Zeit bis zum ersten Schub (1A/2B)
 - BILAG: Schübe pro Patientenjahr
- Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)
- PGA im Zeitverlauf (mittlere absolute Abnahme)
- BILAG im Zeitverlauf [% Pat. ohne 1A/2B]
- Prednisolon Dosisveränderungen
 - Reduktion um $\geq 25\%$ auf $\leq 7,5$ mg/Tag (Wo 40-52)
 - Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag
 - Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag
- Lebensqualität
 - SF-36: Körperliche Gesundheit (PCS)
 - SF-36: Psychische Gesundheit (MCS)
 - SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit
 - SF-36: Körperliche Rollenfunktion

- SF-36: Körperliche Schmerzen
- SF-36: Allgemeine Gesundheit
- SF-36: Vitalität
- SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit
- SF-36: Emotionale Rollenfunktion
- SF-36: Psychisches Wohlbefinden
- EQ-5D: Summenscore
- EQ-5D: Beweglichkeit/Mobilität
- EQ-5D: Für sich selbst sorgen
- EQ-5D: Allgemeine Tätigkeiten
- EQ-5D: Schmerzen/Körperliche Beschwerden
- EQ-5D: Angst/Niedergeschlagenheit
- EQ-5D: visuelle Analogskala
- Fatigue (FACIT)
- Sicherheit/Verträglichkeit
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten
 - Todesfälle
 - Infektionen
 - Schwerwiegende Infektionen

Es werden für die Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene alle genannten Endpunkte zusammengefasst, da diese bezüglich des Verzerrungspotentials als vollkommen gleich einzustufen sind.

Dies ist gerechtfertigt, da

- alle Endpunkte vollständig verblindet erhoben wurden,
- das ITT-Prinzip gleichermaßen adäquat umgesetzt wurde, da alle auf dem gleichen Auswertungskollektiv beruhen (hier: Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT- oder dem safety-Kollektiv angehören). Diese Kollektive sind in der Studie exakt identisch, weshalb alle hier zusammengefassten Endpunkte einheitlich bewertet werden können,
- einheitlich keine ergebnisabhängige Berichterstattung der Endpunkte vorliegen kann und
- für keinen der Endpunkte jeweils irgendein weiteres endpunktspezifisches Kriterium erfüllt sein kann, das für einzelne Endpunkte eine von den anderen Endpunkten dieser Zusammenfassung abweichende Einschätzung des Verzerrungspotential notwendig erscheinen ließe.

Da es sich bei der „Population: aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ um eine Subpopulation der Studienpopulation (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential in dieser Population auf Endpunktebene identisch bewertet wie auf Endpunktebene für die Studie insgesamt (siehe

Anhang 4-G1). Dies ist dadurch begründet, da es sich um eine im Zulassungsverfahren definierte, medizinisch exakt beschriebene Subpopulation der Studienpatienten handelt, für die basierend auf diesem Auswahlprinzip kein anderes Verzerrungspotential angenommen werden kann als für die Studie insgesamt (keine differentielle Selektion zwischen den Behandlungsgruppen).

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studienmedikation wird vom nicht verblindeten Studienapotheker hergestellt.

Die Belimumab und Placebo-Medikation ist danach ununterscheidbar und alle anderen Studienteilnehmer (sowohl die Patienten als auch jedwedes sonstige Studienpersonal einschließlich des Prüfarztes) sind vollständig bezüglich der aktuellen Studienmedikation verblindet. Alle Endpunkte wurden deshalb vollständig verblindet vom jeweiligen Erheber erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die

Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-H: Darstellung der Studienergebnisse für die Phase III Studien HGS1006-C1056 und HGS1006-C1057 (mITT Population)

Erläuterung zu Inhalt und Strukturierung dieses Anhangs:

In diesem Anhang werden die Ergebnisse der in die Nutzenbewertung einbezogenen Studien auf Basis der Gesamtpopulation (mITT Population) beschrieben. Da sich die Darstellung der Ergebnisse im Hauptteil von Modul 4 auf die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“, d.h. auf eine Untergruppe der Gesamtpopulation der Phase III-Studien stützt, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation hier zusätzlich aufgeführt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die Ergebnisse hier im Anhang präsentiert, da die Struktur der Verfahrensordnung eine solche Darstellung im Hauptteil von Modul 4 nicht vorsieht.

Die Struktur und die Nummerierung der einzelnen Abschnitte dieses Anhangs erfolgt analog zu Abschnitt 4.3.1.3 (Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien).

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

H.4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-1 (Anhang 4-H): Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NCT00424476 (HGS1006- C1057) (BLISS-52) Phase III	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 J) mit SLE-Diagnose nach ACR-Kriterien, klinische Aktivität nach SELENA- SLEDAI ≥ 6 bei Screening und positive ANA bzw. anti-dsDNA- Antikörper zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten, davon mindestens einer während der Screening-Phase. Stabile Basistherapie seit ≥ 30 Tagen.	Belimumab i.v. 1 mg/kg KG (n=288) Belimumab i.v. 10 mg/kg KG (n=290) Plazebo (n=287)	52 Wochen	Europa, Lateinamerika, Pazifisch-asiatischer Raum (Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Kolumbien, Hong Kong, Indien, Südkorea, Peru, Philippinen, Rumänien, Russland, Taiwan) 5/2007 – 3/2010	SLE Responder Index (SRI)- Ansprechrate nach 52 Wochen; Einzelkomponenten des SRI (SELENA- SLEDAI, BILAG, PGA), Schübe (SELENA-SLEDAI, BILAG), Steroidverbrauch, Organbeteiligung, Lebensqualität (SF- 36, EQ-5D, Fatigue), sicherheitsrelevante Endpunkte (z.B. Infektionen)

Tabelle 4-107 (Anhang 4-H) (Fortsetzung): Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NCT00410384 (HGS1006- C1056) (BLISS-76) Phase III	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 J) mit SLE-Diagnose nach ACR-Kriterien, klinische Aktivität nach SELENA- SLEDAI ≥ 6 bei Screening und positive ANA bzw. anti-dsDNA- Antikörper zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten, davon mindestens einer während der Screening-Phase. Stabile Basistherapie seit ≥ 30 Tagen.	Belimumab i.v. 1 mg/kg KG (n=271) Belimumab i.v. 10 mg/kg KG (n=273) Plazebo (n=275)	76 Wochen	Europa, Nordamerika, Lateinamerika (USA, Österreich, Belgien, Kanada, Costa Rica, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Mexiko, Niederland, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Slowakei, Spanien, Schweden, Großbritannien) 2/2007 – 3/2010	SLE Responder Index (SRI)- Ansprechrate nach 52 Wochen; Einzelkomponenten des SRI (SELENA- SLEDAI, BILAG, PGA), Schübe (SELENA-SLEDAI, BILAG), Steroidverbrauch, Organbeteiligung, Lebensqualität (SF- 36, EQ-5D, Fatigue), sicherheitsrelevante Endpunkte (z.B. Infektionen)

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

Tabelle 4-2 (Anhang 4-H): Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Verabreichung
NCT00424 476 (HGS1006- C1057) (BLISS-52) Phase III	Belimumab i.v. 1 mg/kg KG (Zzgl. zur Basistherapie)	Belimumab i.v. 10 mg/kg KG (Zzgl. zur Basistherapie)	Plazebo (Zzgl. zur Basistherapie)	Infusion an Tag 0, 14, 28 und alle weiteren 28 Tage
NCT00410 384 (HGS1006- C1056) (BLISS-76) Phase III	Belimumab i.v. 1 mg/kg KG (Zzgl. zur Basistherapie)	Belimumab i.v. 10 mg/kg KG (Zzgl. zur Basistherapie)	Plazebo (Zzgl. zur Basistherapie)	Infusion an Tag 0, 14, 28 und alle weiteren 28 Tage

Tabelle 4-3 (Anhang 4-H): Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie und Krankheitslast zu Studienbeginn) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [mITT Population]

Demographie und Krankheitslast zu Studienbeginn				
	NCT00424476 (HGS1006-C1057)		NCT00410384 (HGS1006-C1056)	
Behandlungsgruppe	Plazebo*	Bel. 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Bel. 10 mg/kg KG*
Anzahl der Patienten in der Analyse (N)	287	290	275	273
Demographie				
Alter in Jahren [Mittelwert ± SD]	36,2±11,8	35,4±10,8	40,0±11,9	40,5±11,1
Frauen [N (%)]	270 (94,1)	280 (96,6)	252 (91,6)	259 (94,9)
Ethnie				
Kaukasisch [N (%)]	82 (28,6)	71 (24,5)	188 (68,4)	189 (69,2)
Asiatisch [N (%)]	105 (36,6)	116 (40,0)	11 (4,0)	11 (4,0)
Schwarz/Afrikanisch-Amerikanisch [N (%)]	11 (3,8)	11 (3,8)	39 (14,2)	39 (14,3)
aus Alaska/Amerikanisch Indianisch [N (%)]	89 (31,0)	92 (31,7)	36 (13,1)	34 (12,5)
Hawaiianisch [N (%)]	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Multiethnisch [N (%)]	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,7)	3 (1,1)
Hispanisch/Lateinamerikanisch [N (%)]	143 (49,8)	136 (46,9)	55 (20,0)	56 (20,5)
Krankheitslast				
Krankheitsdauer in Jahren [Mittelwert ± SD]	5,93 ± 6,17	5,03 ± 5,07	7,42 ± 6,72	7,20 ± 7,45
Krankheitsaktivität nach SELENA-SLEDAI Score [Mittelwert ± SD]	9,70 ± 3,62	9,97 ± 3,88	9,78 ± 3,97	9,51 ± 3,64
BILAG 1A oder 2B-Bewertungen [N (%)]	166 (57,8)	172 (59,3)	187 (68,0)	160 (58,6)
PGA Score [Mittelwert ± SD]	1,42 ± 0,48	1,41 ± 0,45	1,48 ± 0,47	1,40 ± 0,54
Anti-dsDNA positiv (≥30 IU/ml) [N (%)]	205 (71,4)	218 (75,2)	174 (63,3)	179 (65,6)
niedriger C3-Spiegel (<900mg/L) [N (%)]	132 (46,0)	147 (50,7)	116 (42,2)	115 (42,1)
niedriger C4-Spiegel (<16mg/dL) [N (%)]	160 (55,7)	180 (62,1)	143 (52,0)	147 (53,8)

Abkürzungen: Bel. = Belimumab; SD = Standardabweichung; IU = International Unit

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

Tabelle 4-4 (Anhang 4-H): Charakterisierung der Studienpopulationen (Einsatz von Basismedikation) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Behandlungsgruppen: Plazebo und die zugelassene Dosierung Belimumab 10 mg/kg KG; mITT Population]

Basismedikation zu Studienbeginn				
	NCT00424476 (HGS1006-C1057)		NCT00410384 (HGS1006-C1056)	
Behandlungsgruppe	Pbo*	Bel. 10 mg/kg KG*	Pbo*	Bel. 10 mg/kg KG*
Anzahl der Patienten in der Analyse (N)	287	290	275	273
Prednisolon				
Anteil Patienten mit Prednisolon [N (%)]	276 (96,2)	278 (95,9)	212 (77,1)	200 (73,3)
Anteil Patienten mit Prednisolon- Dosis >7,5 mg/Tag [N (%)]	192 (66,9)	204 (70,3)	126 (45,8)	120 (44,0)
Mittlere Prednisolon-Dosis [mg/Tag ± SD]	11,9 ± 7,9	13,2 ± 9,5	9,4 ± 8,9	8,4 ± 7,9
Antimalaria-Mittel [N (%)]	201 (70,0)	185 (63,8)	180 (65,5)	168 (61,5)
Immunsuppressiva				
Azathioprin [N (%)]	67 (23,3)	84 (29,0)	57 (20,7)	58 (21,2)
Cyclosporin [N (%)]	6 (2,1)	2 (0,7)	5 (1,8)	5 (1,8)
Cyclophosphamid [N (%)]	2 (0,7)	1 (0,3)	2 (0,7)	2 (0,7)
Leflunomid [N (%)]	2 (0,7)	3 (1,0)	3 (1,1)	1 (0,4)
Methotrexat [N (%)]	35 (12,2)	20 (6,9)	59 (21,5)	38 (13,9)
Mycophenolat [N (%)]	19 (6,6)	17 (5,9)	42 (15,3)	50 (18,3)

Tabelle 4-110 (Anhang 4-H) (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen (Einsatz von Basismedikation) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Behandlungsgruppen: Plazebo und die zugelassene Dosierung Belimumab 10 mg/kg KG; mITT Population]

Basismedikation zu Studienbeginn				
	NCT00424476 (HGS1006-C1057)		NCT00410384 (HGS1006-C1056)	
Behandlungsgruppe	Pbo*	Bel. 10 mg/kg KG*	Pbo*	Bel. 10 mg/kg KG*
Anzahl der Patienten in der Analyse (N)	287	290	275	273
NSAR [N (%)]	59 (20,6)	58 (20,0)	119 (43,3)	101 (37,0)
Antihypertensiva [N (%)]	61 (21,3)	72 (24,8)	69 (25,1)	71 (26,0)
HMG CoA-Reduktase Inhibitoren [N (%)]	16 (5,6)	16 (5,5)	30 (10,9)	28 (10,3)

Abkürzungen: Bel. = Belimumab; Pbo = Plazebo; SD = Standardabweichung

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

Zusammenfassende Beschreibung für „Charakterisierung der Studienpopulationen“:

Krankheitslast zu Studienbeginn

- Die Krankheitsaktivität nach SELENA-SLEDAI und BILAG sowie die Arzteinschätzung PGA waren zwischen den Studien und über die Behandlungsgruppen vergleichbar.
- Bezüglich der Anti-dsDNA Antikörper und des Komplementspiegels (C3 bzw. C4) war in der Studie HGS1006-C1057 der Anteil der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität etwas höher als in der Studie HGS1006-C1056.
- Die Krankheitsdauer lag zwischen 5 und 7,4 Jahren und war in der Studie HGS1006-C1057 etwas niedriger als in der Studie HGS1006-C1056.

Basismedikation zu Studienbeginn

- Der Anteil an Patienten, die zu Studienbeginn ein Kortikosteroid einnahmen war in der Studie HGS1006-C1057 mit 96% und einer mittleren Dosis von 11,9 mg/Tag (Plazebo) und 13,2 mg/Tag (Belimumab 10 mg/kg KG) höher als in der Studie HGS1006-C1056 (77% mit durchschnittlich 9,4 mg/Tag [Plazebo] bzw. 73% mit durchschnittlich 8,4 mg/Tag [Belimumab 10 mg/kg KG]).
- Der Anteil an Patienten, die zu Studienbeginn Mycophenolat einnahmen, lag in den einzelnen Behandlungsgruppen zwischen 6% und 18% und war in der Studie HGS1006-C1057 mit 6% (Belimumab 10 mg/kg KG) und 7% (Plazebo) niedriger als in der Studie HGS1006-C1056 (18% [Belimumab 10 mg/kg KG] und 15% [Plazebo]).

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

- In der Studie HGS1006-C1056 war der Anteil der Patienten mit Azathioprin als Basismedikation leicht erhöht gegenüber der Studie HGS1006-C1057. Der Anteil der Patienten mit Methotrexat als Basismedikation war hingegen in der Studie HGS1006-C1057 (insbesondere im Plazebo-Arm) etwas höher als in der Studie HGS1006-C1056.
- Alle anderen Basistherapeutika waren zwischen den Studien und über die Behandlungsgruppen vergleichbar.

H.4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Die Einschätzung des Verzerrungspotentials für jede Studie für die „Population: aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ wird mit einem Bewertungsbogen im *Anhang 4-G1* dokumentiert.

Tabelle 4-5 (Anhang 4-H): Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT Population)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien die Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

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

- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien die Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

H.4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-6 (Anhang 4-H): Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT Population)

ENDPUNKTE	STUDIE	
	NCT00424476 (HGS1006-C1057) (BLISS-52) Phase III	NCT00410384 (HGS1006-C1056) (BLISS-76) Phase III
SRI (SLE Responder Index)	ja	ja
SRI-Einzelkomponenten		
SELENA-SLEDAI (Abnahme ≥ 4)	ja	ja
BILAG (keine neuen 1A/2B)	ja	ja
PGA (keine Zunahme $> 0,3$)	ja	ja
SRI im Zeitverlauf	ja	ja
Schübe (SLE Flare Index, SFI)		
SFI: Zeit bis zum ersten Schub	ja	ja
SFI: Zeit bis zum ersten schweren Schub	ja	ja
SFI: Schübe pro Patientenjahr	ja	ja
SFI: schwere Schübe pro Patientenjahr	ja	ja
Schübe (BILAG)		
BILAG: Zeit bis zum ersten Schub (1A/2B)	ja	ja
BILAG: Schübe pro Patientenjahr	ja	ja
Organbeteiligung		
Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)	ja	ja
PGA im Zeitverlauf (mittlere absolute Abnahme)	ja	ja
BILAG im Zeitverlauf [% Pat. ohne 1A/2B]	ja	ja
Prednisolon Dosisveränderungen		
Reduktion um $\geq 25\%$ auf $\leq 7,5\text{mg/Tag}$ (Wo 40-52)	ja	ja

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

Reduktion auf \leq 7,5 mg/Tag	ja	ja
Erhöhung auf $>$ 7,5 mg/Tag	ja	ja
Lebensqualität		
SF-36: Körperliche Gesundheit (PCS)	ja	ja
SF-36: Psychische Gesundheit (MCS)	ja	ja
SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit	ja	ja
SF-36: Körperliche Rollenfunktion	ja	ja
SF-36: Körperliche Schmerzen	ja	ja
SF-36: Allgemeine Gesundheit	ja	ja
SF-36: Vitalität	ja	ja
SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit	ja	ja
SF-36: Emotionale Rollenfunktion	ja	ja
SF-36: Psychisches Wohlbefinden	ja	ja
EQ-5D: Summenscore	ja	ja
EQ-5D: Beweglichkeit/Mobilität	ja	ja
EQ-5D: Für sich selbst sorgen	ja	ja
EQ-5D: Allgemeine Tätigkeiten	ja	ja
EQ-5D: Schmerzen/Körperliche Beschwerden	ja	ja
EQ-5D: Angst/Niedergeschlagenheit	ja	ja
EQ-5D: visuelle Analogskala	ja	ja
Fatigue (FACIT)	ja	ja
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse	ja	ja
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten	ja	ja
Todesfälle	ja	ja
Infektionen	ja	ja
Schwerwiegende Infektionen	ja	ja

H.4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT (mITT-Population)

H.4.3.1.3.1.1 SRI (SLE Responder Index) – RCT (mITT-Population)

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-7 (Anhang 4-H): Operationalisierung von „SRI (SLE Responder Index)“ (mITT-Population)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	<p>Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt war das Ansprechen nach SRI (SLE Responder Index) zur Woche 52. SRI ist ein Kombinationsendpunkt aus 3 im SLE etablierten Messinstrumenten: SELENA SLEDAI (SS), BILAG und PGA. Ein Ansprechen ist wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des SS ≥ 4 Punkte vom Ausgangswert UND • keine Verschlechterung im PGA (Zunahme von $< 0,30$ Punkten vom Ausgangswert) UND • keine neue A- oder keine 2 neuen B-Bewertungen für Organbeteiligungen nach BILAG <p>Der SRI ist evidenzbasiert, beruht auf den Daten der Phase II Studie (LBSL02; ²Furie et al. 2009) und wurde in Zusammenarbeit mit FDA und EMA entwickelt.</p> <p>Der SRI misst die Reduktion der Krankheitsaktivität (SELENA SLEDAI Reduktion ≥ 4 Punkte), ohne gleichzeitige Verschlechterung in anderen oder demselben Organsystem (kein BILAG 1A/2B-Schübe) und ohne gleichzeitige Verschlechterung der Gesamtbeurteilung des Arztes (keine PGA-Verschlechterung).</p> <p>Fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet.</p>
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	<p>Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt war das Ansprechen nach SRI (SLE Responder Index) zur Woche 52. SRI ist ein Kombinationsendpunkt aus 3 im SLE etablierten Messinstrumenten: SELENA SLEDAI (SS), BILAG und PGA. Ein Ansprechen ist wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des SS ≥ 4 Punkte vom Ausgangswert UND • keine Verschlechterung im PGA (Zunahme von $< 0,30$ Punkten vom Ausgangswert) UND • keine neue A- oder keine 2 neuen B-Bewertungen für Organbeteiligungen nach BILAG <p>Der SRI ist evidenzbasiert, beruht auf den Daten der Phase II Studie (LBSL02; ²Furie et al. 2009) und wurde in Zusammenarbeit mit FDA und EMA entwickelt.</p> <p>Der SRI misst die Reduktion der Krankheitsaktivität (SELENA SLEDAI Reduktion ≥ 4 Punkte), ohne gleichzeitige Verschlechterung in anderen oder demselben Organsystem (kein BILAG 1A/2B-Schübe) und ohne gleichzeitige Verschlechterung der Gesamtbeurteilung des Arztes (keine PGA-Verschlechterung).</p> <p>Fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet.</p>

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

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

Tabelle 4-8 (Anhang 4-H): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SRI (SLE Responder Index)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

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

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

Tabelle 4-9 (Anhang 4-H): Ergebnisse für „SRI (SLE Responder Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT Population

Erreichen des SRI (SLE Responder Index) zur Woche 52						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio*** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	287	290	125 (43,6)	167 (57,6)	---	1,83 (1,30-2,59) p = 0,0006
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	275	273	93 (33,8)	118 (43,2)	---	1,52 (1,07-2,15) p = 0,0207
Gepoolte Phase III- Analyse**	562	563	218 (38,8)	285 (50,6)	---	1,68 (1,32-2,15) p < 0,0001
Erreichen des SRI (SLE Responder Index) zur Woche 76						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio*** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	275	273	89 (32,4)	105 (38,5)	---	1,31 (0,92-1,87) p = 0,1323

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** Auswertung der gepoolten Daten aus den beiden Phase III-Studien NCT00424476 (HGS1006-C1057) und NCT00410384 (HGS1006-C1056).

*** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std), Ethnie (+ Faktor Studie zusätzlich für den gepoolten Fall)

Sensitivitätsanalysen (mITT-Population):

- Untersuchung des Wechselwirkungsterms „Behandlung × Studie“

Tabelle 4-10 (Anhang 4-H): Ergebnisse für „SRI (SLE Responder Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Interaktionstest „Behandlung × Studie“ bei Variation der SELENA-SLEDAI cut-off-Werte

Erreichen des SRI (SLE Responder Index) zur Woche 52						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Interaktionstest “Behandlung × Studie” p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
Gepoolte Phase III-Analyse** SRI4 [§]	562	563	218 (38,8)	285 (50,6)	---	p = 0,56
Gepoolte Phase III-Analyse** SRI5 [§]	528	533	140 (26,5)	219 (41,1)	---	p = 0,95
Gepoolte Phase III-Analyse** SRI6 [§]	526	529	133 (25,3)	211 (39,9)	---	p = 1,0
Gepoolte Phase III-Analyse** SRI7 [§]	438	448	78 (17,8)	123 (27,5)	---	p = 0,99
Gepoolte Phase III-Analyse** SRI8 [§]	429	441	75 (17,5)	118 (26,8)	---	p = 0,90
Gepoolte Phase III-Analyse** SRI9 [§]	309	308	31 (10,0)	63 (20,5)	---	p = 0,95
Gepoolte Phase III-Analyse** SRI10 [§]	299	296	31 (10,4)	61 (20,6)	---	p = 0,89

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** Auswertung der gepoolten Daten aus den beiden Phase III-Studien NCT00424476 (HGS1006-C1057) und NCT00410384 (HGS1006-C1056).

§ „SRIx“ – SRI bei Zählung des Patienten als Responder, wenn die Verringerung des SELENA-SLEDAI $\geq x$, jeweils für die Patienten mit einem SELENA-SLEDAI $\geq x$ bei Baseline. D.h. „SRI4“ ist identisch mit dem primären Wirksamkeitsendpunkt, siehe Tabelle 4-18

- Variation des cut-off Wertes für die SELENA-SLEDAI Responder-Definition

Tabelle 4-11 (Anhang 4-H): Ergebnisse für „SRI (SLE Responder Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Variation der SELENA-SLEDAI cut-off-Werte

Erreichen des SRI (SLE Responder Index, unterschiedliche cut-off Werte) zur Woche 52						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio*** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
Gepoolte Phase III-Analyse** SRI4 [§]	562	563	218 (38,8)	285 (50,6)	---	1,68 (1,32-2,15) p < 0,0001
Gepoolte Phase III-Analyse** SRI5 [§]	528	533	140 (26,5)	219 (41,1)	---	2,07 (1,58-2,72) p < 0,0001
Gepoolte Phase III-Analyse** SRI6 [§]	526	529	133 (25,3)	211 (39,9)	---	2,11 (1,60-2,78) p < 0,0001
Gepoolte Phase III-Analyse** SRI7 [§]	438	448	78 (17,8)	123 (27,5)	---	1,88 (1,35-2,63) p = 0,0002
Gepoolte Phase III-Analyse** SRI8 [§]	429	441	75 (17,5)	118 (26,8)	---	1,87 (1,33-2,63) p = 0,0003
Gepoolte Phase III-Analyse** SRI9 [§]	309	308	31 (10,0)	63 (20,5)	---	2,31 (1,45-3,69) p = 0,0004
Gepoolte Phase III-Analyse** SRI10 [§]	299	296	31 (10,4)	61 (20,6)	---	2,24 (1,40-3,59) p = 0,0007

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** Auswertung der gepoolten Daten aus den beiden Phase III-Studien NCT00424476 (HGS1006-C1057) und NCT00410384 (HGS1006-C1056).

§ „SRIx“ – SRI bei Zählung des Patienten als Responder, wenn die Verringerung des SELENA-SLEDAI \geq x, jeweils für die Patienten mit einem SELENA-SLEDAI \geq x bei Baseline.

*** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (\leq 9 vs. \geq 10), Proteinurie Level ($<$ 2 g/24Std vs. \geq 2 g/24Std), Ethnie und Studie

- Sensitivitätsanalyse bezüglich der (im Studienprotokoll festgelegten) Regel „Unerlaubte Begleitmedikation im Studienverlauf = Non-Response“

Tabelle 4-12 (Anhang 4-H): Ergebnisse für „SRI (SLE Responder Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Keine Anwendung der Regel „Unerlaubte Begleitmedikation im Studienverlauf = Non-Response“ für jedwede Klasse an Begleitmedikation – mITT Population

Erreichen des SRI (SLE Responder Index) zur Woche 52						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio ^{***} (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	287	290	130 (45,3)	171 (59,0)	---	1,8 (1,3-2,6) p = 0,0007
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	275	273	102 (37,1)	124 (45,4)	---	1,4 (1,03-2,0) p = 0,0429
Gepoolte Phase III- Analyse**	562	563	232 (41,3)	295 (52,4)	---	---

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** Auswertung der gepoolten Daten aus den beiden Phase III-Studien NCT00424476 (HGS1006-C1057) und NCT00410384 (HGS1006-C1056).

*** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std), Ethnie (+ Faktor Studie zusätzlich für den gepoolten Fall)

Die Anzahl der Patienten (gepoolt und pro Studie sowie jeweils pro Behandlungsgruppe), für die das Kriterium „Unerlaubte Begleitmedikation im Studienverlauf = Non-Response“ erfüllt war, aufgefächert nach den verursachenden Medikamentenklassen, ist in Tabelle 3-7 in Modul 3.1 angegeben.

Zusammenfassende Beschreibung für „SRI (SLE Responder Index)“ (mITT-Population):

SRI-Ansprechen zur Woche 52

- Belimumab 10 mg/kg KG zuzüglich zur Basistherapie erreicht den primären Wirksamkeits-Endpunkt SRI signifikant häufiger als Plazebo + Basistherapie.
- Dies trifft sowohl für die einzelnen Phase III-Studien als auch für die gepoolte Auswertung zu.
- Zur Woche 52 reduziert Belimumab somit die Krankheitsaktivität (SELENA SLEDAI Reduktion ≥ 4 Punkte), ohne dass bezüglich neuer Organbeteiligungen (BILAG 1A/2B-Schübe) sowie der Gesamtbeurteilung des Arztes eine Verschlechterung zu verzeichnen ist.

- Diese homogene und insgesamt statistisch signifikante Überlegenheit im primären Endpunkt (SRI) ist auch als klinisch relevant einzuschätzen, da jede der drei Komponenten des zusammengesetzten primären Endpunktes SRI für sich nur bei einer jeweils anerkannten klinisch relevanten Verbesserung (bzw. Ausschluss einer klinisch relevanten Verschlechterung) einen positiven Beitrag liefert. Damit ist jede statistisch signifikante Änderung im Responder-Index SRI unabhängig von ihrer numerischen Größe gleichzeitig klinisch relevant. Insgesamt ergibt sich die klinische Relevanz des SRI daraus, dass er absichert, dass im Studienverlauf mindestens eine klinisch relevante Verbesserung (im SELENA-SLEDAI) auftrat und zusätzlich klinisch relevante Verschlechterungen im BILAG und im PGA ausgeschlossen werden. Der Nachweis der klinischen Relevanz der Komponenten des SRI wird noch einmal explizit bei der Beschreibung der Ergebnisse seiner Komponenten in Abschnitt H.4.3.1.3.1.2.

Sensitivitätsanalysen des SRI-Ansprechens zur Woche 52

- Die gepoolte Analyse ist gerechtfertigt, da für die Resultate bezüglich des primären Endpunktes SRI Response nicht-signifikante Interaktionstests „Behandlung × Studie“ gezeigt werden konnten.
- Bei einer Variation des cut-off Wertes in der SELENA-SLEDAI Response (als Komponente des SRI) zwischen 4 (primärer Endpunkt) und 10 erweist sich der SRI als robust, d.h. auch für deutlich größere Verbesserungen im SELENA-SLEDAI als primär definiert bleibt der Behandlungseffekt in seiner Größenordnung bestehen, eher verstärkt er sich noch gegenüber der geplanten primären Analyse. Auch hier wurde mittels der Interaktionstests geprüft, ob diese gepoolte Analyse (wegen der stark abnehmenden Fallzahlen) gerechtfertigt ist, und dies wird durch durchgängig nicht-signifikante Interaktionstests „Behandlung × Studie“ auch nicht in Frage gestellt.
- Die Robustheit des SRI wurde dahingehend überprüft, ob die Regel, dass Patienten, die im Studienverlauf unerlaubte Begleitmedikation benötigt bzw. erhalten haben, automatisch bezüglich des SRI als „Non-Responder“ zu zählen sind, einen Einfluss auf die Wirksamkeitsbeurteilung hat. Es zeigt sich, dass in beiden Einzelstudien der SRI in der Größenordnung der ORs praktisch gleich und sogar deren statistische Signifikanz erhalten bleibt. Daraus ergibt sich, dass diese Setzungen des Protokolls keinesfalls allein für den Wirksamkeitsnachweis verantwortlich zu machen sind und – oder anders formuliert – dass die Patienten, die unter diese Regelung gefallen sind, tatsächlich diese Medikationssteigerungen benötigt haben und deshalb folgerichtig der SRI auch bei Nichtbeachtung der Medikations-Regel nicht als Responder angesprochen hätte. Letzteres ist gleichzeitig für diese Fälle ein Hinweis darauf, dass der SRI eine sehr gute Sensitivität bei klinischer Verschlechterung des SLE besitzt.

SRI-Ansprechen zur Woche 76

- In der Studie HGS1006-C1056 war die Belimumab-Therapie zur Woche 76 mit einer numerisch höheren Ansprechrate assoziiert (39% vs. 32% für Plazebo), ohne dass statistische Signifikanz erreicht wurde. Da in dieser Analyse alle nach Woche 52 aus der Studie gefallenen Patienten als Nichtansprecher gewertet wurden, ist eine Abnahme der Ansprechraten über die Zeit zu erwarten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da die Ergebnisse der Gesamtpopulation (mITT Population) lediglich zum Zweck der Vollständigkeit dargestellt werden und nicht primär zur Nutzenbewertung herangezogen werden, wird auf das Durchführen einer Meta-Analyse für die Gesamtpopulation verzichtet. Aufgrund des identischen Studiendesigns der beiden Phase III-Studien und der Nicht-Signifikanz des Behandlungs-Studieninteraktionstests kann eine gepoolte Analyse vorgenommen werden, deren Ergebnisse in der Tabelle der Einzelstudienresultate ergänzend dargestellt sind.

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

H.4.3.1.3.1.2 SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA) – RCT (mITT-Population)

Tabelle 4-13 (Anhang 4-H): Operationalisierung von „SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA)“ (mITT-Population)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006- C1057)	<p>Das Erfüllen der Einzelkomponenten des primären Wirksamkeits-Endpunkt SRI ist definiert als (jeweils zur Woche 52):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SELENA-SLEDAI (SS): Reduktion des Krankheitsaktivitäts-Instruments SS um ≥ 4 Punkte vom Ausgangswert • BILAG 1A/2B: kein neuer A- oder keine 2 neuen B-Bewertungen für Organbeteiligungen nach BILAG • Physician Global Assessment (PGA): die Zunahme im PGA-Score musste $< 0,30$ Punkte vom Ausgangswert betragen (d.h. keine Verschlechterung im Arzt-Gesamturteil PGA) <p>Fehlende Daten wurden jeweils als Nichtansprechen gewertet.</p>
NCT00410384 (HGS1006- C1056)	<p>Das Erfüllen der Einzelkomponenten des primären Wirksamkeits-Endpunkt SRI ist definiert als (jeweils zur Woche 52):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SELENA-SLEDAI (SS): Reduktion des Krankheitsaktivitäts-Instruments SS um ≥ 4 Punkte vom Ausgangswert • BILAG 1A/2B: kein neuer A- oder keine 2 neuen B-Bewertungen für Organbeteiligungen nach BILAG • Physician Global Assessment (PGA): die Zunahme im PGA-Score musste $< 0,30$ Punkte vom Ausgangswert betragen (d.h. keine Verschlechterung im Arzt-Gesamturteil PGA) <p>Fehlende Daten wurden jeweils als Nichtansprechen gewertet.</p>

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

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

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

Tabelle 4-14 (Anhang 4-H): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Alle drei SRI-Einzelkomponenten sind bezüglich des Verzerrungspotentials identisch zu bewerten, da es bezüglich keines der Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene Unterschiede zwischen den Einzelkomponenten des SRI gibt. Deshalb wird hier nur eine zusammengefasste Bewertung für alle drei Einzelkomponenten angegeben

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

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

Tabelle 4-15(Anhang 4-H): Ergebnisse für „SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT Population

SELENA-SLEDAI (Abnahme um ≥ 4 Punkte zur Woche 52) [mITT-Population]						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio*** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	287	290	132 (46,0)	169 (58,3)	---	1,71 (1,21-2,41) p = 0,0024
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	275	273	98 (35,6)	128 (46,9)	---	1,63 (1,15-2,32) p = 0,0062
Gepoolte Phase III- Analyse**	562	563	230 (40,9)	297 (52,8)	---	1,68 (1,32-2,15) p < 0,0001
BILAG (keine neuen 1A oder 2B-Bewertungen zur Woche 52) [mITT-Population]						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio*** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	287	290	210 (73,2)	236 (81,4)	---	1,62 (1,09-2,42) p = 0,0181
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	275	273	179 (65,1)	189 (69,2)	---	1,20 (0,84-1,73) p = 0,3193
Gepoolte Phase III- Analyse**	562	563	389 (69,2)	425 (75,5)	---	1,38 (1,05-1,80) p = 0,0190

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

Tabelle 4-121 (Anhang 4-H) (Fortsetzung): Ergebnisse für „SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT Population

PGA (keine Verschlechterung zur Woche 52) [mITT-Population]						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio*** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	287	290	199 (69,3)	231 (79,7)	---	1,74 (1,18-2,55) p = 0,0048
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	275	273	173 (62,9)	189 (69,2)	---	1,32 (0,92-1,90) p = 0,1258
Gepoolte Phase III- Analyse**	562	563	372 (66,2)	420 (74,6)	---	1,52 (1,17-1,97) p = 0,0017

NCT00410384 (HGS1006-C1056): SRI-Einzelkomponenten (Woche 76) [mITT-Population]						
	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio*** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
SELENA- SLEDAI (Abnahme um \geq 4 Punkte)	275	273	93 (33,8)	113 (41,4)	---	1,39 (0,98-1,98) p = 0,0660
BILAG (keine neue 1A oder 2B- Bewertung)	275	273	162 (58,9)	173 (63,4)	---	1,20 (0,84-1,70) p = 0,3123
PGA (keine Verschlechterung)	275	273	160 (58,2)	172 (63,0)	---	1,22 (0,86-1,72) p = 0,2703

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** Auswertung der gepoolten Daten aus den beiden Phase III-Studien NCT00424476 (HGS1006-C1057) und NCT00410384 (HGS1006-C1056).

*** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (\leq 9 vs. \geq 10), Proteinurie Level (<2 g/24Std vs. \geq 2 g/24Std), Ethnie (+ Faktor Studie zusätzlich für den gepoolten Fall)

Zusammenfassende Beschreibung für „SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA)“ (mITT-Population):SRI-Einzelkomponenten (Woche 52)

- **SELENA-SLEDAI-Abnahme** um ≥ 4 Punkte: Belimumab 10 mg/kg KG zuzüglich zur Basistherapie reduziert in den Phase III-Studien (in beiden Einzelstudien und in der gepoolten Analyse) die Krankheitsaktivität signifikant häufiger als Plazebo + Basistherapie. Der Interaktionstest „Behandlung \times Studie“ ergab ein nicht signifikantes Ergebnis, womit die gepoolte Betrachtung gerechtfertigt ist ($p = 0,99$).
- Eine intraindividuelle Änderung im SELENA-SLEDAI um mindestens 4 Punkte ist als klinisch relevant anzusehen (¹⁸Gladman et al. 2000).
- **BILAG-Index, keine Verschlechterung:** Belimumab 10 mg/kg KG zuzüglich zur Basistherapie verhindert in den Phase III-Studien (in der gepoolten Analyse sowie in HGS1006-C1057, nicht aber in HGS1006-C1056) die Verschlechterung des BILAG-Indexes signifikant häufiger als Plazebo + Basistherapie. Der Interaktionstest „Behandlung \times Studie“ ergab ein nicht signifikantes Ergebnis, womit die gepoolte Betrachtung gerechtfertigt ist ($p = 0,29$).
- Wenn für einen Patienten keine neue A- oder keine 2 neuen B-Bewertungen für Organbeteiligungen nach BILAG auftreten, sind alle Änderungen des BILAG unterhalb dieser Schwelle als nicht klinisch relevant anzusehen (²²Gordon et al. 2003). D.h. durch dieses Kriterium werden klinisch relevante Verschlechterungen ausgeschlossen.
- **PGA, keine Verschlechterung:** Belimumab 10 mg/kg KG zuzüglich zur Basistherapie verhindert in den Phase III-Studien (in der gepoolten Analyse sowie in HGS1006-C1057, nicht aber in HGS1006-C1056) die Verschlechterung der Gesamtbeurteilung des Arztes signifikant häufiger als Plazebo + Basistherapie. Der Interaktionstest „Behandlung \times Studie“ ergab ein nicht signifikantes Ergebnis, womit die gepoolte Betrachtung gerechtfertigt ist ($p = 0,34$).
- Solange für einen Patienten Änderungen des PGA von kleiner als 0.3 auftreten, wird die Veränderung im pre-post Vergleich als nicht klinisch relevant eingeschätzt (²³Wells et al. 1993). D.h. durch dieses Kriterium werden klinisch relevante Verschlechterungen ausgeschlossen.
- **Zusammenfassung:** In der gepoolten Analyse über beide Phase III-Studien hinweg ist Belimumab + Basistherapie somit auch für alle drei Einzelkomponenten des SRI der Kombination Plazebo + Basistherapie signifikant überlegen. Insgesamt ergibt sich die klinische Relevanz des SRI, daraus, dass er absichert, dass im Studienverlauf mindestens eine klinisch relevante Verbesserung (im SELENA-SLEDAI) auftrat und zusätzlich klinisch relevante Verschlechterungen im BILAG und im PGA ausgeschlossen werden.

SRI-Einzelkomponenten (Woche 76)

- In der Studie HGS1006-C1056 war die Belimumab-Therapie zur Woche 76 mit numerischen Verbesserungen für alle 3 SRI-Komponenten assoziiert; für die Reduktion von SELENA-SLEDAI um ≥ 4 Punkte wurde statistische Signifikanz nur knapp verfehlt ($p = 0,0660$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da die Ergebnisse der Gesamtpopulation (mITT Population) lediglich zum Zweck der Vollständigkeit dargestellt werden und nicht primär zur Nutzenbewertung herangezogen werden, wird auf das Durchführen einer Meta-Analyse für die Gesamtpopulation verzichtet. Aufgrund des identischen Studiendesigns der beiden Phase III-Studien und der Nicht-Signifikanz des Behandlungs-Studieninteraktionstests kann eine gepoolte Analyse vorgenommen werden, deren Ergebnisse in der Tabelle der Einzelstudienresultate ergänzend dargestellt sind.

H.4.3.1.3.1.3 SRI im Zeitverlauf – RCT (mITT-Population)

Tabelle 4-16 (Anhang 4-H): Operationalisierung von „SRI im Zeitverlauf“ (mITT-Population)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	Der SRI wurde, wie in Tabelle 4-22 beschrieben, an jedem im Protokoll definierten Besuch über den Zeitverlauf erhoben. Dargestellt werden hier die Daten zu den Wochen 12, 24 und 52. Die Operationalisierung zu den jeweiligen Endpunkten entspricht derjenigen im Abschnitt zum SRI zu Woche 52 (primärer Endpunkt) Fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet.
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	Der SRI wurde, wie in Tabelle 4-22 beschrieben, an jedem im Protokoll definierten Besuch über den Zeitverlauf erhoben. Dargestellt werden hier die Daten zu den Wochen 12, 24 und 52. Die Operationalisierung zu den jeweiligen Endpunkten entspricht derjenigen im Abschnitt zum SRI zu Woche 52 (primärer Endpunkt) Fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet.

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

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

Tabelle 4-17 (Anhang 4-H): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SRI im Zeitverlauf“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

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

Tabelle 4-18 (Anhang 4-H): Ergebnisse für „SRI im Zeitverlauf“ (mITT-Population)

Erreichen des SRI im Zeitverlauf [mITT-Population]				
Woche 12				
Studie	Patienten in der Analyse N		N (%) Odds Ratio*** Bel. vs. Pbo p-Wert*** Bel. vs. Pbo	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	287	290	122 (42,5)	1,32 (0,93-1,87) p = 0,1141
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	275	273	94 (34,2)	99 (36,3) 1,11 (0,77-1,60) p = 0,5785
Gepoolte Phase III- Analyse**	562	563	217 (38,6)	240 (42,6) 1,21 (0,94-1,55) p = 0,1432
Erreichen des SRI im Zeitverlauf [mITT-Population]				
Woche 24				
Studie	Patienten in der Analyse N		N (%) Odds Ratio*** Bel. vs. Pbo p-Wert*** Bel. vs. Pbo	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	287	290	119 (41,5)	160 (55,2) 1,78 (1,27-2,50) p = 0,0008
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	275	273	102 (37,1)	119 (43,6) 1,32 (0,93-1,88) p = 0,1182
Gepoolte Phase III- Analyse**	562	563	238 (42,3)	286 (50,8) 1,44 (1,13-1,84) p = 0,0031
Erreichen des SRI im Zeitverlauf [mITT-Population]				
Woche 52				
Studie	Patienten in der Analyse N		N (%) Odds Ratio*** Bel. vs. Pbo p-Wert*** Bel. vs. Pbo	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	287	290	125 (43,6)	167 (57,6) 1,83 (1,30-2,59) p = 0,0006
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	275	273	93 (33,8)	118 (43,2) 1,52 (1,07-2,15) p = 0,0207
Gepoolte Phase III- Analyse**	562	563	218 (38,8)	285 (50,6) 1,68 (1,32-2,15)

				p < 0,0001
Erreichen des SRI im Zeitverlauf [mITT-Population]				
Woche 76				
Studie	Patienten in der Analyse N		N (%) Odds Ratio*** Bel. vs. Pbo p-Wert*** Bel. vs. Pbo	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	275	273	89 (32,4)	105 (38,5) 1,31 (0,92-1,87) p = 0,1323

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** Auswertung der gepoolten Daten aus den beiden Phase III-Studien NCT00424476 (HGS1006-C1057) und NCT00410384 (HGS1006-C1056).

*** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std), Ethnie (+ Faktor Studie zusätzlich für den gepoolten Fall)

Abk.: Bel. = Belimumab; Pbo = Plazebo

Zusammenfassende Beschreibung für „SRI im Zeitverlauf“ (mITT-Population):

Für die ausgewählten Zeitpunkte (Woche 12, 24, 52 und 76) lässt sich folgendes zusammenfassen:

- Zu Woche 12 ist eine höhere Ansprechrate bzgl. des SRI unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie zu erkennen, wenngleich der Unterschied für beide Einzelstudien und gepoolt keine statistische Signifikanz erreicht.
- Zu Woche 24 ist der beobachtete Unterschied deutlich ausgeprägter, statistische Signifikanz wird sowohl für die Studie HGS1006-C1057 als auch in der gepoolten Analyse erreicht.
- Zum Zeitpunkt der Erhebung des primären Endpunkts zu Woche 52 wird für beide Einzelstudien sowie in der gepoolten Analyse eine statistisch signifikant höhere Ansprechrate bzgl. des SRI unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie erreicht.
- In der Studie HGS1006-C1056 war die Belimumab-Therapie zur Woche 76 mit einer numerisch höheren Ansprechrate assoziiert, ohne dass statistische Signifikanz erreicht wurde. Da in dieser Analyse alle nach Woche 52 aus der Studie gefallenen Patienten als Nichtansprecher gewertet wurden, ist eine Abnahme der Ansprechraten über die Zeit zu erwarten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da die Ergebnisse der Gesamtpopulation (mITT Population) lediglich zum Zweck der Vollständigkeit dargestellt werden und nicht primär zur Nutzenbewertung herangezogen werden, wird auf das Durchführen einer Meta-Analyse für die Gesamtpopulation verzichtet. Aufgrund des identischen Studiendesigns der beiden Phase III-Studien und der Nicht-Signifikanz des Behandlungs-Studieninteraktionstests kann eine gepoolte Analyse vorgenommen werden, deren Ergebnisse in der Tabelle der Einzelstudienresultate ergänzend dargestellt sind.

H.4.3.1.3.1.4 Schübe nach SFI (SLE Flare Index) – RCT (mITT-Population)

Tabelle 4-19 (Anhang 4-H): Operationalisierung von „Schübe nach SFI (SLE Flare Index)“ (mITT-Population)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006- C1057)	<p>Gemessen wurden (a) die Zeit bis zum ersten Schub gemäß dem modifizierten SELENA-SLEDAI Flare (Schub) Index (SFI) und (b) die Anzahl der Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen.</p> <p>Die Analyse der „Zeit bis zum ersten Schub“ erfolgte mittels Cox (proportional hazards) Modellen, „Schübe pro Patientenjahr“ mittels Kovarianzanalyse, wobei jeweils für die folgenden Kovariablen adjustiert wurde: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie.</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten.)</p> <p>Studienabbrecher oder Patienten, die unerlaubte Begleitmedikation bekamen, wurden zum Zeitpunkt des Studienabbruchs bzw. der Gabe der unerlaubten Begleitmedikation analysiert als hätten sie einen Schub.</p> <p>Der SFI kategorisiert SLE-Schübe als mild, moderat oder schwer, basierend auf 5 Variablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im SELENA-SLEDAI von der letzten bis zur aktuellen Untersuchung • Veränderung in Anzeichen und Symptomen der Krankheitsaktivität • Veränderung der Prednisolon-Dosierung • Hinzunahme neuer Medikation oder Krankenhauseinweisung • Veränderung im PGA (Gesamteindruck des Arztes) <p>Der modifizierte SELENA-SLEDAI SLE Flare Index (SFI) schließt solche Schübe aus, die nur durch eine Erhöhung des SELENA-SLEDAI > 12 Punkte gewertet würden (d.h. mindestens eins der anderen SFI-Kriterien für einen schweren Schub müssen präsent sein).</p>
NCT00410384 (HGS1006- C1056)	<p>Gemessen wurden (a) die Zeit bis zum ersten Schub gemäß dem modifizierten SELENA-SLEDAI Flare (Schub) Index (SFI) und (b) die Anzahl der Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen.</p> <p>Die Analyse der „Zeit bis zum ersten Schub“ erfolgte mittels Cox (proportional hazards) Modellen, „Schübe pro Patientenjahr“ mittels Kovarianzanalyse, wobei jeweils für die folgenden Kovariablen adjustiert wurde: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie.</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten.)</p> <p>Studienabbrecher oder Patienten, die unerlaubte Begleitmedikation bekamen, wurden zum Zeitpunkt des Studienabbruchs bzw. der Gabe der unerlaubten Begleitmedikation analysiert als hätten sie einen Schub.</p> <p>Der SFI kategorisiert SLE-Schübe als mild, moderat oder schwer, basierend auf 5 Variablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im SELENA-SLEDAI von der letzten bis zur aktuellen Untersuchung • Veränderung in Anzeichen und Symptomen der Krankheitsaktivität • Veränderung der Prednisolon-Dosierung • Hinzunahme neuer Medikation oder Krankenhauseinweisung • Veränderung im PGA (Gesamteindruck des Arztes) <p>Der modifizierte SELENA-SLEDAI SLE Flare Index (SFI) schließt solche Schübe aus, die nur durch eine Erhöhung des SELENA-SLEDAI > 12 Punkte gewertet würden (d.h. mindestens eins der anderen SFI-Kriterien für einen schweren Schub müssen präsent sein).</p>

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

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

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

Tabelle 4-20 (Anhang 4-H): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schübe nach SFI (SLE Flare Index)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Alle vier Endpunkte zu den Schüben nach SFI sind bezüglich des Verzerrungspotentials identisch zu bewerten, da es bezüglich keines der Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene Unterschiede zwischen den vier Endpunkten gibt. Deshalb wird hier nur eine zusammengefasste Bewertung für alle vier Endpunkte zu Schüben nach SFI angegeben.

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

Tabelle 4-21 (Anhang 4-H): Ergebnisse für „Schübe nach SFI (SLE Flare Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT Population

SFI: Zeit bis zum ersten Schub (Woche 0-52)						
Studie	Anzahl der Pat. mit Schub / Pat. insgesamt (% mit Schub)		Zeit bis zum ersten Schub Median [in Tagen]		Hazard Ratio*** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	230/287 (80,1)	205/290 (70,7)	84	119	---	0,76 (0,63-0,91) p = 0,0036
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	228/275 (82,9)	215/273 (78,8)	82	84	---	0,93 (0,78-1,13) p = 0,4796
Gepoolte Phase III- Analyse**	458/562 (81,5)	420/563 (74,6)	84	110	---	0,84 (0,74-0,96) p = 0,0120
SFI: Zeit bis zum ersten schweren Schub (Woche 0-52)						
Studie	Anzahl der Pat. mit Schub / Pat. insgesamt (% mit Schub)		Zeit bis zum ersten schweren Schub Median [in Tagen]		Hazard Ratio*** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	66/287 (23)	40/290 (13,8)	--- §	--- §	---	0,57 (0,39-0,85) p = 0,0055
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	67/275 (24,4)	48/273 (17,6)	--- §	--- §	---	0,72 (0,50-1,05) p = 0,0867
Gepoolte Phase III- Analyse**	133/562 (23,7)	88/563 (15,6)	--- §	--- §	---	0,64 (0,49-0,84) p = 0,0011

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

Tabelle 4-127 (Anhang 4-H) (Fortsetzung): Ergebnisse für „Schübe nach SFI (SLE Flare Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT Population

SFI: Anzahl Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Schübe pro Patientenjahr LS Mean*** (±SE) Hedges' g*** [95% KI]		p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	284	287	4,21(± 0,22) ---	3,37(± 0,22) -0,31[-0,48;-0,15]	---	0,0002
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	272	270	4,47(± 0,32) ---	4,07(± 0,31) -0,13[-0,30;0,04]	---	0,1276
Gepoolte Phase III- Analyse**	556	557	4,42(± 0,18) ---	3,79(± 0,18) -0,22[-0,34;-0,10]	---	0,0002
SFI: Anzahl schwere Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl schwere Schübe pro Patientenjahr LS Mean*** (±SE) Hedges' g*** [95% KI]		p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	284	287	1,64(± 0,15) ---	1,32(± 0,16) -0,18[-0,34;-0,01]	---	0,0381
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	272	270	1,70(± 0,25) ---	1,59(± 0,25) -0,05[-0,21;0,12]	---	0,5775
Gepoolte Phase III- Analyse**	556	557	1,71(± 0,14) ---	1,48(± 0,14) -0,11[-0,23;0,01]	---	0,0754

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

Tabelle 4-127 (Anhang 4-H) (Fortsetzung): Ergebnisse für „Schübe nach SFI (SLE Flare Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT Population

NCT00410384 (HGS1006-C1056): Schübe nach SFI (Woche 0-76)						
	Anzahl der Patienten mit Schub (%)		Zeit bis zum ersten (schweren) Schub Median [in Tagen]		Hazard Ratio*** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
Zeit bis zum ersten Schub	232 (84,4)	226 (82,8)	82	84	---	0,95 (0,79-1,14) p = 0,6049
Zeit bis zum ersten schweren Schub	73 (26,5)	56 (20,5)	--- §	--- §	---	0,77 (0,54-1,09) p = 0,1338
	Anzahl der Patienten in der Analyse		(Schwere) Schübe pro Patientenjahr LS Mean*** (±SE)		p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
Schübe pro Patientenjahr	272	270	4,18(± 0,31)	3,81(± 0,31) -0,12[-0,29;0,04]	---	p = 0,1501
Schwere Schübe pro Patientenjahr	272	270	1,73(± 0,25)	1,62(± 0,25) -0,05[-0,21;0,12]	---	p = 0,5922

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** Auswertung der gepoolten Daten aus den beiden Phase III-Studien NCT00424476 (HGS1006-C1057) und NCT00410384 (HGS1006-C1056).

*** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (<2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std), Ethnie (+ Faktor Studie zusätzlich für den gepoolten Fall)

§ Der Median kann nicht berechnet werden, da bei weniger als 50% der Patienten dieses Ereignis auftrat.

Zusammenfassende Beschreibung für „Schübe nach SFI (SLE Flare Index)“ (mITT-Population):Zeit bis zum ersten Schub (Woche 0-52)

- Die Zeit bis zum ersten Schub war signifikant verzögert für Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Plazebo + Basistherapie in der Studie HGS1006-C1057 und der gepoolten Analyse. In der Studie HGS1006-C1056 war statistische Signifikanz für diesen Endpunkt nicht gegeben.

Zeit bis zum ersten schweren Schub (Woche 0-52)

- Die Zeit bis zum ersten schweren Schub war signifikant verzögert für Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Plazebo + Basistherapie in der Studie

HGS1006-C1057 und der gepoolten Analyse. In der Studie HGS1006-C1056 war statistische Signifikanz für diesen Endpunkt nicht gegeben.

- Die gepoolte Auswertung der beiden Phase III-Studien zeigte für Belimumab 10 mg/kg KG ein um 36% reduziertes Risiko, im Beobachtungszeitraum einen schweren Schub zu erleiden.

Anzahl Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52)

- Die Anzahl der Schübe pro Patientenjahr war signifikant verringert für Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Placebo + Basistherapie in der Studie HGS1006-C1057 und der gepoolten. In der Studie HGS1006-C1056 war eine numerische Verbesserung, nicht aber statistische Signifikanz für diesen Endpunkt gegeben.

Anzahl schwerer Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52)

- Die Anzahl der schweren Schübe pro Patientenjahr war signifikant verringert für Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Placebo + Basistherapie in der Studie HGS1006-C1057. In der gepoolten Analyse der beiden Phase III-Studien sowie in der Studie HGS1006-C1056 waren numerische Verbesserungen, nicht aber statistische Signifikanzen für diesen Endpunkt gegeben.

Schübe: Auswertung von Woche 0-76 (HGS1006-C1056)

- Für keinen der ausgewerteten Operationalisierungen der Endpunkte bezüglich der Schübe nach SFI wurde für diesen Beobachtungszeitraum statistische Signifikanz erreicht.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da die Ergebnisse der Gesamtpopulation (mITT Population) lediglich zum Zweck der Vollständigkeit dargestellt werden und nicht primär zur Nutzenbewertung herangezogen werden, wird auf das Durchführen einer Meta-Analyse für die Gesamtpopulation verzichtet. Aufgrund des identischen Studiendesigns der beiden Phase III-Studien und der Nicht-Signifikanz des Behandlungs-Studieninteraktionstests kann eine gepoolte Analyse vorgenommen werden, deren Ergebnisse in der Tabelle der Einzelstudienresultate ergänzend dargestellt sind.

H.4.3.1.3.1.5 Schübe nach BILAG – RCT (mITT-Population)

Tabelle 4-22 (Anhang 4-H): Operationalisierung von „Schübe nach BILAG“ (mITT-Population)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006- C1057)	<p>Dargestellt werden (a) die Zeit bis zum ersten BILAG-Schub und (b) die Anzahl der Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen.</p> <p>BILAG-Schübe waren definiert als eine neue A- oder zwei neue B-Bewertung in den BILAG Organdomänen, verglichen mit dem Ausgangswert zu Studienbeginn.</p> <p>Die Analyse der „Zeit bis zum ersten Schub“ erfolgte mittels Cox (proportional hazards) Modellen, „Schübe pro Patientenjahr“ mittels Kovarianzanalyse, wobei jeweils für die folgenden Kovariablen adjustiert wurde: SELENA-SLEDAI Score \leq (9 vs. \geq 10), Proteinurie Level (<2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie.</p> <p>Auswertung der Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören.</p> <p>Studienabbrecher oder Patienten, die unerlaubte Begleitmedikation bekamen, wurden zum Zeitpunkt des Studienabbruchs bzw. der Gabe der unerlaubten Begleitmedikation analysiert als hätten sie einen Schub.</p>
NCT00410384 (HGS1006- C1056)	<p>Dargestellt werden (a) die Zeit bis zum ersten BILAG-Schub und (b) die Anzahl der Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen.</p> <p>BILAG-Schübe waren definiert als eine neue A- oder zwei neue B-Bewertung in den BILAG Organdomänen, verglichen mit dem Ausgangswert zu Studienbeginn.</p> <p>Die Analyse der „Zeit bis zum ersten Schub“ erfolgte mittels Cox (proportional hazards) Modellen, „Schübe pro Patientenjahr“ mittels Kovarianzanalyse, wobei jeweils für die folgenden Kovariablen adjustiert wurde: SELENA-SLEDAI Score \leq (9 vs. \geq 10), Proteinurie Level (<2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie.</p> <p>Auswertung der Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören.</p> <p>Studienabbrecher oder Patienten, die unerlaubte Begleitmedikation bekamen, wurden zum Zeitpunkt des Studienabbruchs bzw. der Gabe der unerlaubten Begleitmedikation analysiert als hätten sie einen Schub.</p>

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

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

Tabelle 4-23 (Anhang 4-H): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schübe nach BILAG“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Die beiden Endpunkte zu den BILAG Schüben sind bezüglich des Verzerrungspotentials identisch zu bewerten, da es bezüglich keines der Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene Unterschiede zwischen den beiden Endpunkten gibt. Deshalb wird hier nur eine zusammengefasste Bewertung für die beiden Endpunkte zu BILAG Schüben angegeben.

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

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

Tabelle 4-24 (Anhang 4-H): Ergebnisse für „Schübe nach BILAG“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT Population

BILAG: Zeit bis zum ersten Schub (Woche 0-52)						
Studie	Anzahl der Pat. mit Schub / Pat. insgesamt (% mit Schub)		Zeit bis zum ersten Schub Median [in Tagen]		Hazard Ratio*** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belim. 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belim. 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belim. 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	86/287 (30,0)	54/290 (18,6)	--- §	--- §	---	0,58 (0,41-0,81) p = 0,0016
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	94/275 (34,2)	86/273 (31,5)	--- §	--- §	---	0,93 (0,69-1,24) p = 0,6135
Gepoolte Phase III-Analyse**	180/562 (32,0)	140/563 (24,9)	--- §	--- §	---	0,75 (0,60-0,93) p = 0,0103
BILAG: Anzahl Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Schübe pro Patientenjahr LS Mean*** (±SE) Hedges' g*** [95% KI]		p-Wert	
	Plazebo*	Belim. 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belim. 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belim. 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	284	287	1,84(± 0,18) ---	1,39(± 0,18) -0,21(-0,38;-0,05)	---	0,0104
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	272	270	2,22(± 0,28) ---	2,12(± 0,28) -0,04(-0,21;0,13)	---	0,6548
Gepoolte Phase III-Analyse**	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

Tabelle 4-130 (Anhang 4-H) (Fortsetzung): Ergebnisse für „Schübe nach BILAG“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT Population

NCT00410384 (HGS1006-C1056): Schübe nach BILAG (Woche 0-76)						
	Anzahl der Pat. mit Schub / Pat. insgesamt (% mit Schub)		Zeit bis zum ersten (schweren) Schub Median [in Tagen]		Hazard Ratio*** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
Zeit bis zum ersten Schub	105/275 (38,2)	97/273 (35,5)	--- §	--- §	---	0,94 (0,71-1,23) p = 0,6375
	Anzahl der Patienten in der Analyse		(Schwere) Schübe pro Patientenjahr LS Mean*** (±SE) Hedges' g*** [95% KI]		p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
Schübe pro Patientenjahr	272	270	2,22(± 0,28) ---	2,10(± 0,27) -0,04(-0,21;0,13)	---	p = 0,6132

Abkürzungen: SE = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall; n.d. = nicht durchgeführt

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** Auswertung der gepoolten Daten aus den beiden Phase III-Studien NCT00424476 (HGS1006-C1057) und NCT00410384 (HGS1006-C1056).

*** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std), Ethnie (+ Faktor Studie zusätzlich für den gepoolten Fall)

§ Der Median kann nicht berechnet werden, wenn bei unter 50% der Patienten dieses Ereignis auftritt.

Zusammenfassende Beschreibung für „Schübe nach BILAG“ (mITT-Population):

Zeit bis zum ersten BILAG Schub (Woche 0-52)

- Die Zeit bis zum ersten BILAG-Schub war signifikant verzögert für Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Plazebo + Basistherapie in der Studie HGS1006-C1057 (42%ige Reduktion) und der gepoolten Analyse der Phase III (25%ige Reduktion).
- In der Studie HGS1006-C1056 war keine statistische Signifikanz für diesen Endpunkt gegeben.

BILAG-Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52)

- Die Anzahl der BILAG-Schübe pro Patientenjahr war signifikant verringert für Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Plazebo + Basistherapie in der Studie HGS1006-C1057. In der Studie HGS1006-C1056 war keine Signifikanz für diesen Endpunkt gegeben.
- Die Auswertung dieses Endpunkts liegt für die gepoolten Phase III-Studien nicht vor.

BILAG-Schübe im Zeitraum Woche 0-76 (HGS1006-C1056)

- In der Studie HGS1006-C1056 wurden für die Endpunkte „Zeit bis Schub“ und „Schübe pro Patientenjahr“ über 76 Wochen keine signifikanten Ergebnisse gegenüber Placebo erreicht.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da die Ergebnisse der Gesamtpopulation (mITT Population) lediglich zum Zweck der Vollständigkeit dargestellt werden und nicht primär zur Nutzenbewertung herangezogen werden, wird auf das Durchführen einer Meta-Analyse für die Gesamtpopulation verzichtet. Aufgrund des identischen Studiendesigns der beiden Phase III-Studien und der Nicht-Signifikanz des Behandlungs-Studieninteraktionstests kann eine gepoolte Analyse vorgenommen werden, deren Ergebnisse in der Tabelle der Einzelstudienresultate ergänzend dargestellt sind.

H.4.3.1.3.1.6 Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI) – RCT (mITT-Population)

Tabelle 4-25 (Anhang 4-H): Operationalisierung von „Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)“ (mITT-Population)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	Die Analyse der Verbesserungen in individuellen SELENA-SLEDAI Organsystemen wurde bei den Patienten durchgeführt, die zu Studienbeginn eine Beteiligung in dem entsprechenden Organsystem aufwiesen. Eine Verbesserung („Ansprechen“) war gegeben, wenn keine Beteiligung des entsprechenden Organsystems mehr zum Beobachtungszeitpunkt vorlag. Dargestellt sind hier die SELENA-SLEDAI-Verbesserungen pro Organsystem zum Zeitpunkt Woche 52. Fehlende Werte wurden als Nichtansprechen gezählt.
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	Die Analyse der Verbesserungen in individuellen SELENA-SLEDAI Organsystemen wurde bei den Patienten durchgeführt, die zu Studienbeginn eine Beteiligung in dem entsprechenden Organsystem aufwiesen. Eine Verbesserung („Ansprechen“) war gegeben, wenn keine Beteiligung des entsprechenden Organsystems mehr zum Beobachtungszeitpunkt vorlag. Dargestellt sind hier die SELENA-SLEDAI-Verbesserungen pro Organsystem zum Zeitpunkt Woche 52. Fehlende Werte wurden als Nichtansprechen gezählt.

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

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

Tabelle 4-26 (Anhang 4-H): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

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

Tabelle 4-27 (Anhang 4-H): Ergebnisse für „Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT Population

Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)
--

Studie		Woche 52						Woche 76	
		NCT00424476 (HGS1006-C1057)		NCT00410384 (HGS1006-C1056)		Gepoolte Phase III- Analyse****		NCT00410384 (HGS1006-C1056)	
		Plazebo*	Bel. 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Bel. 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Bel. 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Bel. 10 mg/kg KG*
ZNS	N**	5	6	6	13	11	19	6	13
	Ansprecher % [95% KI]	1 20 [1-72]	3 50 [12-88]	0 0 [0-46]	9 69 [39-91]	1 9 [0-41]	12 63 [38-84]	1 17 [0-64]	7 54 [25-81]
	p-Wert***	---	0,5455	---	0,0108	---	0,0067	---	0,1770
Gefäß- system	N**	20	28	17	10	37	38	17	10
	Ansprecher % [95% KI]	9 45 [23-68]	22 79 [59-92]	6 35 [14-62]	6 60 [26-88]	15 41 [25-58]	28 74 [57-87]	6 35 [14-62]	6 60 [26-88]
	p-Wert***	---	0,0198	---	0,2180	---	0,0106	---	0,2180
Muskulo- skelettales System	N**	165	174	207	194	372	368	207	194
	Ansprecher % [95% KI]	95 58 [50-65]	116 67 [59-74]	88 43 [36-50]	92 47 [40-55]	183 49 [44-54]	208 57 [51-62]	81 39 [32-46]	84 43 [35-50]
	p-Wert***	---	0,0850	---	0,3234	---	0,0601	---	0,3968
Immun- system	N**	234	248	205	206	439	455	205	206
	Ansprecher % [95% KI]	24 10 [7-15]	69 28 [22-34]	20 10 [6-15]	55 27 [21-33]	44 10 [7-13]	124 27 [23-32]	20 10 [6-15]	56 27 [21-34]
	p-Wert***	---	< 0,0001	---	< 0,0001	---	< 0,0001	---	< 0,0001
Mukokutanes System	N**	236	245	233	209	469	454	233	209
	Ansprecher % [95% KI]	115 49 [42-55]	148 60 [54-67]	96 41 [35-48]	101 48 [41-55]	211 45 [40-50]	249 55 [50-59]	96 41 [35-48]	99 47 [40-54]
	p-Wert***	---	0,0103	---	0,1328	---	0,0039	---	0,1927
Hämatologisch	N**	20	21	28	33	48	54	28	33

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

& Fieber	Ansprecher % [95% KI]	13 65 [41-85]	8 38 [18-62]	9 32 [16-52]	10 30 [16-49]	22 46 [31-61]	18 33 [21-47]	9 32 [16-52]	13 39 [23-58]
	p-Wert***	---	0,0890	---	0,8772	---	0,2051	---	0,5574
Renales System	N**	61	52	30	33	92	85	30	33
	Ansprecher % [95% KI]	27 44 [32-58]	45 48 [74-94]	12 40 [23-59]	17 52 [34-69]	39 42 [32-53]	42 49 [38-60]	9 30 [15-49]	16 49 [31-66]
	p-Wert***	---	0,6852	---	0,3051	---	0,3422	---	0,1372
Kardiovaskulär es und Atemwegs- system	N**	14	10	18	27	32	37	18	27
	Ansprecher % [95% KI]	7 50 [15-57]	7 70 [35-93]	11 61 [36-83]	13 48 [29-68]	18 56 [38-74]	20 54 [37-71]	10 56 [31-78]	11 41 [22-61]
	p-Wert***	---	0,3318	---	0,3947	---	0,9045	---	0,3311

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** N: Anzahl der zu Studienbeginn betroffenen Patienten; 95% KI: 95% Konfidenzintervall

*** mittels logistischer Regression; für den gepoolten Fall adjustiert für den Faktor Studie und die Behandlungs-Studieninteraktion.

**** Auswertung der gepoolten Daten aus den beiden Phase III-Studien NCT00424476 (HGS1006-C1057) und NCT00410384 (HGS1006-C1056).

Zusammenfassende Beschreibung für „Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)“ (mITT-Population):

- Die beiden Phase III-Studien waren weder von ihrem Design noch von ihrer Aussagekraft (Power) darauf ausgelegt, Belege für die Wirksamkeit von Belimumab in einzelnen Organsystemen zu liefern und lassen keine definitiven Aussagen bezüglich einer Wirksamkeit in spezifischen Organsystemen zu.
- Signifikante Verbesserungen in den SELENA-SLEDAI Organomänen wurden beobachtet für
 - HGS1006-C1057 (Woche 52): Gefäßsystem, Mukokutanes System , Immunsystem
 - HGS1006-C1056 (Woche 52): ZNS, Immunsystem
 - HGS1006-C1056 (Woche 76): Immunsystem
 - gepoolte Analyse der Phase III (Woche 52): ZNS, Gefäßsystem, Mukokutanes System, Immunsystem
- Alle weiteren Endpunkte bezüglich spezifischer Organsystemverbesserungen erreichten keine statistische Signifikanz.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da die Ergebnisse der Gesamtpopulation (mITT Population) lediglich zum Zweck der Vollständigkeit dargestellt werden und nicht primär zur Nutzenbewertung herangezogen werden, wird auf das Durchführen einer Meta-Analyse für die Gesamtpopulation verzichtet. Aufgrund des identischen Studiendesigns der beiden Phase III-Studien und der Nicht-Signifikanz des Behandlungs-Studieninteraktionstests kann eine gepoolte Analyse vorgenommen werden, deren Ergebnisse in der Tabelle der Einzelstudienresultate ergänzend dargestellt sind.

H.4.3.1.3.1.7 PGA im Zeitverlauf – RCT (mITT-Population)

Tabelle 4-28 (Anhang 4-H): Operationalisierung von „PGA im Zeitverlauf“ (mITT-Population)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006- C1057)	Der PGA wurde an jedem im Protokoll definierten Besuch über den Zeitverlauf (0-52 Wochen) als präspezifizierte Analyse erhoben. Dargestellt wird die mittlere absolute Veränderung des PGA über die Zeit zu den Wochen 12, 24 und 52 jeweils gegenüber Baseline. Eine Abnahme des PGA-Werts entspricht einer Verbesserung im Arzt Gesamturteil. Fehlende Werte wurden mittels der LOCF Methode behandelt.
NCT00410384 (HGS1006- C1056)	Der PGA wurde an jedem im Protokoll definierten Besuch über den Zeitverlauf (0-52 Wochen) als präspezifizierte Analyse erhoben. Dargestellt wird die mittlere absolute Veränderung des PGA über die Zeit zu den Wochen 12, 24 und 52 jeweils gegenüber Baseline. Eine Abnahme des PGA-Werts entspricht einer Verbesserung im Arzt Gesamturteil. Fehlende Werte wurden mittels der LOCF Methode behandelt.

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

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

Tabelle 4-29 (Anhang 4-H): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „PGA im Zeitverlauf“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

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

Tabelle 4-30 (Anhang 4-H): Ergebnisse für „PGA (Gesamtbeurteilung des Arztes) im Zeitverlauf“ - mITT Population

Absolute Abnahme des PGA im Zeitverlauf				
		Woche 12	Woche 24	Woche 52
Studie	Dosierung (Patienten in der Analyse)	LS Mean** ± SE p-Wert Hedges' g*** [95% KI]	LS Mean** ± SE p-Wert Hedges' g*** [95% KI]	LS Mean** ± SE p-Wert Hedges' g*** [95% KI]
NCT0042 4476 (HGS100 6-C1057)	Plazebo* (N=287)	-0,24 ± 0,04 --- ---	-0,35 ± 0,04 --- ---	-0,38 ± 0,05 --- ---
	Belimumab 10 mg/kg KG* (N=290)	-0,38 ± 0,04 p = 0,0003 -0,31 [-0,47;-0,14]	-0,50 ± 0,04 p = 0,0003 -0,31 [-0,47;-0,14]	-0,57 ± 0,05 p = 0,0001 -0,31 [-0,47;-0,15]
NCT0041 0384 (HGS100 6-C1056)	Plazebo* (N=275)	-0,39 ± 0,05 --- ---	-0,49 ± 0,05 --- ---	-0,47 ± 0,06 --- ---
	Belimumab 10 mg/kg KG* (N=273)	-0,40 ± 0,05 p = 0,7869 -0,02 [-0,19;0,15]	-0,48 ± 0,05 p = 0,7962 -0,02 [-0,15;0,19]	-0,55 ± 0,06 p = 0,0880 -0,14 [-0,31;0,03]
Gepoolte Phase III- Analyse**	Plazebo* (N=562)	-0,31 ± 0,03 --- ---	-0,40 ± 0,03 --- ---	-0,40 ± 0,04 --- ---
	Belimumab 10 mg/kg KG* (N=563)	-0,39 ± 0,03 p = 0,0057 -0,16 [-0,27;-0,04]	-0,48 ± 0,03 p = 0,0167 -0,14 [-0,25;0,02]	-0,54 ± 0,04 p < 0,0001 -0,23 [-0,35;-0,12]
Absolute Abnahme des PGA im Zeitverlauf				
		Woche 76		
Studie	Dosierung (Patienten in der Analyse)	LS Mean** ± SE p-Wert Hedges' g*** [95% KI]		
NCT0041 0384 (HGS100 6-C1056)	Plazebo* (N=275)	-0,49 ± 0,06 --- ---		
	Belimumab 10 mg/kg KG* (N=273)	-0,55 ± 0,06 p = 0,2093 -0,10 [-0,26;0,07]		

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** Auswertung der gepoolten Daten aus den beiden Phase III-Studien NCT00424476 (HGS1006-C1057) und NCT00410384 (HGS1006-C1056).

*** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (<2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std), Ethnie (+ Faktor Studie zusätzlich für den gepoolten Fall)
Abkürzungen: SE = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall

Zusammenfassende Beschreibung für „PGA im Zeitverlauf“ (mITT-Population):PGA, mittlere absolute Abnahme (Verbesserung) im Zeitverlauf

- Sowohl für Studie HGS1006-C1057 als auch für die gepoolte Auswertung der beiden Phase III-Studien ergibt sich eine signifikante Abnahme (Verbesserung) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie zu allen dargestellten Zeitpunkten im Studienverlauf (Woche 12, 24 und 52).
- In der Studie HGS1006-1056 zeigte sich für alle dargestellten Zeitpunkte (Ausnahme: Woche 24) ein Vorteil zugunsten Belimumab 10 mg/kg KG gegenüber Plazebo, die Unterschiede sind jedoch jeweils nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da die Ergebnisse der Gesamtpopulation (mITT Population) lediglich zum Zweck der Vollständigkeit dargestellt werden und nicht primär zur Nutzenbewertung herangezogen werden, wird auf das Durchführen einer Meta-Analyse für die Gesamtpopulation verzichtet. Aufgrund des identischen Studiendesigns der beiden Phase III-Studien und der Nicht-Signifikanz des Behandlungs-Studieninteraktionstests kann eine gepoolte Analyse vorgenommen werden, deren Ergebnisse in der Tabelle der Einzelstudienresultate ergänzend dargestellt sind.

H.4.3.1.3.1.8 BILAG im Zeitverlauf – RCT (mITT-Population)

Tabelle 4-31 (Anhang 4-H): Operationalisierung von „BILAG im Zeitverlauf“ (mITT-Population)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	Neue BILAG A- bzw. zwei neue BILAG B-Bewertungen (= behandlungsbedürftige Verschlechterung), verglichen mit der Ausgangsbewertung, wurden an jedem im Protokoll definierten Besuch über den Zeitverlauf erhoben. Dargestellt werden hier die Daten zu den Wochen 12, 24 und 52. Fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet.
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	Neue BILAG A- bzw. zwei neue BILAG B-Bewertungen (= behandlungsbedürftige Verschlechterung), verglichen mit der Ausgangsbewertung, wurden an jedem im Protokoll definierten Besuch über den Zeitverlauf erhoben. Dargestellt werden hier die Daten zu den Wochen 12, 24 und 52. Fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet.

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

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

Tabelle 4-32 (Anhang 4-H): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „BILAG im Zeitverlauf“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

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

Tabelle 4-33 (Anhang 4-H): Ergebnisse für „BILAG im Zeitverlauf“ – mITT Population

BILAG: keine neuen 1A/2B-Bewertungen im Zeitverlauf				
Woche 12				
Studie	Patienten in der Analyse N		N (%) Odds Ratio*** Bel. vs. Pbo p-Wert*** Bel. vs. Pbo	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	287	290	264 (92,0)	275 (94,8) 1,58 (0,81-3,10) p = 0,1831
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	275	273	248 (90,2)	242 (88,6) 0,89 (0,51-1,55) p = 0,6886
Gepoolte Phase III- Analyse**	562	563	512 (91,1)	517 (91,8) 1,12 (0,73-1,71) p = 0,5993
BILAG: keine neuen 1A/2B-Bewertungen im Zeitverlauf				
Woche 24				
Studie	Patienten in der Analyse N		N (%) Odds Ratio*** Bel. vs. Pbo p-Wert*** Bel. vs. Pbo	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	287	290	253 (88,2)	265 (91,4) 1,41 (0,82-2,44) p = 0,2168
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	275	273	233 (84,7)	238 (87,2) 1,25 (0,77-2,05) p = 0,3670

Gepoolte Phase III- Analyse**	562	563	486 (86,5)	503 (89,3) 1,33 (0,92 – 1,91) p = 0,1278
BILAG: keine neuen 1A/2B-Bewertungen im Zeitverlauf				
Woche 52				
Studie	Patienten in der Analyse N		N (%) Odds Ratio*** Bel. vs. Pbo p-Wert*** Bel. vs. Pbo	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	287	290	210 (73,2)	236 (81,4) 1,62 (1,09 – 2,42) p = 0,0181
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	275	273	179 (65,2)	189 (69,2) 1,20 (0,84 – 1,73) p = 0,3193
Gepoolte Phase III- Analyse**	562	563	389 (69,2)	425 (75,5) 1,38 (1,05 – 1,80) p = 0,0190
BILAG: keine neuen 1A/2B-Bewertungen im Zeitverlauf				
Woche 76				
Studie	Patienten in der Analyse N		N (%) Odds Ratio*** Bel. vs. Pbo p-Wert*** Bel. vs. Pbo	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	275	273	162 (58,9)	173 (63,4) 1,20 (0,84 – 1,70) p = 0,3123

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** Auswertung der gepoolten Daten aus den beiden Phase III-Studien NCT00424476 (HGS1006-C1057) und NCT00410384 (HGS1006-C1056).

*** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std), Ethnie (+ Faktor Studie zusätzlich für den gepoolten Fall)

Abkürzungen: Bel. = Belimumab; Pbo = Plazebo

Zusammenfassende Beschreibung für „BILAG im Zeitverlauf“ (mITT-Population):

BILAG (prozentualer Anteil der Patienten, die im Zeitverlauf keine neue BILAG A- bzw. keine zwei neuen BILAG B-Bewertungen aufwiesen)

- Sowohl für die beiden Einzelstudien als auch für die gepoolte Analyse zeigt sich eine numerische Überlegenheit für Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Plazebo + Basistherapie zu allen dargestellten Zeitpunkten (Ausnahme: Woche 12 für die Studie HGS1006-1056) des Studienverlaufs (Woche 12, 24, 52 und 76 [Studie HGS1006-1056]). Dieser Unterschied erreicht in Woche 52 statistische Signifikanz für die Studie HGS1006-1057 sowie für die gepoolte Analyse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da die Ergebnisse der Gesamtpopulation (mITT Population) lediglich zum Zweck der Vollständigkeit dargestellt werden und nicht primär zur Nutzenbewertung herangezogen werden, wird auf das Durchführen einer Meta-Analyse für die Gesamtpopulation verzichtet. Aufgrund des identischen Studiendesigns der beiden Phase III-Studien und der Nicht-Signifikanz des Behandlungs-Studieninteraktionstests kann eine gepoolte Analyse vorgenommen werden, deren Ergebnisse in der Tabelle der Einzelstudienresultate ergänzend dargestellt sind.

H.4.3.1.3.1.9 Veränderung der Prednisolon-Dosis – RCT (mITT-Population)

Tabelle 4-34 (Anhang 4-H): Operationalisierung von „Veränderung der Prednisolon-Dosis“ (mITT-Population)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006- C1057)	<ul style="list-style-type: none"> • Die Reduktion der durchschnittlichen Prednisolon-Dosis um $\geq 25\%$ vom Ausgangswert auf $\leq 7,5$ mg/Tag im Zeitraum Woche 40-52 war ein bedeutender sekundärer Endpunkt. In die Analyse gehen Patienten mit einem Ausgangswert (zu Studienbeginn) für die Prednisolon-Dosis von $> 7,5$ mg/Tag ein. Studienabbrecher wurden als Nichtansprecher gewertet. • Die Prednisolon-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg /Tag zu Woche 52 wurde analysiert für diejenigen Patienten, die als Ausgangswert (zu Studienbeginn) eine Prednisolon-Dosis von $> 7,5$ mg/Tag aufwiesen. Studienabbrecher wurden als Nichtansprecher gewertet. • Die Prednisolon-Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag zu Woche 52 wurde analysiert für diejenigen Patienten, die als Ausgangswert (zu Studienbeginn) eine Prednisolon-Dosis von $\leq 7,5$ mg/Tag aufwiesen; Auswertung der Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören.; Studienabbrecher wurden als Nichtansprecher gewertet.
NCT00410384 (HGS1006- C1056)	<ul style="list-style-type: none"> • Die Reduktion der durchschnittlichen Prednisolon-Dosis um $\geq 25\%$ vom Ausgangswert auf $\leq 7,5$ mg/Tag im Zeitraum Woche 40-52 war ein bedeutender sekundärer Endpunkt. In die Analyse gehen Patienten mit einem Ausgangswert (zu Studienbeginn) für die Prednisolon-Dosis von $> 7,5$ mg/Tag ein. Studienabbrecher wurden als Nichtansprecher gewertet. • Die Prednisolon-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg /Tag zu Woche 52 wurde analysiert für diejenigen Patienten, die als Ausgangswert (zu Studienbeginn) eine Prednisolon-Dosis von $> 7,5$ mg/Tag aufwiesen. Studienabbrecher wurden als Nichtansprecher gewertet. • Die Prednisolon-Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag zu Woche 52 wurde analysiert für diejenigen Patienten, die als Ausgangswert (zu Studienbeginn) eine Prednisolon-Dosis von $\leq 7,5$ mg/Tag aufwiesen; Auswertung der Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören.; Studienabbrecher wurden als Nichtansprecher gewertet.

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

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

Tabelle 4-35 (Anhang 4-H): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Prednisolon-Dosis“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Die drei Endpunkte zur Prednisolon-Veränderung sind bezüglich des Verzerrungspotentials identisch zu bewerten, da es bezüglich keines der Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene Unterschiede zwischen den drei Endpunkten gibt. Deshalb wird hier nur eine zusammengefasste Bewertung für die drei Endpunkte zur Prednisolon-Veränderung angegeben.

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

Tabelle 4-36 (Anhang 4-H): Ergebnisse für „Veränderung der Prednisolon-Dosis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT Population

Prednisolon-Reduktion um $\geq 25\%$ (bzw. $\geq 50\%$ für Phase II-Studie LBSL02) vom Ausgangswert auf $\leq 7,5$ mg/Tag im Zeitraum Woche 40-52						
	Anzahl der Patienten in der Analyse (Ausgangswert von Prednisolon $> 7,5$ mg/Tag)		N (%)		Odds Ratio*** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
Studie	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT004244 76 (HGS1006- C1057)	192	204	23 (12,0)	38 (18,6)	---	1,75 (0,99-3,08) p = 0,0526
NCT004103 84 (HGS1006- C1056)	126	120	16 (12,7)	20 (16,7)	---	1,26 (0,61-2,60) p = 0,5323
Gepoolte Phase III- Analyse**	318	324	39 (12,3)	58 (17,9)	---	1,57 (1,01-2,45) p = 0,0451
Prednisolon-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag zu Woche 52						
	Anzahl der Patienten in der Analyse (Ausgangswert von Prednisolon $> 7,5$ mg/Tag)		N (%)		Odds Ratio*** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
Studie	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	192	204	26 (13,5)	44 (21,6)	---	1,82 (1,07-3,12) p = 0,0280
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	126	120	20 (15,9)	27 (22,5)	---	1,46 (0,76-2,80) p = 0,2518
Gepoolte Phase III- Analyse**	318	324	46 (14,5)	71 (21,9)	---	1,67 (1,11-2,53) p = 0,0140

Tabelle 4-142 (Anhang 4-H) (Fortsetzung): Ergebnisse für „Veränderung der Prednisolon-Dosis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT Population

Prednisolon-Erhöhung auf > 7,5 mg/Tag zu Woche 52						
	Anzahl der Patienten in der Analyse (Ausgangswert von Prednisolon ≤ 7,5 mg/Tag)		N (%)		Odds Ratio*** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
Studie	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	95	86	21 (22,1)	11 (12,8)	---	0,51 (0,22-1,15) p = 0,1036
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	149	153	23 (15,4)	15 (9,8)	---	0,63 (0,31-1,28) p = 0,2028
Gepoolte Phase III- Analyse**	244	239	44 (18,0)	26 (10,9)	---	0,58 (0,34-0,98) p = 0,0438
Prednisolon-Reduktion ≥ 25% vom Ausgangswert auf ≤ 7,5 mg/Tag im Zeitraum Woche 64-76						
	Anzahl der Patienten in der Analyse (Ausgangswert von Prednisolon > 7,5 mg/Tag)		N (%)		Odds Ratio*** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
Studie	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	126	120	22 (17,5)	29 (24,2)	---	1,43 (0,76-2,68) p = 0,2686

Tabelle 4-142 (Anhang 4-H) (Fortsetzung): Ergebnisse für „Veränderung der Prednisolon-Dosis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT Population

Prednisolon-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag zu Woche 76						
	Anzahl der Patienten in der Analyse (Ausgangswert von Prednisolon $> 7,5$ mg/Tag)		N (%)		Odds Ratio*** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
Studie	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	126	120	22 (17,5)	31 (25,8)	---	1,58 (0,85-2,95) p = 0,1486
Prednisolon-Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag zu Woche 76						
	Anzahl der Patienten in der Analyse (Ausgangswert von Prednisolon $\leq 7,5$ mg/Tag)		N (%)		Odds Ratio*** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
Studie	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	149	153	54 (36,2)	55 (35,9)	---	0,99 (0,61-1,59) p = 0,9526

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** Auswertung der gepoolten Daten aus den beiden Phase III-Studien NCT00424476 (HGS1006-C1057) und NCT00410384 (HGS1006-C1056).

*** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std), Ethnie (+ Faktor Studie zusätzlich für den gepoolten Fall)

Zusammenfassende Beschreibung für „Veränderung der Prednisolon-Dosis“ (mITT-Population):Prednisolon-Reduktion um $\geq 25\%$ vom Ausgangswert auf $\leq 7,5$ mg/Tag im Zeitraum Woche 40-52

- In der gepoolten Analyse der Phase III-Studien (HGS1006-C1056 + HGS1006-C1057) konnten statistisch signifikant mehr Patienten unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie die Prednisolon-Dosis in den letzten 3 Monaten der Studie reduzieren als unter Plazebo + Basistherapie (18% vs. 12%).
- In der Studie HGS1006-C1057 können numerisch mehr Patienten die Prednisolon-Dosis in den letzten 3 Monaten der Studie reduzieren. Statistische Signifikanz wird in dieser Studie nicht erreicht ($p = 0,0526$).
- In der Studie HGS1006-C1056 können numerisch mehr Patienten die Prednisolon-Dosis in den letzten 3 Monaten der Studie reduzieren, ohne dass statistische Signifikanz erreicht wird.

Prednisolon-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag zu Woche 52

- In der gepoolten Analyse der Phase III-Studien (HGS1006-C1056 + HGS1006-C1057) können signifikant mehr Patienten unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie die Prednisolon-Dosis zur Woche 52 auf $\leq 7,5$ mg/Tag reduzieren als unter Plazebo + Basistherapie (22% vs. 15%).
- In der Einzelauswertung der Studie HGS1006-C1057 ist diese Steroid-Einsparung ebenfalls statistisch signifikant für Belimumab 10 mg/kg KG gegenüber Plazebo + Basistherapie (22% vs. 14% für Plazebo).
- In der Einzelauswertung der Studie HGS1006-C1056 ist die Steroid-Einsparung für Belimumab 10 mg/kg KG gegenüber Plazebo + Basistherapie numerisch besser, der Unterschied ist aber nicht statistisch signifikant (23% vs. 16% für Plazebo).

Prednisolon-Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag zu Woche 52

- In der gepoolten Analyse der Phase III-Studien (HGS1006-C1056 + HGS1006-C1057) müssen statistisch signifikant weniger Patienten unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie die Prednisolon-Dosis zur Woche 52 auf $> 7,5$ mg/Tag erhöhen als unter Plazebo + Basistherapie (11% vs. 18%).
- In den Einzelauswertungen der Studien HGS1006-C1057 und HGS1006-C1056 müssen numerisch weniger Belimumab-Patienten die Prednisolon-Dosis erhöhen. Die Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Veränderungen der Prednisolon-Dosis bis 76 Wochen (HGS1006-C1056)

- Für die Reduktion der Prednisolon-Dosis setzt sich in der Studie HGS1006-C1056 bis Woche 76 der Einspar-Effekt durch Belimumab fort. Unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie können numerisch mehr Patienten die Prednisolon-Dosis auf $\leq 7,5$

mg/Tag reduzieren als unter Plazebo + Basistherapie, sowohl für die Reduktion um $\geq 25\%$ vom Ausgangswert auf $\leq 7,5$ mg/Tag im Zeitraum Woche 64-76 als auch für die Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag zu Woche 76. Statistische Signifikanz wird nicht erreicht.

- Ein ähnlich großer Anteil von Patienten in beiden Gruppen (ca. 36%) erhöhte die Prednisolon-Dosis auf $> 7,5$ mg/Tag zu Woche 76.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da die Ergebnisse der Gesamtpopulation (mITT Population) lediglich zum Zweck der Vollständigkeit dargestellt werden und nicht primär zur Nutzenbewertung herangezogen werden, wird auf das Durchführen einer Meta-Analyse für die Gesamtpopulation verzichtet. Aufgrund des identischen Studiendesigns der beiden Phase III-Studien und der Nicht-Signifikanz des Behandlungs-Studieninteraktionstests kann eine gepoolte Analyse vorgenommen werden, deren Ergebnisse in der Tabelle der Einzelstudienresultate ergänzend dargestellt sind.

H.4.3.1.3.1. 10 Lebensqualität (SF-36) – RCT (mITT-Population)

Die Lebensqualität wurde u.a. gemessen per Short Form 36 (SF-36) Fragebogen zur gesundheitsbezogene Lebensqualität. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Summenscores zur physischen (Physical Component Score = PCS) und mentalen Lebensqualität (Mental Component Score = MCS) dargestellt. Ergebnisse zu den einzelnen Subskalen sind Gegenstand des nachfolgenden Abschnitts.

Tabelle 4-37 (Anhang 4-H): Operationalisierung von „Lebensqualität (SF-36)“ (mITT-Population)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006- C1057)	Die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert in den beiden Summenscores des SF-36 Fragebogens wird zu Woche 24 und 52 dargestellt. Die beiden Summenscores sind (berechnet jeweils nach dem SF-36 Scoring-Algorithmus): <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Gesundheit (Physical Component Score: PCS) • Psychische Gesundheit (Mental Component Score: MCS) Eine Zunahme des SF-36-Wertes bedeutet jeweils eine Verbesserung der Lebensqualität. LOCF für fehlende Daten.
NCT00410384 (HGS1006- C1056)	Die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert in den beiden Summenscores des SF-36 Fragebogens wird zu Woche 24 und 52 dargestellt. Die beiden Summenscores sind (berechnet jeweils nach dem SF-36 Scoring-Algorithmus): <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Gesundheit (Physical Component Score: PCS) • Psychische Gesundheit (Mental Component Score: MCS) Eine Zunahme des SF-36-Wertes bedeutet jeweils eine Verbesserung der Lebensqualität. LOCF für fehlende Daten.

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

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

Tabelle 4-38 (Anhang 4-H): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (SF-36)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Die beiden Endpunkte zur Lebensqualität nach SF-36 (PCS und MCS) sind bezüglich des Verzerrungspotentials identisch zu bewerten, da es bezüglich keines der Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene Unterschiede zwischen den beiden Endpunkten gibt. Deshalb wird hier nur eine zusammengefasste Bewertung für die beiden Endpunkte zur Lebensqualität nach SF-36 (PCS und PCS) angegeben.

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

Tabelle 4-39 (Anhang 4-H): Ergebnisse für „Lebensqualität (SF-36)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT Population

Durchschnittliche Veränderung der Lebensqualität (SF-36) zur Woche 24						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		SF-36, PCS LS Mean*** ± SE p-Wert Hedges' g*** [95% KI]		SF-36, MCS LS Mean*** ± SE p-Wert Hedges' g*** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	286	284	3,26 ± 0,54 --- ---	3,34 ± 0,55 p = 0,8870 0,01[-0,15;0,18]	2,52 ± 0,71 --- ---	2,99 ± 0,72 p = 0,5124 0,05[-0,11;0,22]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	274	269	5,63 ± 0,74 --- ---	5,36 ± 0,72 p = 0,6601 -0,04[-0,21;0,13]	2,60 ± 0,98 --- ---	2,27 ± 0,96 p = 0,6849 -0,03[-0,20;0,13]
Gepoolte Phase III- Analyse**	560	553	4,05 ± 0,44 --- ---	3,98 ± 0,44 p = 0,8679 -0,01[-0,13;0,11]	2,44 ± 0,58 --- ---	2,53 ± 0,58 p = 0,8670 0,01[-0,11;0,13]

Tabelle 4-145 (Anhang 4-H) (Fortsetzung) Ergebnisse für „Lebensqualität (SF-36)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT Population

Durchschnittliche Veränderung der Lebensqualität (SF-36) zur Woche 52						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		SF-36, PCS LS Mean*** ± SE p-Wert Hedges' g*** [95% KI]		SF-36, MCS LS Mean*** ± SE p-Wert Hedges' g*** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	286	284	2,84 ± 0,60 --- ---	4,19 ± 0,60 p = 0,0247 0,19[0,02;0,35]	2,64 ± 0,75 --- ---	3,37 ± 0,76 p = 0,3361 0,08[-0,08;0,24]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	274	269	4,60 ± 0,78 --- ---	5,03 ± 0,77 p = 0,5134 0,06[-0,11;0,22]	1,39 ± 1,00 --- ---	2,37 ± 0,98 p = 0,2420 0,10[-0,07;0,27]
Gepoolte Phase III- Analyse**	560	553	3,38 ± 0,47 --- ---	4,31 ± 0,47 p = 0,0374 0,12[0,01;0,24]	1,96 ± 0,60 --- ---	2,81 ± 0,60 p = 0,1291 0,09[-0,03;0,21]
Durchschnittliche Veränderung der Lebensqualität (SF-36) zur Woche 76						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		SF-36, PCS LS Mean*** ± SE p-Wert Hedges' g*** [95% KI]		SF-36, MCS LS Mean*** ± SE p-Wert Hedges' g*** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	274	269	4,43 ± 0,80 --- ---	4,92 ± 0,78 p = 0,4678 0,06[-0,11;0,23]	1,47 ± 1,04 --- ---	2,04 ± 1,02 p = 0,5068 0,06[-0,11;0,23]

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** Auswertung der gepoolten Daten aus den beiden Phase III-Studien NCT00424476 (HGS1006-C1057) und NCT00410384 (HGS1006-C1056).

*** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (<2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std), Ethnie (+ Faktor Studie zusätzlich für den gepoolten Fall)

Zusammenfassende Beschreibung für „Lebensqualität (SF-36)“ (mITT-Population):Veränderung der Lebensqualität (SF-36: Körperliche Gesundheit, PCS) zur Woche 24

- In den beiden Phase III-Studien, sowie in der gepoolten Analyse der Phase III-Studien (HGS1006-C1056 + HGS1006-C1057), wird keine statistisch signifikante Verbesserung erreicht.

Veränderung der Lebensqualität (SF-36: Körperliche Gesundheit, PCS) zur Woche 52

- In der gepoolten Analyse der Phase III-Studien (HGS1006-C1056 + HGS1006-C1057) können signifikant mehr Patienten unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie eine Verbesserung im PCS des SF-36 erreichen ($p = 0,0374$).
- Auch in der Studie HGS1006-C1057 ist die Verbesserung unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im PCS des SF-36 statistisch signifikant höher als unter Placebo + Basistherapie.
- In der Studie HGS1006-C1056 hingegen wird unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie zwar eine numerische Verbesserung gegenüber Placebo + Basistherapie jedoch keine statistische Signifikanz erreicht.

Veränderung der Lebensqualität (SF-36: Psychische Gesundheit, MCS) zur Woche 24 bzw. 52

- In beiden Phase III-Studien wurden jeweils zu Woche 24 und zu Woche 52 numerische Verbesserungen für MCS des SF-36 unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Placebo + Basistherapie beobachtet (Ausnahme: Studie HGS1006-C1056 zu Woche 24), diese Unterschiede sind jedoch jeweils nicht statistisch signifikant.

Veränderung der Lebensqualität (SF-36 Körperliche und Psychische Gesundheit, PCS + MCS) zur Woche 76

- In Studie HGS1006-C1056 war zur Woche 76 eine numerische Verbesserung des SF-36 in den beiden Summenscores PCS und MCS zu erkennen. Jedoch wurde keine statistische Signifikanz erreicht.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da die Ergebnisse der Gesamtpopulation (mITT Population) lediglich zum Zweck der Vollständigkeit dargestellt werden und nicht primär zur Nutzenbewertung herangezogen werden, wird auf das Durchführen einer Meta-Analyse für die Gesamtpopulation verzichtet. Aufgrund des identischen Studiendesigns der beiden Phase III-Studien und der Nicht-Signifikanz des Behandlungs-Studieninteraktionstests kann eine gepoolte Analyse

vorgenommen werden, deren Ergebnisse in der Tabelle der Einzelstudienresultate ergänzend dargestellt sind.

H.4.3.1.3.1.11 Lebensqualität (SF-36): Subskalen des SF-36 – RCT (mITT-Population)

Die Lebensqualität wurde u.a. gemessen per Short Form 36 (SF-36) Fragebogen zur gesundheitsbezogene Lebensqualität. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse zu den einzelnen Subskalen dargestellt – ergänzend zu den Summenscores (PCS und MCS) des vorherigen Abschnitts.

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

Tabelle 4-40 (Anhang 4-H): Operationalisierung von „Lebensqualität (SF-36): Subskalen des SF-36“ (mITT-Population)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	<p>Die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert in den einzelnen Subskalen des SF-36 Fragebogens wird zu Woche 24 und 52 dargestellt. Die einzelnen Subskalen sind folgende (berechnet jeweils nach dem SF-36 Scoring-Algorithmus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Funktionsfähigkeit • Körperliche Rollenfunktion • Körperliche Schmerzen • Allgemeine Gesundheit • Vitalität • Soziale Funktionsfähigkeit • Emotionale Rollenfunktion • Psychisches Wohlbefinden <p>Eine Zunahme des SF-36-Wertes bedeutet jeweils eine Verbesserung der Lebensqualität. LOCF für fehlende Daten.</p>
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	<p>Die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert in den einzelnen Subskalen des SF-36 Fragebogens wird zu Woche 24 und 52 dargestellt. Die einzelnen Subskalen sind folgende (berechnet jeweils nach dem SF-36 Scoring-Algorithmus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Funktionsfähigkeit • Körperliche Rollenfunktion • Körperliche Schmerzen • Allgemeine Gesundheit • Vitalität • Soziale Funktionsfähigkeit • Emotionale Rollenfunktion • Psychisches Wohlbefinden <p>Eine Zunahme des SF-36-Wertes bedeutet jeweils eine Verbesserung der Lebensqualität. LOCF für fehlende Daten.</p>

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

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

Tabelle 4-41 (Anhang 4-H): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (SF-36): Subskalen des SF-36“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Alle acht Subskalen zur Lebensqualität nach SF-36 sind bezüglich des Verzerrungspotentials identisch zu bewerten, da es bezüglich keines der Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene Unterschiede zwischen den acht Endpunkten gibt. Deshalb wird hier nur eine zusammengefasste Bewertung für die acht Subskalen zur Lebensqualität nach SF-36 angegeben.

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

Die Ergebnisse zu den einzelnen Subskalen des SF-36 werden jeweils auf Basis der Einzelstudien dargestellt. Auf die Darstellung der gepoolten Analyse wird an dieser Stelle

verzichtet, da es als ausreichend erachtet wird, dass die gepoolten Ergebnisse für die Summenscores (MCS bzw. PCS) im vorherigen Abschnitt aufgeführt sind.

Tabelle 4-42 (Anhang 4-H): Ergebnisse für „Lebensqualität (SF-36): Subskalen des SF-36“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT Population)

Durchschnittliche Veränderung „Körperliche Funktionsfähigkeit“ (SF-36) gegenüber Baseline (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 24 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]		Woche 52 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	287	290	5,18 ± 1,40 --- ---	6,34 ± 1,41 p = 0,4077 0,07[-0,09;0,23]	5,22 ± 1,52 --- ---	9,47 ± 1,52 p = 0,0100 0,22[0,05;0,38]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	274	269	10,20 ± 1,85 --- ---	12,07 ± 1,82 p = 0,2277 0,10[-0,06;0,27]	9,34 ± 1,99 --- ---	11,34 ± 1,95 p = 0,2302 0,10[-0,07;0,27]
Durchschnittliche Veränderung „Körperliche Funktionsfähigkeit“ (SF-36) gegenüber Baseline (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 76 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]			
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*		
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	274	269	9,84 ± 2,02 --- ---	11,13 ± 1,98 p = 0,4455 0,07[-0,10;0,23]		
Durchschnittliche Veränderung „Körperliche Rollenfunktion“ (SF-36) gegenüber Baseline (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 24 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]		Woche 52 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	286	290	8,38 ± 1,67 --- ---	8,81 ± 1,68 p = 0,8009 0,02[-0,14;0,18]	7,85 ± 1,77 --- ---	8,48 ± 1,77 p = 0,7224 0,03[-0,13;0,19]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	274	269	15,60±2,22 --- ---	10,96 ± 2,18 p = 0,0128 -0,21[-0,38;-0,05]	10,25 ± 2,33 --- ---	9,25 ± 2,29 p = 0,6058 -0,04[-0,21;0,12]
Durchschnittliche Veränderung „Körperliche Rollenfunktion“ (SF-36) gegenüber Baseline (mITT Population)						

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 76 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]			
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*		
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	274	269	8,96±2,40 --- ---	7,65 ± 2,35 p = 0,5149 -0,05[-0,22;0,11]		
Durchschnittliche Veränderung „Körperliche Schmerzen“ (SF-36) gegenüber Baseline (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 24 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]		Woche 52 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	287	290	9,41±1,74 --- ---	10,00 ± 1,75 p = 0,7361 0,03[-0,13;0,19]	7,53 ± 1,81 --- ---	12,13 ± 1,82 p = 0,0120 0,21[0,05;0,37]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	274	271	13,78±2,10 --- ---	13,22 ± 2,05 p = 0,7509 -0,03[-0,20;0,14]	12,41±2,19 --- ---	14,63 ± 2,14 p = 0,2242 0,10[-0,06;0,27]
Durchschnittliche Veränderung „Körperliche Schmerzen“ (SF-36) gegenüber Baseline (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 76 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]			
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*		
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	274	271	11,59±2,23 --- ---	14,15 ± 2,18 p = 0,1689 0,12[-0,05;0,29]		

Durchschnittliche Veränderung „Allgemeine Gesundheit“ (SF-36) gegenüber Baseline (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 24 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]		Woche 52 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	287	286	8,49 ± 1,29 --- ---	7,51 ± 1,30 p = 0,4520 -0,06[-0,23;0,10]	7,55 ± 1,39 --- ---	10,16 ± 1,41 p = 0,0643 0,15[-0,01;0,32]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	274	271	8,45±1,50 --- ---	8,87 ± 1,48 p = 0,7392 0,03[-0,14;0,20]	6,35 ± 1,55 --- ---	7,72 ± 1,52 p = 0,2886 0,09[-0,08;0,26]
Durchschnittliche Veränderung „Allgemeine Gesundheit“ (SF-36) gegenüber Baseline (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 76 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]			
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*		
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	274	271	6,81±1,62 --- ---	8,35 ± 1,58 p = 0,2545 0,10[-0,07;0,27]		
Durchschnittliche Veränderung „Vitalität“ (SF-36) gegenüber Baseline (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 24 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]		Woche 52 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	287	290	8,44 ± 1,39 --- ---	8,44 ± 1,39 p = 0,1383 0,12[-0,04;0,29]	5,61 ± 1,46 --- ---	8,94 ± 1,47 p = 0,0237 0,19[0,03;0,35]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	274	271	10,50±1,88 --- ---	9,57 ± 1,84 p = 0,5532 -0,05[-0,22;0,12]	8,03 ± 1,92 --- ---	11,04 ± 1,88 p = 0,0601 0,16[-0,01;0,33]
Durchschnittliche Veränderung „Vitalität“ (SF-36) gegenüber Baseline (mITT Population)						

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 76 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]			
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*		
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	274	271	7,96±2,03 --- ---	9,90 ± 1,98 p = 0,2517 0,10[-0,07;0,27]		
Durchschnittliche Veränderung „Soziale Funktionsfähigkeit“ (SF-36) gegenüber Baseline (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 24 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]		Woche 52 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	287	290	5,86 ± 1,71 --- ---	6,84 ± 1,71 p = 0,5728 0,05[-0,12;0,21]	6,32 ± 1,86 --- ---	8,74 ± 1,87 p = 0,1975 0,11[-0,06;0,27]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	274	271	8,90±2,30 --- ---	8,12 ± 2,25 p = 0,6849 -0,03[-0,20;0,13]	3,35 ± 2,34 --- ---	6,28 ± 2,29 p = 0,1342 0,13[-0,04;0,30]
Durchschnittliche Veränderung „Soziale Funktionsfähigkeit“ (SF-36) gegenüber Baseline (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 76 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]			
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*		
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	274	271	4,08±2,38 --- ---	5,96 ± 2,33 p = 0,3445 0,08[-0,09;0,25]		

Durchschnittliche Veränderung „Emotionale Rollenfunktion“ (SF-36) gegenüber Baseline (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 24 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]		Woche 52 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	287	289	5,57 ± 1,61 --- ---	6,97 ± 1,63 p = 0,3882 0,05[-0,11;0,22]	4,31 ± 1,74 --- ---	7,82 ± 1,75 p = 0,0454 0,17[>0,00;0,33]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	274	271	6,88±2,30 --- ---	5,58 ± 2,26 p = 0,5014 -0,06[-0,23;0,11]	3,97 ± 2,38 --- ---	4,53 ± 2,33 p = 0,7769 0,02[-0,14;0,19]
Durchschnittliche Veränderung „Emotionale Rollenfunktion“ (SF-36) gegenüber Baseline (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 76 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]			
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*		
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	274	271	3,89±2,47 --- ---	4,04 ± 2,42 p = 0,9426 0,01[-0,16;0,17]		
Durchschnittliche Veränderung „Psychisches Wohlbefinden“ (SF-36) gegenüber Baseline (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 24 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]		Woche 52 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	287	289	4,87 ± 1,33 --- ---	4,96 ± 1,33 p = 0,9456 0,01[-0,16;0,17]	6,26 ± 1,39 --- ---	6,11 ± 1,39 p = 0,9141 -0,01[-0,17;0,15]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	274	271	4,98±1,64 --- ---	5,25 ± 1,61 p = 0,8438 0,02[-0,15;0,18]	4,62 ± 1,72 --- ---	6,12 ± 1,68 p = 0,2867 0,09[-0,08;0,26]
Durchschnittliche Veränderung „Psychisches Wohlbefinden“ (SF-36) gegenüber Baseline (mITT Population)						

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 76 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	274	271	4,44±1,79 --- ---	5,24 ± 1,76 p = 0,5930 0,05[-0,12;0,21]

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (<2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std), Ethnie, der jeweilige SF -36 Wert bei Baseline (+ Faktor Studie zusätzlich für den gepoolten Fall)

Abkürzungen: SE = Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

Zusammenfassende Beschreibung für „Lebensqualität (SF-36): Subskalen des SF-36“ (mITT-Population):

Körperliche Funktionsfähigkeit (SF-36):

Für alle dargestellten Zeitpunkte (Woche 24, 52 und 76 (Studie HSG1006-C1056)) ist eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen. Für Studie HSG1006-C1057 ist der Unterschied zu Woche 52 statistisch signifikant.

Körperliche Rollenfunktion (SF-36):

Für die Studie HSG1006-C1057 ist eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie in den dargestellten Wochen 24 und 52 zu erkennen. Dieser Unterschied ist jeweils nicht statistisch signifikant. Für Studie HSG1006-C1056 ist für Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil für Plazebo + Basistherapie vorhanden, der sich jedoch im weiteren Studienverlauf (Woche 52 und 76) relativiert (keine statistische Signifikanz mehr zu diesen Zeitpunkten).

Körperliche Schmerzen (SF-36):

Für alle dargestellten Zeitpunkte (Woche 24, 52 und 76 (Studie HSG1006-C1056)) ist eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen (Ausnahme: Woche 24 in

Studie HSG1006-C1056). Für Studie HSG1006-C1057 ist der Unterschied zu Woche 52 statistisch signifikant.

Allgemeine Gesundheit (SF-36):

Für alle dargestellten Zeitpunkte (Woche 24, 52 und 76 (Studie HSG1006-C1056)) ist eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen (Ausnahme: Woche 24 in Studie HSG1006-C1057). Für keinen der beobachteten Unterschiede liegt statistische Signifikanz vor.

Vitalität (SF-36):

Ein geringer numerischer (nicht statistisch signifikanter) Vorteil zu Woche 24 für Plazebo + Basistherapie als unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie in beiden Studien kehrt sich ab Woche 52 um, indem jeweils eine deutlichere Verbesserung (gegenüber Baseline) in der Belimumab-Gruppe zu beobachten ist. Für Studie HSG1006-C1057 ist diese Verbesserung zu Woche 52 statistisch signifikant.

Soziale Funktionsfähigkeit (SF-36):

Für alle dargestellten Zeitpunkte (Woche 24, 52 und 76 (Studie HSG1006-C1056)) ist eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen (Ausnahme: Woche 24 in Studie HSG1006-C1056). Für keinen der beobachteten Unterschiede liegt statistische Signifikanz vor.

Emotionale Rollenfunktion (SF-36):

Für alle dargestellten Zeitpunkte (Woche 24, 52 und 76 (Studie HSG1006-C1056)) ist eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen (Ausnahme: Woche 24 in Studie HSG1006-C1056). Für Studie HSG1006-C1057 ist der Unterschied zu Woche 52 statistisch signifikant.

Psychisches Wohlbefinden (SF-36):

Für alle dargestellten Zeitpunkte (Woche 24, 52 und 76 (Studie HSG1006-C1056)) ist eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen (Ausnahme: Woche 52 in Studie HSG1006-C1057). Für keinen der beobachteten Unterschiede liegt statistische Signifikanz vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da die Ergebnisse der Gesamtpopulation (mITT Population) lediglich zum Zweck der Vollständigkeit dargestellt werden und nicht primär zur Nutzenbewertung herangezogen werden, wird auf das Durchführen einer Meta-Analyse für die Gesamtpopulation verzichtet.

H.4.3.1.3.1.12 Lebensqualität (EQ-5D) – RCT (mITT-Population)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde auch über den EQ-5D erhoben. Der EQ-5D ist ein Fragebogen zur Lebensqualität und beschreibt in 5 Dimensionen (Beweglichkeit/Mobilität; Fähigkeit, Für sich selbst sorgen; Allgemeine Tätigkeiten; Schmerzen/Körperliche Beschwerden; Angst/Niedergeschlagenheit) den Gesundheitszustand des Patienten. In diesem Abschnitt wird der Summenscore des EQ-5D dargestellt, der sich aus den gewichteten Subskalen errechnet. Die Werte des Summenscores liegen im Allgemeinen zwischen 1 (perfekte Gesundheit) und 0 (Tod).

Die Ergebnisse der einzelnen Subskalen werden im nachfolgenden Abschnitt dargestellt.

Tabelle 4-43(Anhang 4-H): Operationalisierung von „Lebensqualität (EQ-5D)“ (mITT-Population)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	Der EQ-5D Fragebogen wurde zu jedem im Studienprotokoll vorgesehenen Besuch von den Patienten ausgefüllt. Dargestellt werden hier die Analysen des gewichteten Summenscores zu Woche 24 und 52. Die Werte des Summenscores liegen im Allgemeinen zwischen 1 (perfekte Gesundheit) und 0 (Tod). Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	Der EQ-5D Fragebogen wurde zu jedem im Studienprotokoll vorgesehenen Besuch von den Patienten ausgefüllt. Dargestellt werden hier die Analysen des gewichteten Summenscores zu Woche 24 und 52. Die Werte des Summenscores liegen im Allgemeinen zwischen 1 (perfekte Gesundheit) und 0 (Tod). Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.

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

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

Tabelle 4-44 (Anhang 4-H): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (EQ-5D)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

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

Tabelle 4-45 (Anhang 4-H): Ergebnisse für „Lebensqualität (EQ-5D)“ – mITT Population

Durchschnittliche Veränderung der Lebensqualität (EQ-5D)				
	Woche 24		Woche 52	
	N LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]		N LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	
Studie	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	N=263 0,04 ± 0,01 --- ---	N=261 0,06 ± 0,01 p = 0,2373 0,14[-0,03;0,31]	N=222 0,04 ± 0,01 --- ---	N=230 0,06 ± 0,01 p = 0,1442 0,12[-0,06;0,31]
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	N=236 0,04 ± 0,01 --- ---	N=237 0,04 ± 0,01 p = 0,6379 -0,07[-0,25;0,11]	N=198 0,05 ± 0,01 --- ---	N=200 0,06 ± 0,01 p = 0,8150 0,00[-0,20;0,20]
Durchschnittliche Veränderung der Lebensqualität (EQ-5D)				
	Woche 76			
	N LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]			
Studie	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*		
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	N=180 0,05 ± 0,01 --- ---	N=183 0,06 ± 0,01 p = 0,5232 0,07[-0,14;0,27]		

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die entsprechenden Baseline EQ-5D Werte

Abkürzungen: SE = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall

Zusammenfassende Beschreibung für „Lebensqualität (EQ-5D)“ (mITT-Population):

- Für beide Phase III-Studien wurden keine statistisch signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität nach EQ-5D für die jeweiligen dargestellten Zeitpunkte (Woche 24, 52 und 76 [Studie HGS1006-C1056]) beobachtet.
- Doch es ist für beide Studienjeweils eine numerische Verbesserung unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Plazebo + Basistherapie zu verzeichnen (Ausnahme: Studie HGS1006-C1056 in Woche 24).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da die Ergebnisse der Gesamtpopulation (mITT Population) lediglich zum Zweck der Vollständigkeit dargestellt werden und nicht primär zur Nutzenbewertung herangezogen werden, wird auf das Durchführen einer Meta-Analyse für die Gesamtpopulation verzichtet.

H.4.3.1.3.1.13 Lebensqualität (EQ-5D): Subskalen des EQ-5D – RCT (mITT-Population)

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der fünf Subskalen des EQ-5D (Beweglichkeit/Mobilität; Fähigkeit, Für sich selbst sorgen; Allgemeine Tätigkeiten; Schmerzen/Körperliche Beschwerden; Angst/Niedergeschlagenheit) dargestellt. Desweiteren werden hier die Ergebnisse der visuellen Analogskala, die ebenfalls im Rahmen der EQ-5D Gesundheitsfragebogens abgefragt wird, beschrieben.

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

Tabelle 4-46 (Anhang 4-H): Operationalisierung von „Lebensqualität (EQ-5D): Subskalen des EQ-5D“ (mITT-Population)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	<p>Der EQ-5D Gesundheitsfragebogen wurde zu jedem im Studienprotokoll vorgesehenen Besuch von den Patienten ausgefüllt. Dargestellt werden hier die Analysen der fünf Subscores zu Woche 24 und 52:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beweglichkeit/Mobilität • Für sich selbst sorgen • Allgemeine Tätigkeiten • Schmerzen/Körperliche Beschwerden • Angst/Niedergeschlagenheit <p>Die einzelnen Subscores bestehen jeweils aus drei Kategorien (keine, einige bzw. große Probleme/Schmerzen/Ängste). Dargestellt werden jeweils die Anteile und Odds Ratios, keine vs. einige oder große Probleme/Schmerzen/Ängste zu haben.</p> <p>Nicht eindeutig ausgefüllte Items (z.B. zwei Kästchen für einen Subscore angekreuzt) wurden als fehlend gewertet.</p> <p>Desweiteren werden die Ergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D dargestellt. Diese gibt auf einer Skala von 0 (schlechtest denkbare Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbare Gesundheitszustand) die Einschätzung des Patienten an, wie gut oder schlecht dieser seinen Gesundheitszustand einschätzt. Dargestellt werden die jeweiligen Änderungen gegenüber Baseline in Woche 24 und 52.</p> <p>Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p>
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	<p>Der EQ-5D Gesundheitsfragebogen wurde zu jedem im Studienprotokoll vorgesehenen Besuch von den Patienten ausgefüllt. Dargestellt werden hier die Analysen der fünf Subscores zu Woche 24 und 52:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beweglichkeit/Mobilität • Für sich selbst sorgen • Allgemeine Tätigkeiten • Schmerzen/Körperliche Beschwerden • Angst/Niedergeschlagenheit <p>Die einzelnen Subscores bestehen jeweils aus drei Kategorien (keine, einige bzw. große Probleme/Schmerzen/Ängste). Dargestellt werden jeweils die Anteile und Odds Ratios, keine vs. einige oder große Probleme/Schmerzen/Ängste zu haben.</p> <p>Nicht eindeutig ausgefüllte Items (z.B. zwei Kästchen für einen Subscore angekreuzt) wurden als fehlend gewertet.</p> <p>Desweiteren werden die Ergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D dargestellt. Diese gibt auf einer Skala von 0 (schlechtest denkbare Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbare Gesundheitszustand) die Einschätzung des Patienten an, wie gut oder schlecht dieser seinen Gesundheitszustand einschätzt. Dargestellt werden die jeweiligen Änderungen gegenüber Baseline in Woche 24 und 52.</p> <p>Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p>

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

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

Tabelle 4-47 (Anhang 4-H): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (EQ-5D) : Subskalen des EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Die sechs Endpunkte des EQ-5D (5 Einzeldimensionen und visuelle Analogskala) sind bezüglich des Verzerrungspotentials identisch zu bewerten, da es bezüglich keines der Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene Unterschiede zwischen den sechs Endpunkten gibt. Deshalb wird hier nur eine zusammengefasste Bewertung für die sechs Endpunkte des EQ-5D Schüben angegeben.

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

Die Ergebnisse zu den einzelnen Subskalen des SF-36 werden jeweils auf Basis der Einzelstudien dargestellt. Auf die Darstellung der gepoolten Analyse wird an dieser Stelle verzichtet, da es als ausreichend erachtet wird, dass die gepoolten Ergebnisse für die Summenscores (MCS bzw. PCS) im vorherigen Abschnitt aufgeführt sind.

Tabelle 4-48 (Anhang 4-H): Ergebnisse für „Lebensqualität (EQ-5D) : Subskalen des EQ-5D“ (mITT Population)

EQ-5D: Beweglichkeit/Mobilität (Woche 24) (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Problemen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	268	265	192 (71,6)	196 (74,0)	---	1,14 (0,74-1,75) p = 0,5641
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	241	244	145 (60,2)	154 (63,1)	---	1,05 (0,69-1,59) p = 0,8367
EQ-5D: Beweglichkeit/Mobilität (Woche 52) (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Problemen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	225	234	153 (68,0)	178 (76,1)	---	1,58 (<1,00-2,50) p = 0,0504
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	201	205	134 (66,7)	136 (66,3)	---	0,89 (0,56-1,43) p = 0,6317
EQ-5D: Beweglichkeit/Mobilität (Woche 76) (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Problemen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	182	189	120 (65,9)	126 (66,7)	---	0,88 (0,54-1,43) p = 0,6008
EQ-5D: Für sich selbst sorgen (Woche 24) (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Problemen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*

NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	266	265	229 (86,1)	231 (87,2)	---	1,21 (0,69-2,10) p = 0,5085
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	240	243	197 (82,1)	200 (82,3)	---	1,03 (0,59-1,79) p = 0,9104
EQ-5D: Für sich selbst sorgen (Woche 52) (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Problemen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	275	234	192 (85,3)	209 (89,3)	---	1,51 (0,82-2,79) p = 0,1852
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	201	206	164 (81,6)	175 (85,0)	---	1,16 (0,62-2,17) p = 0,6332
EQ-5D: Für sich selbst sorgen (Woche 76) (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Problemen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	183	189	152 (83,1)	161 (85,2)	---	1,05 (0,54-2,04) p = 0,8823
EQ-5D: Allgemeine Tätigkeiten (Woche 24) (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Problemen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	266	265	170 (63,9)	178 (67,2)	---	1,18 (0,79-1,76) p = 0,4094
NCT00410 384 (HGS1006)	241	244	124 (51,5)	118 (48,4)	---	0,90 (0,59-1,36) p = 0,6163

-C1056)						
EQ-5D: Allgemeine Tätigkeiten (Woche 52) (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Problemen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	224	234	148 (66,1)	164 (70,1)	---	1,20 (0,79-1,83) p = 0,3909
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	200	206	98 (49,0)	90 (43,7)	---	0,78 (0,50-1,20) p = 0,2542
EQ-5D: Allgemeine Tätigkeiten (Woche 76) (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Problemen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	183	189	94 (51,4)	97 (51,3)	---	1,01 (0,64-1,59) p = 0,9671
EQ-5D: Schmerzen/Körperliche Beschwerden (Woche 24) (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Schmerzen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	268	265	104 (38,8)	112 (42,3)	---	1,17 (0,80-1,72) p = 0,4214
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	240	243	50 (20,8)	56 (23,0)	---	1,49 (0,92-2,41) p = 0,1044
EQ-5D: Schmerzen/Körperliche Beschwerden (Woche 52) (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Schmerzen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab	Plazebo*	Belimumab	Plazebo*	Belimumab

		10 mg/kg KG*		10 mg/kg KG*		10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	225	234	81 (36,0)	106 (45,3)	---	1,50 (>1,00-2,24) p = 0,0494
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	201	206	45 (22,4)	52 (25,2)	---	1,41 (0,86-2,31) p = 0,1699
EQ-5D: Schmerzen/Körperliche Beschwerden (Woche 76) (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Schmerzen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	183	188	49 (26,8)	48 (25,5)	---	1,12 (0,68-1,85) p = 0,6451
EQ-5D: Angst/Niedergeschlagenheit (Woche 24) (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Ängsten		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	268	265	155 (57,8)	148 (55,8)	---	0,99 (0,68-1,45) p = 0,9766
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	242	244	130 (53,7)	132 (54,1)	---	1,06 (0,69-1,62) p = 0,7896
EQ-5D: Angst/Niedergeschlagenheit (Woche 52) (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Ängsten		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	225	234	120 (53,3)	134 (57,3)	---	1,20 (0,79-1,82) p = 0,3944
NCT00410 384	201	206	108	109	---	1,00

(HGS1006-C1056)			(53,7)	(52,9)		(0,64-1,57) p = 0,9973
EQ-5D: Angst/Niedergeschlagenheit (Woche 76) (mITT Population)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Ängsten		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	183	189	103 (56,3)	107 (56,6)	---	1,08 (0,67-1,71) p = 0,7603

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score ≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std), Ethnie und den jeweiligen EQ-5D Subskalen-Wert bei Baseline

Abkürzung: Pat. = Patienten

Tabelle 4-49 (Anhang 4-H): Ergebnisse für „Lebensqualität (EQ-5D) : visuelle Analogskala des EQ-5D“ (mITT-Population)

Durchschnittliche Veränderung „visuelle Analogskala“ (EQ-5D) gegenüber Baseline (mITT Population)				
Studie	Woche 24		Woche 52	
	N LS Mean \pm SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	N LS Mean \pm SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	N LS Mean \pm SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	N LS Mean \pm SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	N=266 6,89 \pm 0,89 --- ---	N=264 8,32 \pm 0,90 p = 0,2593 0,10[-0,07;0,27]	N=224 9,16 \pm 1,02 --- ---	N=235 10,68 \pm 1,00 p = 0,2880 0,10[-0,08;0,28]
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	N=236 7,72 \pm 1,10 --- ---	N=238 6,64 \pm 1,09 p = 0,4881 -0,06[-0,24;0,12]	N=195 8,71 \pm 1,21 --- ---	N=198 7,37 \pm 1,20 p = 0,4337 -0,08[-0,28;0,12]
Durchschnittliche Veränderung „visuelle Analogskala“ (EQ-5D) gegenüber Baseline (mITT Population)				

Studie	Woche 76	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	N=179 11,01 ± 1,25 --- ---	N=185 9,97 ± 1,23 p = 0,5537 -0,06[-0,27;0,14]

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustiert für den zugehörigen Wert der visuellen Analogskala bei Baseline

Abkürzung: SE = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall

Zusammenfassende Beschreibung für „Lebensqualität (EQ-5D) : Subskalen des EQ-5D“ (mITT-Population):

Beweglichkeit/Mobilität (EQ-5D):

Für die Studie HSG1006-C1057 ist der Anteil der Patienten ohne Probleme unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie höher als unter Plazebo + Basistherapie in den dargestellten Wochen 24 und 52. Dieser Unterschied ist jeweils nicht statistisch signifikant. Für Studie HSG1006-C1056 ist dieser Anteil zu Woche 24 ebenfalls höher in der Belimumab-Gruppe, in den Wochen 52 und 76 ist ein leichter Vorteil in der Plazebo-Gruppe zu erkennen. Keiner der beobachteten Unterschiede für diesen Endpunkt ist statistisch signifikant.

Für sich selbst sorgen (EQ-5D):

Für alle dargestellten Zeitpunkte (Woche 24, 52 und 76 (Studie HSG1006-C1056)) ist der Anteil der Patienten ohne Probleme unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Plazebo + Basistherapie jeweils höher. Statistische Signifikanz wird für keinen der dargestellten Zeitpunkte erreicht.

Allgemeine Tätigkeiten (EQ-5D):

Für die Studie HSG1006-C1057 ist der Anteil der Patienten ohne Probleme unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie höher als unter Plazebo + Basistherapie in den dargestellten Wochen 24 und 52. Dieser Unterschied ist jeweils nicht statistisch signifikant. Für Studie HSG1006-C1056 ist dieser Anteil zu Woche 24 und 52 etwas höher in der Plazebo-Gruppe

(nicht statistisch signifikant), zu Woche 76 liegt kein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen vor.

Schmerzen/Körperliche Beschwerden (EQ-5D):

Für alle dargestellten Zeitpunkte (Woche 24, 52 und 76 (Studie HSG1006-C1056)) ist der Anteil der Patienten ohne Probleme unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Plazebo + Basistherapie jeweils höher. In Studie HSG1006-C1057 ist dieser Unterschied zu Woche 52 statistisch signifikant.

Angst/Niedergeschlagenheit (EQ-5D):

Für diesen Endpunkt ist kein konstanter Trend zu erkennen. Zu Woche 24 ist der Anteil der Patienten ohne Probleme in Studie HSG1006-C1056 etwas höher unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie, während in Studie HSG1006-C1057 der Anteil in der Plazebo-Gruppe etwas höher ist. Zu Woche 52 sind die Verhältnisse pro Studie umgekehrt. In Woche 76 liegt für Studie HSG1006-C1056 ein geringer Vorteil in der Belimumab-Gruppe vor. Keiner der beobachteten Unterschiede für diesen Endpunkt ist statistisch signifikant.

Visuelle Analogskala (EQ-5D):

Für Studie HSG1006-C1057 ist für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) jeweils eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen. Für Studie HSG1006-C1056 ist für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24, 52 und 76) jeweils eine numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Plazebo + Basistherapie versus Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie zu erkennen. Keiner der beobachteten Unterschiede ist statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen

Da die Ergebnisse der Gesamtpopulation (mITT Population) lediglich zum Zweck der Vollständigkeit dargestellt werden und nicht primär zur Nutzenbewertung herangezogen werden, wird auf das Durchführen einer Meta-Analyse für die Gesamtpopulation verzichtet.

H.4.3.1.3.1.14 „Fatigue (FACIT)“ – RCT (mITT-Population)

Die krankheitsbedingte Fatigue (Müdigkeit/Abgeschlagenheit) wurde mithilfe des FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)-Fatigue Fragebogen (www.facit.org) erhoben.

Tabelle 4-50 (Anhang 4-H): Operationalisierung von „Fatigue (FACIT)“ (mITT-Population)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	Der FACIT Fragebogen wurde zu jedem im Studienprotokoll vorgesehenen Besuch von den Patienten ausgefüllt. Dargestellt wird hier die durchschnittliche absolute Veränderung des Scores zu Woche 24 und 52 jeweils gegenüber dem Wert zu Studienbeginn. Die Werte des FACIT Scores liegen zwischen 0 (am schlechtesten) und 52 (am besten). Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt.
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	Der FACIT Fragebogen wurde zu jedem im Studienprotokoll vorgesehenen Besuch von den Patienten ausgefüllt. Dargestellt wird hier die durchschnittliche absolute Veränderung des Scores zu Woche 24 und 52 jeweils gegenüber dem Wert zu Studienbeginn. Die Werte des FACIT Scores liegen zwischen 0 (am schlechtesten) und 52 (am besten). Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt.

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

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

Tabelle 4-51 (Anhang 4-H): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Fatigue (FACIT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

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

Tabelle 4-52 (Anhang 4-H): Ergebnisse für „Fatigue (FACIT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT Population

Durchschnittliche Veränderung der Fatigue (FACIT) zur Woche 24						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		FACIT LS Mean*** ± SE Hedges'g*** [95% KI]		p-Wert***	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	281	278	2,74 ± 0,66 ---	3,22 ± 0,66 0,06 [-0,10;0,23]	---	p = 0,4612
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	272	269	5,91 ± 1,01 ---	5,80 ± 0,99 -0,01 [-0,18;0,16]	---	p = 0,9009
Gepoolte Phase III- Analyse**	553	547	4,04 ± 0,57 ---	4,22 ± 0,57 0,02 [-0,10;0,14]	---	p = 0,7324
Durchschnittliche Veränderung der Fatigue (FACIT) zur Woche 52						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		FACIT LS Mean*** ± SE Hedges'g*** [95% KI]		p-Wert***	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	281	278	1,68 ± 0,71 ---	4,29 ± 0,72 0,31 [0,14;0,47]	---	p = 0,0003
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	272	269	3,82 ± 1,03 ---	5,10 ± 1,00 0,13 [-0,04;0,30]	---	p = 0,1376
Gepoolte Phase III- Analyse**	553	547	2,58 ± 0,60 ---	4,50 ± 0,60 0,21 [0,09;0,32]	---	p = 0,0006

Tabelle 4-158 (Anhang 4-H)(Fortsetzung): Ergebnisse für „Fatigue (FACIT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – mITT Population

Durchschnittliche Veränderung der Fatigue (FACIT) zur Woche 76						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		FACIT LS Mean*** ± SE Hedges'g*** [95% KI]		p-Wert***	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	272	269	3,92 ± 1,04	5,29 ± 1,02 0,13 [-0,03;0,30]	---	p = 0,1156

Abkürzungen: SE = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** Auswertung der gepoolten Daten aus den beiden Phase III-Studien NCT00424476 (HGS1006-C1057) und NCT00410384 (HGS1006-C1056).

*** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std), Ethnie (+ Faktor Studie zusätzlich für den gepoolten Fall)

Zusammenfassende Beschreibung für „Fatigue (FACIT)“ (mITT-Population):

Für die dargestellten Zeitpunkte im Studienverlauf (Woche 24 und 52) ergeben sich folgende Aussagen:

- In der gepoolten Analyse der Phase III-Studien (HGS1006-C1056 + HGS1006-C1057) verbessern sich zu Woche 52 (gegenüber Baseline) die Patienten deutlicher unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie bezüglich ihrer Müdigkeit/Abgeschlagenheit als unter Plazebo + Basistherapie. Zu Woche 24 ist der Unterschied zwar numerisch zu beobachten, statistische Signifikanz wird dabei nicht erreicht.
- In der Studie HGS1006-C1057 verbessern sich zu Woche 52 (gegenüber Baseline) die Patienten deutlicher unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie bezüglich ihrer Müdigkeit/Abgeschlagenheit als unter Plazebo + Basistherapie. Zu Woche 24 ist der Unterschied zwar numerisch zu beobachten, statistische Signifikanz wird dabei nicht erreicht.
- In der Studie HGS1006-C1056 wird unter Belimumab zu keinem Zeitpunkt statistische Signifikanz erreicht.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da die Ergebnisse der Gesamtpopulation (mITT Population) lediglich zum Zweck der Vollständigkeit dargestellt werden und nicht primär zur Nutzenbewertung herangezogen werden, wird auf das Durchführen einer Meta-Analyse für die Gesamtpopulation verzichtet. Aufgrund des identischen Studiendesigns der beiden Phase III-Studien und der Nicht-Signifikanz des Behandlungs-Studieninteraktionstests kann eine gepoolte Analyse vorgenommen werden, deren Ergebnisse in der Tabelle der Einzelstudienresultate ergänzend dargestellt sind.

H.4.3.1.3.1.15 „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT (mITT-Population)

Definition eines Unerwünschten Ereignisses (UE): Jedwede/s nachteilige/s und unabsichtliche/s Anzeichen, Symptom oder Krankheit, die/das zeitlich mit dem Einsatz einer Studienmedikation assoziiert, aber nicht notwendigerweise durch die Studienmedikation verursacht ist. Dies beinhaltet die Verschlechterung (z.B. häufigeres oder schwereres Auftreten) bereits bestehender Beschwerden.

Aufgenommen wurden solche UEs, die während des Behandlungszeitraums neu aufgetreten sind bzw. sich verschlimmert hatten.

Das Kollektiv zur Verträglichkeitsanalyse („Verträglichkeits-Kollektiv“) ist für beide Studien, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, identisch mit dem mITT-Kollektiv.

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

Tabelle 4-53 (Anhang 4-H): Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ (mITT-Population)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie gemeldet wurde.
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie gemeldet wurde.

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

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

Tabelle 4-54 (Anhang 4-H): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

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

Tabelle 4-55 (Anhang 4-H): Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Unerwünschte Ereignisse						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	287	290	263 (91,6)	266 (91,7)	---	1,01 (0,56 – 1,83) p = 0,9700
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	275	273	253 (92,0)	253 (92,7)	---	1,10 (0,59 – 2,07) p = 0,7668
Gepoolte Phase III- Analyse**	562	563	516 (91,8)	519 (92,2)	---	1,05 (0,68 – 1,62) p = 0,8192

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** Auswertung der gepoolten Daten aus den beiden Phase III-Studien NCT00424476 (HGS1006-C1057) und NCT00410384 (HGS1006-C1056).

Zusammenfassende Beschreibung für „Unerwünschte Ereignisse“ (mITT-Population):

Der Anteil der Patienten, für die im Studienverlauf mind. ein Unerwünschtes Ereignis berichtet wurde, unterscheidet sich sowohl in den Einzelstudien (HGS1006-C1057 und HGS1006-C1056) als auch in der gepoolten Analyse nicht wesentlich zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Raten liegen in beiden Behandlungsgruppen Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie und Plazebo + Basistherapie jeweils bei knapp über 90%, statistisch signifikante Unterschiede liegen nicht vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da die Ergebnisse der Gesamtpopulation (mITT Population) lediglich zum Zweck der Vollständigkeit dargestellt werden und nicht primär zur Nutzenbewertung herangezogen werden, wird auf das Durchführen einer Meta-Analyse für die Gesamtpopulation verzichtet. Aufgrund des identischen Studiendesigns der beiden Phase III-Studien und der Nicht-Signifikanz des Behandlungs-Studieninteraktionstests kann eine gepoolte Analyse vorgenommen werden, deren Ergebnisse in der Tabelle der Einzelstudienresultate ergänzend dargestellt sind.

H.4.3.1.3.1.16 „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ – RCT (mITT-Population)

Das Kollektiv zur Verträglichkeitsanalyse („Verträglichkeits-Kollektiv“) ist für beide Studien, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, identisch mit dem mITT-Kollektiv.

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

Tabelle 4-56 (Anhang 4-H): Operationalisierung von „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ (mITT-Population)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	<p>Anteil der Patienten, für die mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Ein SUE ist definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod - unmittelbar lebensbedrohliche Situation - stationäre Krankenhausaufnahme - Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts - bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität - kongenitale Anomalie / Geburtsfehler - klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern)
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	<p>Anteil der Patienten, für die mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Ein SUE ist definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod - unmittelbar lebensbedrohliche Situation - stationäre Krankenhausaufnahme - Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts - bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität - kongenitale Anomalie / Geburtsfehler - klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern)

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

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

Tabelle 4-57 (Anhang 4-H): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

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

Tabelle 4-58 (Anhang 4-H): Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	287	290	36 (12,5)	41 (14,1)	---	1,15 (0,71 – 1,86) p = 0,5736
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	275	273	54 (19,6)	61 (22,3)	---	1,18 (0,78 – 1,78) p = 0,4366
Gepoolte Phase III- Analyse**	562	563	90 (16,0)	102 (18,1)	---	1,16 (0,85 – 1,58) p = 0,3488

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** Auswertung der gepoolten Daten aus den beiden Phase III-Studien NCT00424476 (HGS1006-C1057) und NCT00410384 (HGS1006-C1056).

Zusammenfassende Beschreibung für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ (mITT-Population):

Der Anteil der Patienten, für die im Studienverlauf mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis berichtet wurde, ist sowohl in den Einzelstudien (HGS1006-C1057 und HGS1006-C1056) als auch in der gepoolten Analyse jeweils um 2-3 Prozentpunkte höher unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie. In den Einzelstudien betragen die jeweiligen Raten in den Plazebo-Gruppen 12,5% bzw. 19,6%, in den Belimumab-Gruppen 14,1% bzw. 22,3%. Die beobachteten Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da die Ergebnisse der Gesamtpopulation (mITT Population) lediglich zum Zweck der Vollständigkeit dargestellt werden und nicht primär zur Nutzenbewertung herangezogen werden, wird auf das Durchführen einer Meta-Analyse für die Gesamtpopulation verzichtet. Aufgrund des identischen Studiendesigns der beiden Phase III-Studien und der Nicht-Signifikanz des Behandlungs-Studieninteraktionstests kann eine gepoolte Analyse vorgenommen werden, deren Ergebnisse in der Tabelle der Einzelstudienresultate ergänzend dargestellt sind.

H.4.3.1.3.1.17 „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ – RCT (mITT-Population)

Das Kollektiv zur Verträglichkeitsanalyse („Verträglichkeits-Kollektiv“) ist für beide Studien, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, identisch mit dem mITT-Kollektiv.

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

Tabelle 4-59 (Anhang 4-H): Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ (mITT-Population)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006- C1057)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie gemeldet wurde, das zum Absetzen der Studienmedikation führte.
NCT00410384 (HGS1006- C1056)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie gemeldet wurde, das zum Absetzen der Studienmedikation führte.

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

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

Tabelle 4-60 (Anhang 4-H): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

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

Tabelle 4-61 (Anhang 4-H): Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	287	290	19 (6,6)	15 (5,2)	---	0,77 (0,38 – 1,55) p = 0,4613
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	275	273	23 (8,4)	23 (8,4)	---	1,01 (0,55 – 1,84) p = 0,9794
Gepoolte Phase III- Analyse**	562	563	42 (7,5)	38 (6,7)	---	0,90 (0,57 – 1,41) p = 0,6369

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** Auswertung der gepoolten Daten aus den beiden Phase III-Studien NCT00424476 (HGS1006-C1057) und NCT00410384 (HGS1006-C1056).

Zusammenfassende Beschreibung für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ (mITT-Population):

Der Anteil der Patienten, für die im Studienverlauf mind. ein Unerwünschtes Ereignis berichtet wurde, das zum Absetzen der Studienmedikation geführt hatte, unterscheidet sich sowohl in den Einzelstudien (HGS1006-C1057 und HGS1006-C1056) als auch in der gepoolten Analyse nicht wesentlich zwischen den beiden Behandlungsarmen Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie und Plazebo + Basistherapie. Die Raten liegen insgesamt zwischen 5% und 8%, statistisch signifikante Unterschiede liegen nicht vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da die Ergebnisse der Gesamtpopulation (mITT Population) lediglich zum Zweck der Vollständigkeit dargestellt werden und nicht primär zur Nutzenbewertung herangezogen werden, wird auf das Durchführen einer Meta-Analyse für die Gesamtpopulation verzichtet. Aufgrund des identischen Studiendesigns der beiden Phase III-Studien und der Nicht-Signifikanz des Behandlungs-Studieninteraktionstests kann eine gepoolte Analyse vorgenommen werden, deren Ergebnisse in der Tabelle der Einzelstudienresultate ergänzend dargestellt sind.

H.4.3.1.3.1.18 „Todesfälle“ – RCT (mITT-Population)

Das Kollektiv zur Verträglichkeitsanalyse („Verträglichkeits-Kollektiv“) ist für beide Studien, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, identisch mit dem mITT-Kollektiv.

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

Tabelle 4-62 (Anhang 4-H): Operationalisierung von „Todesfälle“ (mITT-Population)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	Anteil der Patienten, die während der Studienteilnahme als Todesfälle gemeldet wurden.
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	Anteil der Patienten, die während der Studienteilnahme als Todesfälle gemeldet wurden.

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

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

Tabelle 4-63 (Anhang 4-H): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

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

Tabelle 4-64 (Anhang 4-H): Ergebnisse für „Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Todesfälle						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	287	290	3 (1,0)	4 (1,4)	---	1,32 (0,29 – 5,97) p = 0,7149
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	275	273	0 (0,0)	1 (0,4)	---	3,03 (0,12 – 74,78) p = 0,4974
Gepoolte Phase III- Analyse**	562	563	3 (0,5)	5 (0,9)	---	1,67 (0,40 – 7,02) p = 0,4842

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** Auswertung der gepoolten Daten aus den beiden Phase III-Studien NCT00424476 (HGS1006-C1057) und NCT00410384 (HGS1006-C1056).

Zusammenfassende Beschreibung für „Todesfälle“ (mITT-Population):

Der Anteil der Todesfälle, die im Studienverlauf berichtet wurden, unterscheidet sich sowohl in den Einzelstudien (HGS1006-C1057 und HGS1006-C1056) als auch in der gepoolten Analyse nicht wesentlich zwischen den beiden Behandlungsarmen Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie und Plazebo + Basistherapie. Die Raten liegen allgemein zwischen 0% und 1,4%, die jeweiligen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da die Ergebnisse der Gesamtpopulation (mITT Population) lediglich zum Zweck der Vollständigkeit dargestellt werden und nicht primär zur Nutzenbewertung herangezogen werden, wird auf das Durchführen einer Meta-Analyse für die Gesamtpopulation verzichtet. Aufgrund des identischen Studiendesigns der beiden Phase III-Studien und der Nicht-Signifikanz des Behandlungs-Studieninteraktionstests kann eine gepoolte Analyse vorgenommen werden, deren Ergebnisse in der Tabelle der Einzelstudienresultate ergänzend dargestellt sind.

H.4.3.1.3.1.19 „Infektionen“ – RCT (mITT-Population)

Das Kollektiv zur Verträglichkeitsanalyse („Verträglichkeits-Kollektiv“) ist für beide Studien, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, identisch mit dem mITT-Kollektiv.

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von „Infektionen“ (mITT-Population)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006- C1057)	Anteil der Patienten, für die mind. eine Infektion als Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie gemeldet wurde.
NCT00410384 (HGS1006- C1056)	Anteil der Patienten, für die mind. eine Infektion als Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie gemeldet wurde.

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

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

Tabelle 4-66 (Anhang 4-H): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Infektionen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

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

Tabelle 4-67 (Anhang 4-H): Ergebnisse für „Infektionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Infektionen						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	287	290	183 (63,8)	194 (66,9)	---	1,15 (0,81 – 1,62) p = 0,4292
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	275	273	190 (69,1)	202 (74,0)	---	1,27 (0,88 – 1,85) p = 0,2040
Gepoolte Phase III- Analyse**	562	563	373 (66,4)	396 (70,3)	---	1,20 (0,93 – 1,55) p = 0,1528

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** Auswertung der gepoolten Daten aus den beiden Phase III-Studien NCT00424476 (HGS1006-C1057) und NCT00410384 (HGS1006-C1056).

Zusammenfassende Beschreibung für „Infektionen“ (mITT-Population):

Der Anteil der Patienten, für die im Studienverlauf mind. eine Infektion als Unerwünschtes Ereignis berichtet wurde, ist sowohl in den Einzelstudien (HGS1006-C1057 und HGS1006-C1056) als auch in der gepoolten Analyse jeweils um 3-5 Prozentpunkte höher unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie. In den Einzelstudien betragen die jeweiligen Raten in der Plazebo-Gruppe 63,8% bzw. 69,1%, in der Belimumab-Gruppe 66,9% bzw. 74,0%. Die beobachteten Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da die Ergebnisse der Gesamtpopulation (mITT Population) lediglich zum Zweck der Vollständigkeit dargestellt werden und nicht primär zur Nutzenbewertung herangezogen werden, wird auf das Durchführen einer Meta-Analyse für die Gesamtpopulation verzichtet. Aufgrund des identischen Studiendesigns der beiden Phase III-Studien und der Nicht-Signifikanz des Behandlungs-Studieninteraktionstests kann eine gepoolte Analyse vorgenommen werden, deren Ergebnisse in der Tabelle der Einzelstudienresultate ergänzend dargestellt sind.

H.4.3.1.3.1.20 „Schwerwiegende Infektionen“ – RCT (mITT-Population)

Das Kollektiv zur Verträglichkeitsanalyse („Verträglichkeits-Kollektiv“) ist für beide Studien, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, identisch mit dem mITT-Kollektiv.

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

Tabelle 4-68 (Anhang 4-H): Operationalisierung von „Schwerwiegende Infektionen“ (mITT-Population)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	<p>Anteil der Patienten, für die mind. eine Infektion als Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE ist definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod - unmittelbar lebensbedrohliche Situation - stationäre Krankenhausaufnahme - Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts - bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität - kongenitale Anomalie / Geburtsfehler - klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern)
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	<p>Anteil der Patienten, für die mind. eine Infektion als Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE ist definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod - unmittelbar lebensbedrohliche Situation - stationäre Krankenhausaufnahme - Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts - bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität - kongenitale Anomalie / Geburtsfehler - klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern)

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

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

Tabelle 4-69 (Anhang 4-H): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende Infektionen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

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

Tabelle 4-70 (Anhang 4-H): Ergebnisse für „Schwerwiegende Infektionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Schwerwiegende Infektionen						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	287	290	17 (5,9)	13 (4,5)	---	0,75 (0,36 – 1,56) p = 0,4372
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	275	273	16 (5,8)	20 (7,3)	---	1,28 (0,65 – 2,53) p = 0,4772
Gepoolte Phase III- Analyse**	562	563	33 (5,9)	33 (5,9)	---	0,998 (0,61 – 1,64) p = 0,9941

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** Auswertung der gepoolten Daten aus den beiden Phase III-Studien NCT00424476 (HGS1006-C1057) und NCT00410384 (HGS1006-C1056).

Zusammenfassende Beschreibung für „Schwerwiegende Infektionen“ (mITT-Population):

Der Anteil der Patienten, für die im Studienverlauf mind. eine schwerwiegende Infektion als Unerwünschtes Ereignis berichtet wurde, unterscheidet sich sowohl in den Einzelstudien (HGS1006-C1057 und HGS1006-C1056) als auch in der gepoolten Analyse nicht wesentlich zwischen den beiden Behandlungsarmen Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie und Plazebo + Basistherapie. Die jeweiligen Raten in den Belimumab-Gruppen liegen bei 4,5% bzw. 7,3%, und bei 5,9% bzw. 5,8% in den Plazebo-Gruppen, statistisch signifikante Unterschiede liegen nicht vor. In der gepoolten Auswertung liegen die Raten für beide Behandlungsgruppen bei 5,9%.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da die Ergebnisse der Gesamtpopulation (mITT Population) lediglich zum Zweck der Vollständigkeit dargestellt werden und nicht primär zur Nutzenbewertung herangezogen werden, wird auf das Durchführen einer Meta-Analyse für die Gesamtpopulation verzichtet. Aufgrund des identischen Studiendesigns der beiden Phase III-Studien und der Nicht-Signifikanz des Behandlungs-Studieninteraktionstests kann eine gepoolte Analyse vorgenommen werden, deren Ergebnisse in der Tabelle der Einzelstudienresultate ergänzend dargestellt sind.

H.4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.

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

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

Es wurden keine speziellen Subgruppenanalysen durchgeführt.

H.4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Da die Ergebnisse der Gesamtpopulation (mITT Population) lediglich zum Zweck der Vollständigkeit dargestellt werden und nicht primär zur Nutzenbewertung herangezogen werden, wird an dieser Stelle auf eine zusammenfassende Darstellung verzichtet.

Anhang 4-I: Darstellung der Studienergebnisse für die Phase III Studien HGS1006-C1056 und HGS1006-C1057 („Sensitivitäts-Subpopulation zur Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Erläuterung zu Inhalt und Strukturierung dieses Anhangs:

Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde die im Hauptteil des Nutzendossiers dargestellte Population mit Zusatznutzen der aktiven SLE-Patienten, die der Zulassungsindikation von Belimumab entspricht (im vorliegenden Nutzendossier als „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ bezeichnet), weiter eingeschränkt indem alle Patienten aus der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ ausgeschlossen wurden, die irgendwann im Studienverlauf in Deutschland für die Behandlung des SLE nicht zugelassene Medikamente erhalten hatten. Die in den Studien eingesetzten Dosierungen der prinzipiell in Deutschland zugelassenen SLE-Therapeutika lagen im Rahmen der Zulassungen in Deutschland, so dass keine Patienten wegen nicht zugelassener Dosierungen ausgeschlossen werden mussten. Die in dieser Sensitivitätsanalyse analysierte Population wird im Folgenden kurz als **„aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“** bezeichnet.

Die hier dargestellte Patientengruppe rekrutiert sich somit aus den Patienten der beiden Phase III-Studien, die einen klinisch aktiven SLE mit erhöhter serologischer Aktivität (anti-dsDNA-positiv und erniedrigtes Komplement (C3 oder C4) zu Studienbeginn) aufwiesen und ausschließlich in Deutschland für die Behandlung des SLE zugelassene Basis- oder Begleitmedikation erhalten haben.

Diese Auswertung der Wirksamkeit von Belimumab bei Patienten mit höherer Krankheitsaktivität und in Deutschland zugelassener SLE-Medikation wird basierend auf den Ergebnissen der GBA-Beratung durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5 zur Begründung für diese Analyse).

Diese Abschätzung sollte also im Vergleich mit den Ergebnissen der Analyse für die Population mit Zusatznutzen „aktiver SLE“ erfolgen. Das Kollektiv „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ umfasst gepoolt rund 73% der Patienten der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“. Es werden aber mit dieser Sensitivitätsanalyse gepoolt noch ca. 39% der mITT Population erfasst.

Die Struktur und die Nummerierung der einzelnen Abschnitte dieses Anhangs erfolgt analog zu **Abschnitt 4.3.1.3** (Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien).

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

I.4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-1 (Anhang 4-I): Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NCT00424476 (HGS1006- C1057) (BLISS-52) Phase III	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 J) mit SLE-Diagnose nach ACR-Kriterien, klinische Aktivität nach SELENA- SLEDAI ≥ 6 bei Screening und positive ANA bzw. anti-dsDNA- Antikörper zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten, davon mindestens einer während der Screening-Phase. Stabile Basistherapie seit ≥ 30 Tagen. Sensitivitäts- Subgruppe der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (positive anti- dsDNA-Antikörper und niedriger C3- oder C4-Spiegel), die zu keinem Studienzeitpunkt in Deutschland für die SLE-Therapie nicht zugelassene	Belimumab i.v. 1 mg/kg KG (n=127) Belimumab i.v. 10 mg/kg KG (n=144) Plazebo (n=126)	52 Wochen	Europa, Lateinamerika, Pazifisch-asiatischer Raum (Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Kolumbien, Hong Kong, Indien, Südkorea, Peru, Philippinen, Rumänien, Russland, Taiwan) 5/2007 – 3/2010	SLE Responder Index (SRI)- Ansprechrate nach 52 Wochen; Einzelkomponenten des SRI (SELENA- SLEDAI, BILAG, PGA), Schübe (SELENA-SLEDAI, BILAG), Steroidverbrauch, Organbeteiligung, Lebensqualität (SF- 36, EQ-5D, Fatigue), sicherheitsrelevante Endpunkte (z.B. Infektionen)

Medikamente erhalten hatten.

Tabelle 4-177 (Anhang 4-I) (Fortsetzung): Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NCT00410384 (HGS1006- C1056) (BLISS-76) Phase III	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 J) mit SLE-Diagnose nach ACR-Kriterien, klinische Aktivität nach SELENA- SLEDAI ≥ 6 bei Screening und positive ANA bzw. anti-dsDNA- Antikörper zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten, davon mindestens einer während der Screening-Phase. Stabile Basistherapie seit ≥ 30 Tagen. Sensitivitäts- Subgruppe der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu Studienbeginn (positive anti- dsDNA-Antikörper und niedriger C3- oder C4-Spiegel), die zu keinem Studienzeitpunkt in Deutschland für die SLE-Therapie nicht zugelassene	Belimumab i.v. 1 mg/kg KG (n=81) Belimumab i.v. 10 mg/kg KG (n=88) Plazebo (n=77)	76 Wochen	Europa, Nordamerika, Lateinamerika (USA, Österreich, Belgien, Kanada, Costa Rica, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Mexiko, Niederland, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Slowakei, Spanien, Schweden, Großbritannien) 2/2007 – 3/2010	SLE Responder Index (SRI)- Ansprechrate nach 52 Wochen; Einzelkomponenten des SRI (SELENA- SLEDAI, BILAG, PGA), Schübe (SELENA-SLEDAI, BILAG), Steroidverbrauch, Organbeteiligung, Lebensqualität (SF- 36, EQ-5D, Fatigue), sicherheitsrelevante Endpunkte (z.B. Infektionen)

Medikamente erhalten hatten.

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

Tabelle 4-2 (Anhang 4-I): Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Verabreichung
NCT00424 476 (HGS1006- C1057) (BLISS-52) Phase III	Belimumab i.v. 1 mg/kg KG (Zzgl. zur Basistherapie)	Belimumab i.v. 10 mg/kg KG (Zzgl. zur Basistherapie)	Plazebo (Zzgl. zur Basistherapie)	Infusion an Tag 0, 14, 28 und alle weiteren 28 Tage
NCT00410 384 (HGS1006- C1056) (BLISS-76) Phase III	Belimumab i.v. 1 mg/kg KG (Zzgl. zur Basistherapie)	Belimumab i.v. 10 mg/kg KG (Zzgl. zur Basistherapie)	Plazebo (Zzgl. zur Basistherapie)	Infusion an Tag 0, 14, 28 und alle weiteren 28 Tage

Tabelle 4-3 (Anhang 4-I): Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie und Krankheitslast zu Studienbeginn) – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Demographie und Krankheitslast zu Studienbeginn				
	NCT00424476 (HGS1006-C1057)		NCT00410384 (HGS1006-C1056)	
Behandlungsgruppe	Plazebo*	Bel. 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Bel. 10 mg/kg KG*
Anzahl der Patienten in der Analyse (N)	126	144	77	88
Demographie				
Alter in Jahren [Mittelwert ± SD]	33,6±11,5	33,4±10,2	34,8±10,2	37,3±10,4
Frauen [N (%)]	118 (93,7)	141 (97,9)	70 (90,9)	82 (93,2)
Ethnie				
Kaukasisch [N (%)]	31 (24,6)	30 (20,8)	53 (68,8)	57 (64,8)
Asiatisch [N (%)]	56 (44,4)	72 (50,0)	3 (3,9)	6 (6,8)
Schwarz/Afrikanisch-Amerikanisch [N (%)]	2 (1,6)	5 (3,5)	10 (13,0)	12 (13,6)
aus Alaska/Amerikanisch Indianisch [N (%)]	37 (29,4)	37 (25,7)	10 (13,0)	13 (14,8)
Hawaiianisch [N (%)]	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Multiethnisch [N (%)]	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hispanisch/Lateinamerikanisch [N (%)]	57 (45,2)	56 (38,9)	22 (28,6)	21 (23,9)
Krankheitslast				
Krankheitsdauer in Jahren [Mittelwert ± SD]	5,9±6,7	5,1±4,9	7,0±6,2	7,4±7,5
Krankheitsaktivität nach SELENA-SLEDAI Score [Mittelwert ± SD]	10,7±3,7	10,8±4,0	10,9±3,8	10,4±3,5
BILAG 1A oder 2B-Bewertungen [N (%)]	62 (49,2)	84 (58,3)	53 (68,8)	46 (52,3)
PGA Score [Mittelwert ± SD]	1,4±0,5	1,4±0,5	1,4±0,5	1,4±0,6
Anti-dsDNA positiv (≥30 IU/ml) [N (%)]	126 (100,0)	144 (100,0)	77 (100,0)	88 (100,0)

Abkürzungen: Bel. = Belimumab; SD = Standardabweichung; IU = International Unit

Tabelle 4-4 (Anhang 4-I): Charakterisierung der Studienpopulationen (Einsatz von Basismedikation) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Behandlungsgruppen: Plazebo und die zugelassene Dosierung Belimumab 10 mg/kg KG] – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Basismedikation zu Studienbeginn (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)				
	NCT00424476 (HGS1006-C1057)		NCT00410384 (HGS1006-C1056)	
Behandlungsgruppe	Plazebo*	Bel. 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Bel. 10 mg/kg KG*
Anzahl der Patienten in der Analyse (N)	126	144	77	88
Prednisolon				
Anteil Patienten mit Prednisolon [N (%)]	122 (96,8)	140 (97,2)	65 (84,4)	71 (80,7)
Anteil Patienten mit Prednisolon-Dosis >7.5 mg/Tag [N (%)]	84 (66,7)	103 (71,5)	37 (48,1)	48 (54,5)
Mittlere Prednisolon-Dosis [mg/Tag ± SD]	12,0± 8,0	13,4±9,6	10,6±9,3	10,2±8,4
Antimalaria-Mittel [N (%)]	98 (77,8)	95 (66,0)	51 (66,2)	54 (61,4)
Immunsuppressiva				
Azathioprin [N (%)]	42 (33,3)	50 (34,7)	25 (32,5)	34 (38,6)
Cyclophosphamid [N (%)]	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (1,1)
NSAR [N (%)]	21 (16,7)	31 (21,5)	31 (40,3)	26 (29,5)
Antihypertensiva [N (%)]	26 (20,6)	35 (24,3)	15 (19,5)	21 (23,9)
HMG CoA-Reduktase Inhibitoren [N (%)]	7 (5,6)	7 (4,9)	5 (6,5)	5 (5,7)

Abkürzungen: Bel. = Belimumab; SD = Standardabweichung

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

Zusammenfassende Beschreibung für „Charakterisierung der Studienpopulationen“ – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“):

Krankheitslast zu Studienbeginn

- Die Krankheitsaktivität nach SELENA-SLEDAI und BILAG sowie die Arzteinschätzung PGA waren sowohl zwischen den Studien als auch über die Behandlungsgruppen vergleichbar (Ausnahme: leicht erhöhte BILAG 1A/2B-Bewertungen in der Plazebogruppe der Studie HGS1006-C1056).

Basismedikation zu Studienbeginn

- Der Anteil an Patienten, die zu Studienbeginn ein Kortikosteroid einnahmen war in der Studie HGS1006-C1057 mit 97% und einer mittleren Dosis von 12,0 mg/Tag (Plazebo) und 13,4 mg/Tag (Belimumab) höher als in der Studie HGS1006-C1056 (84% mit durchschnittlich 10,6 mg/Tag [Plazebo] bzw. 81% mit durchschnittlich 10,2 mg/Tag [Belimumab 10 mg/kg KG]).

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

- Der Anteil der Patienten, die zu Studienbeginn Antimalaria-Mittel einnahmen, war in der Studie HGS1006-C1057 - insbesondere im Plazebo-Arm - etwas höher (78% [Plazebo] bzw. 66% [Belimumab 10 mg/kg KG]) als in der Studie HGS1006-C1056 (66% [Plazebo] bzw. 61% [Belimumab 10 mg/kg KG]).
- Der Anteil der Patienten mit NSARs als Basisedikation war in der Studie HGS1006-C1056 - insbesondere im Plazebo-Arm - etwas höher (40% [Plazebo] bzw. 30% [Belimumab 10 mg/kg KG]) als in der Studie HGS1006-C1057 (17% [Plazebo] bzw. 22% [Belimumab 10 mg/kg KG]).
- Alle anderen Basistherapeutika waren zwischen den Studien und über die Behandlungsgruppen vergleichbar.

I.4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Die Einschätzung des Verzerrungspotentials für jede Studie für die „Population: aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ wird mit einem Bewertungsbogen im *Anhang 4-G2* dokumentiert.

Tabelle 4-5 (Anhang 4-I): Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien die Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.

- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien die Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Da es sich bei der Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ sowohl um eine Subpopulation der Studienpopulation als auch der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential in dieser Population auf Studienebene identisch bewertet, wie für generell die Studien sowie für die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“. Dies ist dadurch begründet, da es sich analog zur Auswahl der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um keine differentielle Selektion handelt, indem die Auswahlkriterien anhand patientenspezifischer Parameter zu Baseline definiert sind und nicht etwa an Wirksamkeitsmerkmalen im Studienverlauf. Da die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ analog zur „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ lediglich durch weitere (einschränkende) Vorgaben der Baseline-Medikation definiert wird, die die Patientenzahlen pro Studie in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Weise reduzieren, liegt auch hier keine studienspezifische Verzerrung vor. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ befindet sich im Anhang 4-G2. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für „die Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich in Anhang 4-G, die der Studien insgesamt in Anhang 4-G1.
- Es sei darauf hingewiesen, dass die Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Studienebene selbstverständlich unverändert (im Vergleich zur gesamten Studienpopulation) gilt, auch wenn eine Teilpopulation der Studienpopulation diesbezüglich bewertet wird. Unterschiede zur gesamten Studienpopulation können sich höchstens bezüglich der endpunktspezifischen Bewertungen des Verzerrungspotentials für Teilpopulationen ergeben. Der Vollständigkeit halber ist jedoch auch in 4-G2 die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene wiederholt worden.

I.4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-6 (Anhang 4-I): Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

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

ENDPUNKTE	STUDIE	
	NCT00424476 (HGS1006- C1057) (BLISS-52) Phase III	NCT00410384 (HGS1006- C1056) (BLISS-76) Phase III
SRI (SLE Responder Index)	ja	ja
SRI-Einzelkomponenten		
SELENA-SLEDAI (Abnahme ≥ 4)	ja	ja
BILAG (keine neuen 1A/2B)	ja	ja
PGA (keine Zunahme $> 0,3$)	ja	ja
SRI im Zeitverlauf	ja	ja
Schübe (SLE Flare Index, SFI)		
SFI: Zeit bis zum ersten Schub	ja	ja
SFI: Zeit bis zum ersten schweren Schub	ja	ja
SFI: Schübe pro Patientenjahr	ja	ja
SFI: schwere Schübe pro Patientenjahr	ja	ja
Schübe (BILAG)		
BILAG: Zeit bis zum ersten Schub (1A/2B)	ja	ja
BILAG: Schübe pro Patientenjahr	ja	ja
Organbeteiligung		
Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)	ja	ja
PGA im Zeitverlauf (mittlere absolute Abnahme)	ja	ja
BILAG im Zeitverlauf [% Pat. ohne 1A/2B]	ja	ja
Prednisolon Dosisveränderungen		
Reduktion um $\geq 25\%$ auf $\leq 7,5$ mg/Tag (Wo 40-52)	ja	ja
Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag	ja	ja
Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag	ja	ja
Lebensqualität		
SF-36: Körperliche Gesundheit (PCS)	ja	ja
SF-36: Psychische Gesundheit (MCS)	ja	ja
SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit	ja	ja
SF-36: Körperliche Rollenfunktion	ja	ja
SF-36: Körperliche Schmerzen	ja	ja
SF-36: Allgemeine Gesundheit	ja	ja
SF-36: Vitalität	ja	ja
SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit	ja	ja
SF-36: Emotionale Rollenfunktion	ja	ja
SF-36: Psychisches Wohlbefinden	ja	ja

EQ-5D: Summenscore	ja	ja
EQ-5D: Beweglichkeit/Mobilität	ja	ja
EQ-5D: Für sich selbst sorgen	ja	ja
EQ-5D: Allgemeine Tätigkeiten	ja	ja
EQ-5D: Schmerzen/Körperliche Beschwerden	ja	ja
EQ-5D: Angst/Niedergeschlagenheit	ja	ja
EQ-5D: visuelle Analogskala	ja	ja
Fatigue (FACIT)	ja	ja
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse	ja	ja
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten	ja	ja
Todesfälle	ja	ja
Infektionen	ja	ja
Schwerwiegende Infektionen	ja	ja

I.4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

I.4.3.1.3.1.1 SRI (SLE Responder Index) – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-7 (Anhang 4-I): Operationalisierung von „SRI (SLE Responder Index)“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	<p>Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt war das Ansprechen nach SRI (SLE Responder Index) zur Woche 52. SRI ist ein Kombinationsendpunkt aus 3 im SLE etablierten Messinstrumenten: SELENA SLEDAI (SS), BILAG und PGA. Ein Ansprechen ist wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des SS ≥ 4 Punkte vom Ausgangswert UND • keine Verschlechterung im PGA (Zunahme von $< 0,30$ Punkten vom Ausgangswert) UND • keine neue A- oder keine 2 neuen B-Bewertungen für Organbeteiligungen nach BILAG <p>Der SRI ist evidenzbasiert, beruht auf den Daten der Phase II Studie (LBSL02; ²Furie et al. 2009) und wurde in Zusammenarbeit mit FDA und EMA entwickelt.</p> <p>Der SRI misst die Reduktion der Krankheitsaktivität (SELENA SLEDAI Reduktion ≥ 4 Punkte), ohne gleichzeitige Verschlechterung in anderen oder demselben Organsystem (kein BILAG 1A/2B-Schübe) und ohne gleichzeitige Verschlechterung der Gesamtbeurteilung des Arztes (keine PGA-Verschlechterung).</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet.</p>
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	<p>Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt war das Ansprechen nach SRI (SLE Responder Index) zur Woche 52. SRI ist ein Kombinationsendpunkt aus 3 im SLE etablierten Messinstrumenten: SELENA SLEDAI (SS), BILAG und PGA. Ein Ansprechen ist wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des SS ≥ 4 Punkte vom Ausgangswert UND • keine Verschlechterung im PGA (Zunahme von $< 0,30$ Punkten vom Ausgangswert) UND • keine neue A- oder keine 2 neuen B-Bewertungen für Organbeteiligungen nach BILAG <p>Der SRI ist evidenzbasiert, beruht auf den Daten der Phase II Studie (LBSL02; ²Furie et al. 2009) und wurde in Zusammenarbeit mit FDA und EMA entwickelt.</p> <p>Der SRI misst die Reduktion der Krankheitsaktivität (SELENA SLEDAI Reduktion ≥ 4 Punkte), ohne gleichzeitige Verschlechterung in anderen oder demselben Organsystem (kein BILAG 1A/2B-Schübe) und ohne gleichzeitige Verschlechterung der Gesamtbeurteilung des Arztes (keine PGA-Verschlechterung).</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet.</p>

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

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

Tabelle 4-8 (Anhang 4-I): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SRI (SLE Responder Index)“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

* gepoolte Daten aus den beiden Phase III-Studien NCT00424476 (HGS1006-C1057) und NCT00410384 (HGS1006-C1056).

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Da es sich bei der Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ sowohl um eine Subpopulation der Studienpopulation als auch der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für den SRI identisch bewertet wie für diesen Endpunkt in den mITT-Populationen sowie in der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“. Dies ist dadurch begründet, da es sich analog zur Auswahl der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um keine differentielle Selektion handelt, indem die Auswahlkriterien anhand patientenspezifischer Parameter zu Baseline definiert sind und nicht etwa an Wirksamkeitsmerkmalen im Studienverlauf. Da die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ analog zur „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ lediglich durch weitere (einschränkende) Vorgaben der Baseline-Medikation definiert wird, die die Patientenzahlen pro Studie in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Weise reduzieren, kann kein anderes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt angenommen werden. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ befindet sich im Anhang 4-G2. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für „die Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich in Anhang 4-G, die der Studien insgesamt in Anhang 4-G1.

Tabelle 4-9 (Anhang 4-I): Ergebnisse für „SRI (SLE Responder Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Erreichen des SRI (SLE Responder Index) zur Woche 52 (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	126	144	48 (38,1)	83 (57,6)	---	2,56 (1,51-4,34) p = 0,0005
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	77	88	23 (29,9)	38 (43,2)	---	2,07 (1,05-4,09) p = 0,0364

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score ≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie

Sensitivitätsanalyse SRI zur Woche 52 [Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“]:

- Sensitivitätsanalyse bezüglich der (im Studienprotokoll festgelegten) Regel „Unerlaubte Begleitmedikation im Studienverlauf = Non-Response“

Tabelle 4-10 (Anhang 4-I): Ergebnisse für „SRI (SLE Responder Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Keine Anwendung der Regel „Unerlaubte Begleitmedikation im Studienverlauf = Non-Response“ für jedwede Klasse an Begleitmedikation – Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“

Erreichen des SRI (SLE Responder Index) zur Woche 52 Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	126	144	52 (41,3)	86 (59,7)	---	2,5 (1,45-4,18) p = 0,0008
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	77	88	25 (32,5)	40 (45,5)	---	2,0 (1,03-3,97) p = 0,0397

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (<2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie

Zusammenfassende Beschreibung für „SRI (SLE Responder Index)“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

SRI-Ansprechen zur Woche 52:

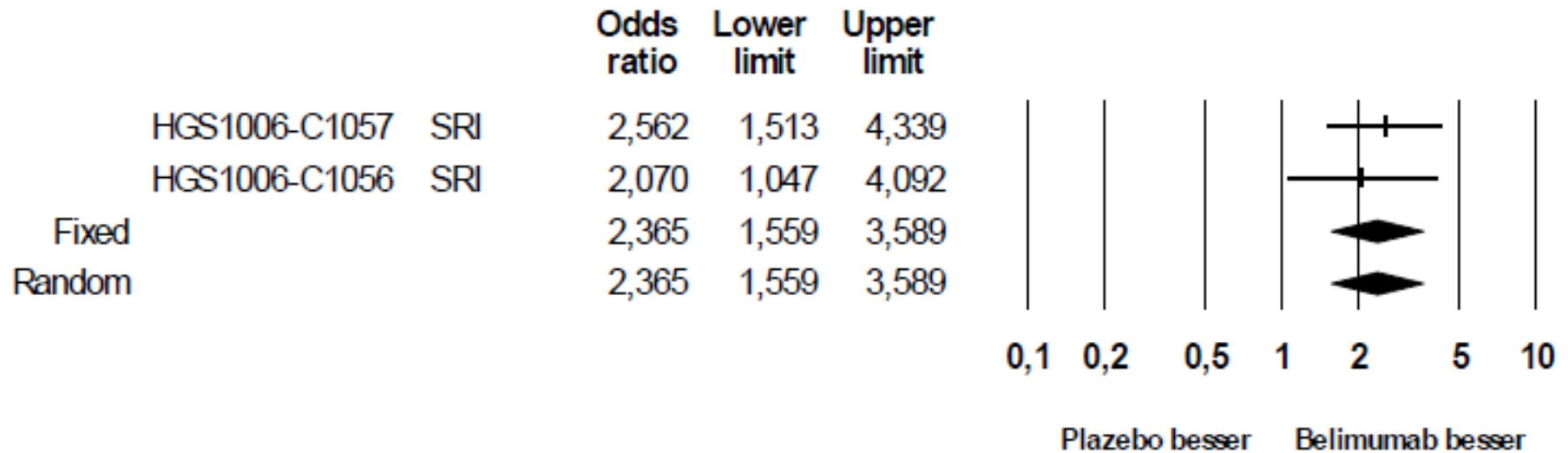
- In beiden Studien (HGS1006-C1057 und HGS1006-C1056) wird unter Belimumab 10 mg/kg KG zuzüglich zur Basistherapie im Kollektiv „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ der Wirksamkeits-Endpunkt SRI statistisch signifikant häufiger als unter Plazebo + Basistherapie erreicht (Unterschied 20% bzw. 13%).
- Zur Woche 52 reduziert Belimumab somit auch in der Subgruppe “aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation” die Krankheitsaktivität (SELENA SLEDAI Reduktion ≥ 4 Punkte), ohne dass bezüglich neuer Organbeteiligungen (BILAG 1A/2B-Schübe) sowie der Gesamtbeurteilung des Arztes eine Verschlechterung zu verzeichnen ist.

Sensitivitätsanalyse bezüglich der (im Studienprotokoll festgelegten) Regel „Unerlaubte Begleitmedikation im Studienverlauf = Non-Response“:

- Die Robustheit des SRI wurde dahingehend überprüft, ob die Regel, dass Patienten, die im Studienverlauf unerlaubte Begleitmedikation benötigt bzw. erhalten haben, automatisch bezüglich des SRI als „Non-Responder“ zu zählen sind, einen Einfluss auf die Wirksamkeitsbeurteilung hat. Es zeigt sich, dass in beiden Einzelstudien der SRI in der Größenordnung der ORs praktisch gleich und auch deren statistische Signifikanz erhalten bleibt. Daraus ergibt sich, dass diese Setzungen des Protokolls keinesfalls allein für den Wirksamkeitsnachweis verantwortlich zu machen sind und – oder anders formuliert – dass die Patienten, die unter diese Regelung gefallen sind, tatsächlich diese Medikationssteigerungen benötigt haben und deshalb folgerichtig der SRI auch bei Nichtbeachtung der Medikations-Regel nicht als Responder angesprochen hätte. Letzteres ist gleichzeitig für diese Fälle ein Hinweis darauf, dass der SRI eine sehr gute Sensitivität bei klinischer Verschlechterung des SLE besitzt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Abbildung 4-1 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SRI (SLE Responder Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: MCS = Mental Component Score ; Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt mittels einer Meta-Analyse, wobei ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben werden. Resultierende Effektschätzungen werden anhand von Odds Ratios einschließlich deren 95%-Konfidenzintervallen dargestellt.

Die Heterogenität in dieser Meta-Analyse ist gering ($I^2=0\%$), weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Beide Schätzer können deshalb hierfür weitgehend synonym zur Interpretation herangezogen werden.

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ ein deutlicher, statistisch signifikanter Effekt von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich des Endpunkts SRI (zu Woche 52) im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen ($p = 0,0001$).

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

I.4.3.1.3.1.2 SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA) – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Tabelle 4-11 (Anhang 4-I): Operationalisierung von „SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA)“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006- C1057)	<p>Das Erfüllen der Einzelkomponenten des primären Wirksamkeits-Endpunkt SRI ist definiert als (jeweils zur Woche 52):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SELENA-SLEDAI (SS): Reduktion des Krankheitsaktivitäts-Instruments SS um ≥ 4 Punkte vom Ausgangswert • BILAG 1A/2B: kein neuer A- oder keine 2 neuen B-Bewertungen für Organbeteiligungen nach BILAG • Physician Global Assessment (PGA): die Zunahme im PGA-Score musste $< 0,30$ Punkte vom Ausgangswert betragen (d.h. keine Verschlechterung im Arzt-Gesamturteil PGA) <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Fehlende Daten wurden jeweils als Nichtansprechen gewertet.</p>
NCT00410384 (HGS1006- C1056)	<p>Das Erfüllen der Einzelkomponenten des primären Wirksamkeits-Endpunkt SRI ist definiert als (jeweils zur Woche 52):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SELENA-SLEDAI (SS): Reduktion des Krankheitsaktivitäts-Instruments SS um ≥ 4 Punkte vom Ausgangswert • BILAG 1A/2B: kein neuer A- oder keine 2 neuen B-Bewertungen für Organbeteiligungen nach BILAG • Physician Global Assessment (PGA): die Zunahme im PGA-Score musste $< 0,30$ Punkte vom Ausgangswert betragen (d.h. keine Verschlechterung im Arzt-Gesamturteil PGA) <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Fehlende Daten wurden jeweils als Nichtansprechen gewertet.</p>

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

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

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

Tabelle 4-12 (Anhang 4-I): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Alle drei SRI-Einzelkomponenten sind bezüglich des Verzerrungspotentials identisch zu bewerten, da es bezüglich keines der Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene Unterschiede zwischen den Einzelkomponenten des SRI gibt. Deshalb wird hier nur eine zusammengefasste Bewertung für alle drei Einzelkomponenten angegeben.
- Da es sich bei der Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ sowohl um eine Subpopulation der Studienpopulation als auch der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für die Einzelkomponenten des SRI identisch bewertet wie für diesen Endpunkt in den mITT-Populationen sowie in der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“. Dies ist dadurch begründet, da es sich analog zur Auswahl der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um keine differentielle Selektion handelt, indem die Auswahlkriterien anhand patientenspezifischer Parameter zu Baseline definiert sind und nicht etwa an Wirksamkeitsmerkmalen im Studienverlauf. Da die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ analog zur „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ lediglich durch weitere (einschränkende) Vorgaben der Baseline-Medikation definiert wird, die die Patientenzahlen pro Studie in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Weise reduzieren, kann kein anderes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt angenommen werden. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ befindet sich im Anhang 4-G2. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für „die Population mit

Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich in Anhang 4-G, die der Studien insgesamt in Anhang 4-G1.

Tabelle 4-13 (Anhang 4-I): Ergebnisse für „SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

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

SELENA-SLEDAI (Abnahme um ≥ 4 Punkte zur Woche 52) (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	126	144	50 (39,7)	84 (58,3)	---	2,51 (1,47-4,27) p = 0,0007
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	77	88	25 (32,5)	40 (45,5)	---	2,07 (1,05-4,07) p = 0,0359
BILAG (keine neuen 1A oder 2B-Bewertungen zur Woche 52) (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	126	144	85 (67,5)	117 (81,3)	---	2,20 (1,23-3,92) p = 0,0078
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	77	88	47 (61,0)	63 (71,6)	---	1,65 (0,85-3,22) p = 0,1408
PGA (keine Verschlechterung zur Woche 52) (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	126	144	82 (65,1)	113 (78,5)	---	1,95 (1,13-3,38) p = 0,0172
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	77	88	42 (54,5)	60 (68,2)	---	1,85 (0,97-3,53) p = 0,0638

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie

Zusammenfassende Beschreibung für „SRI-Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI, BILAG, PGA)“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“):SELENA-SLEDAI (Abnahme um ≥ 4 Punkte zu Woche 52):

Für beide Studien (HGS1006-C1057 & HGS1006-C1056) ist die Ansprechrate bzgl. des SELENA-SLEDAI zu Woche 52 im hier beschriebenen Kollektiv deutlich höher unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie. Der beobachtete Unterschied ist jeweils statistisch signifikant.

BILAG (keine neuen 1A- oder 2B-Bewertungen zu Woche 52):

Für beide Studien (HGS1006-C1057 & HGS1006-C1056) ist die BILAG-Ansprechrate zu Woche 52 im hier beschriebenen Kollektiv deutlich höher unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie. Für Studie HGS1006-C1057 ist der beobachtete Unterschied statistisch signifikant, für Studie HGS1006-C1056 fehlt die statistische Signifikanz.

PGA (keine Verschlechterung zu Woche 52):

Für beide Studien (HGS1006-C1057 & HGS1006-C1056) ist die PGA-Ansprechrate zu Woche 52 im hier beschriebenen Kollektiv deutlich höher unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie. Für Studie HGS1006-C1057 ist der beobachtete Unterschied statistisch signifikant, für Studie HGS1006-C1056 wird die statistische Signifikanz knapp verfehlt.

Zusammenfassung:

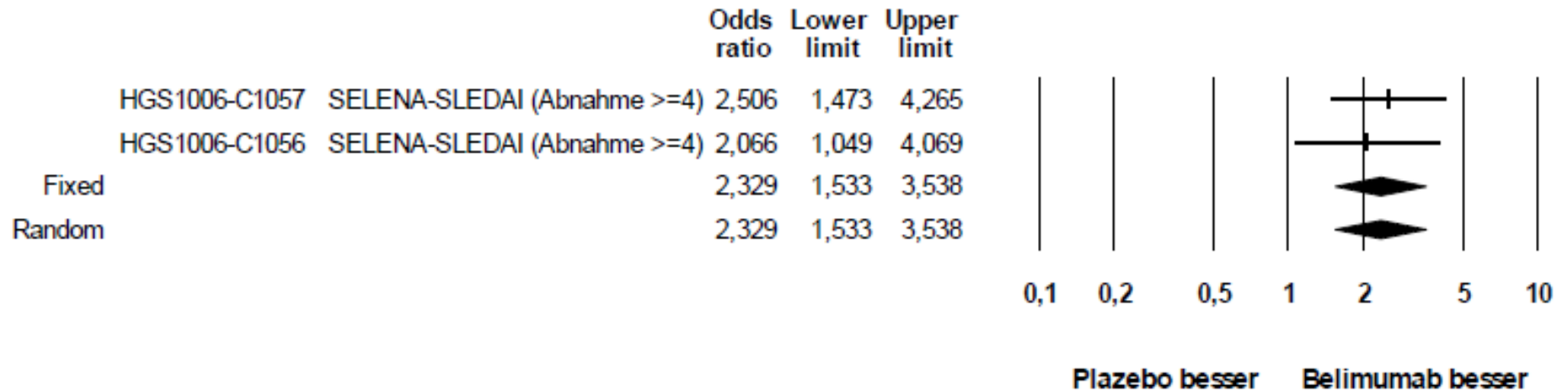
Da es sich wie dargestellt um eine post-hoc Analyse auf Anforderung des GBA handelt, ist die bei den SRI-Einzelkomponenten und für die Studie HGS1006-C1056 punktuell nicht mehr vorhandene statistische Signifikanz nicht als „Wirkverlust“ in dieser artifiziellen Subpopulation zu interpretieren. Da hier die Effektgrößen aller Einzelkomponenten mit denen der für den Einsatz von Belimumab relevanten Subgruppe „aktiver SLE“ sehr gut vergleichbar sind, ist die fehlende statistische Signifikanz offensichtlich lediglich durch die starke Reduktion der Fallzahl begründet. Im Vergleich mit der Analyse für das Kollektiv „aktiver SLE“ stehen für die hier analysierte Subgruppe nur 83% (HGS1006-C1057) bzw. 62% (HGS1006-C1056) der Patienten zur Verfügung. Diese Zahlen lassen erkennen, dass die Studie HGS1006-C1056 besonders deutlich von der Reduktion der Fallzahl betroffen ist. Von der Gesamtpopulation (mITT Population) stehen für diese Auswertung jeweils nur noch 47% (HGS1006-C1057) bzw. 30% (HGS1006-C1056) zur Verfügung.

In der Analyse über das Kollektiv „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ ist Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie somit auch für die Einzelkomponenten des SRI der Kombination Plazebo + Basistherapie signifikant überlegen.

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

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

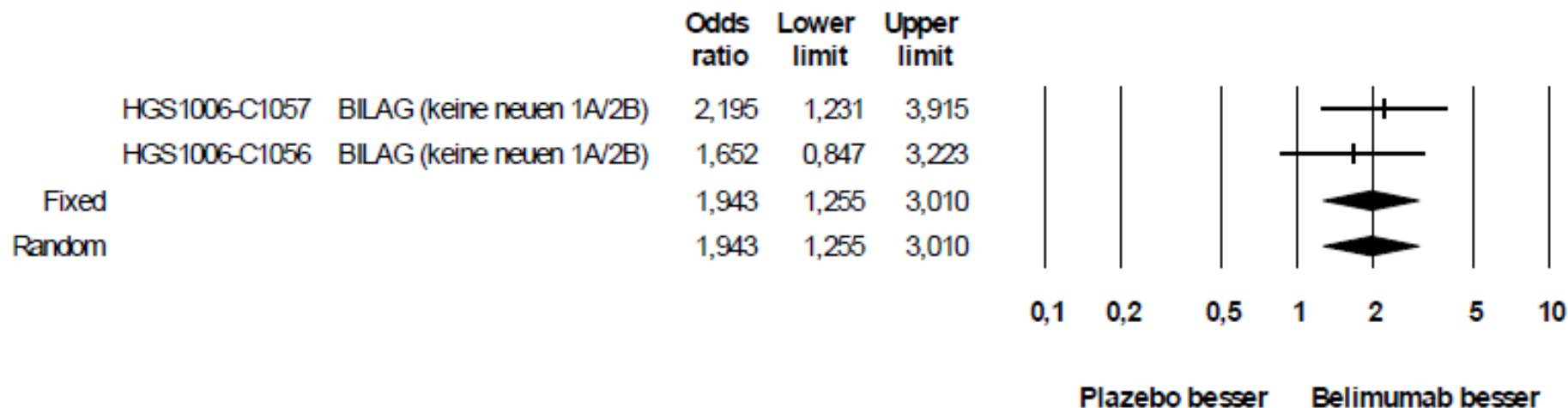
Abbildung 4-2 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SELENA-SLEDAI (Abnahme um ≥ 4 Punkte zur Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: MCS = Mental Component Score ; Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

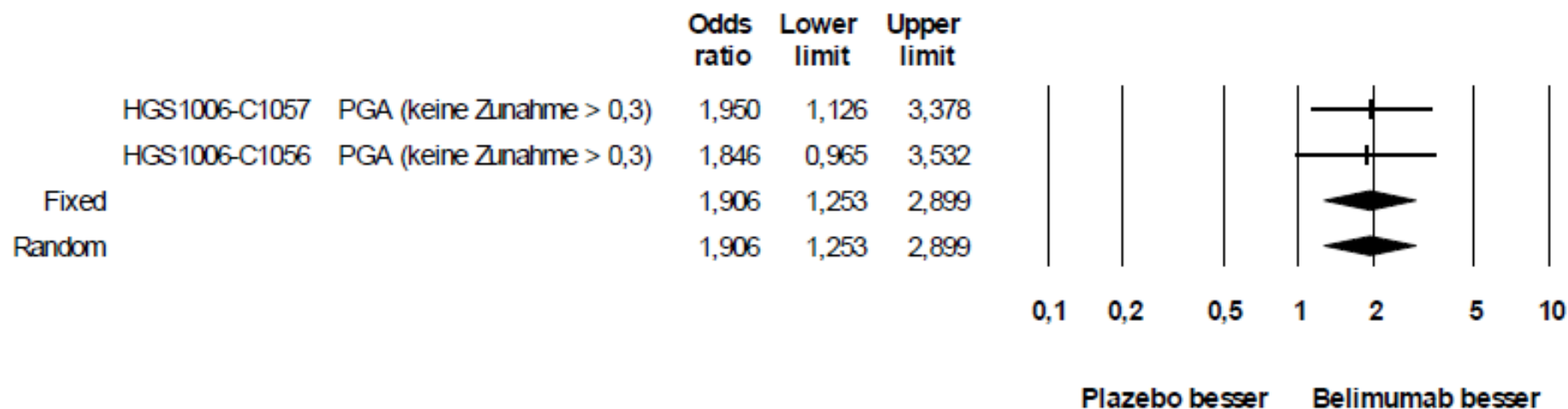
Abbildung 4-3 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „BILAG (keine neuen 1A oder 2B-Bewertungen zur Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: MCS = Mental Component Score ; Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Abbildung 4-4 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „PGA (keine Verschlechterung zur Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: MCS = Mental Component Score ; Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt pro Einzelkomponente des SRI mittels einer Meta-Analyse, wobei jeweils ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben werden. Resultierende Effektschätzungen werden anhand von Odds Ratios einschließlich deren 95%-Konfidenzintervallen dargestellt.

Die Heterogenität in dieser Meta-Analyse ist für alle Einzelkomponenten jeweils gering ($I^2=0\%$), weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Beide Schätzer können deshalb hierfür weitgehend synonym zur Interpretation herangezogen werden.

SELENA-SLEDAI (Abnahme um ≥ 4 Punkte zu Woche 52):

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ ein deutlicher, statistisch signifikanter Effekt von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich der SELENA-SLEDAI Einzelkomponente des SRI (zu Woche 52) im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen ($p = 0,0001$).

BILAG (keine neuen 1A- oder 2B-Bewertungen zu Woche 52):

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ ein deutlicher, statistisch signifikanter Effekt von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich der BILAG Einzelkomponente des SRI (zu Woche 52) im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen ($p = 0,0029$).

PGA (keine Verschlechterung zu Woche 52):

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ ein deutlicher, statistisch signifikanter Effekt von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich der PGA Einzelkomponente des SRI (zu Woche 52) im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen ($p = 0,0026$).

I.4.3.1.3.1.3 SRI im Zeitverlauf – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Tabelle 4-14 (Anhang 4-I): Operationalisierung von „SRI im Zeitverlauf“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006- C1057)	<p>Der SRI wurde, wie in Tabelle 4-22 beschrieben, an jedem im Protokoll definierten Besuch über den Zeitverlauf erhoben. Dargestellt werden hier die Daten zu den Wochen 12, 24 und 52.</p> <p>Die Operationalisierung zu den jeweiligen Endpunkten entspricht derjenigen im Abschnitt zum SRI zu Woche 52 (primärer Endpunkt)</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet.</p>
NCT00410384 (HGS1006- C1056)	<p>Der SRI wurde, wie in Tabelle 4-22 beschrieben, an jedem im Protokoll definierten Besuch über den Zeitverlauf erhoben. Dargestellt werden hier die Daten zu den Wochen 12, 24 und 52.</p> <p>Die Operationalisierung zu den jeweiligen Endpunkten entspricht derjenigen im Abschnitt zum SRI zu Woche 52 (primärer Endpunkt)</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet.</p>

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

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

Tabelle 4-15 (Anhang 4-I): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „SRI im Zeitverlauf“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Da es sich bei der Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ sowohl um eine Subpopulation der Studienpopulation als auch der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für den SRI identisch bewertet wie für diesen Endpunkt in den mITT-Populationen sowie in der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“. Dies ist dadurch begründet, da es sich analog zur Auswahl der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um keine differentielle Selektion handelt, indem die Auswahlkriterien anhand patientenspezifischer Parameter zu Baseline definiert sind und nicht etwa an Wirksamkeitsmerkmalen im Studienverlauf. Da die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ analog zur „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ lediglich durch weitere (einschränkende) Vorgaben der Baseline-Medikation definiert wird, die die Patientenzahlen pro Studie in beiden Behandlungsrmen in vergleichbarer Weise reduzieren, kann kein anderes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt angenommen werden. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ befindet sich im Anhang 4-G2. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für „die Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich in Anhang 4-G, die der Studien insgesamt in Anhang 4-G1.

Tabelle 4-16 (Anhang 4-I): Ergebnisse für „SRI im Zeitverlauf“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

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

Erreichen des SRI im Zeitverlauf [Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“]				
Woche 12				
Studie	Patienten in der Analyse N		N (%) Odds Ratio** Bel. vs. Pbo p-Wert** Bel. vs. Pbo	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	126	144	52 (41,3)	73 (50,7) 1,63 (0,96-2,75) p = 0,0682
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	77	88	27 (35,1)	38 (43,2) 1,60 (0,82-3,14) p = 0,1680
Erreichen des SRI im Zeitverlauf [Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“]				
Woche 24				
Studie	Patienten in der Analyse N		N (%) Odds Ratio** Bel. vs. Pbo p-Wert** Bel. vs. Pbo	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	126	144	58 (46,0)	82 (56,9) 1,68 (1,01-2,79) p = 0,0474
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	77	88	23 (29,9)	41 (46,6) 2,29 (1,16-4,51) p = 0,0169
Erreichen des SRI im Zeitverlauf [Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“]				
Woche 52				
Studie	Patienten in der Analyse N		N (%) Odds Ratio** Bel. vs. Pbo p-Wert** Bel. vs. Pbo	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	126	144	48 (38,1)	83 (57,6) 2,56 (1,51-4,34) p = 0,0005
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	77	88	23 (29,9)	38 (43,2) 2,07 (1,05-4,09) p = 0,0364

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score ≤ 9 vs. ≥ 10 , Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie

Abk.: Bel. = Belimumab; Pbo= Plazebo

Zusammenfassende Beschreibung für „SRI im Zeitverlauf“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“):

Für beide Studien (HGS1006-C1057 & HGS1006-C1056) ist die SRI-Ansprechrage zu allen dargestellten Zeitpunkten (Woche 12, 24 und 52) im hier beschriebenen Kollektiv deutlich höher unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie. Die beobachteten Unterschiede sind zu Woche 24 und 52 statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zu Woche 52 ist im Abschnitt zum SRI dargestellt (s. Abschnitt I.4.3.1.3.1.1)

I.4.3.1.3.1.4 Schübe nach SFI (SLE Flare Index) – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

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

Tabelle 4-17 (Anhang 4-I): Operationalisierung von „Schübe nach SFI (SLE Flare Index)“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006- C1057)	<p>Gemessen wurden (a) die Zeit bis zum ersten Schub gemäß dem modifizierten SELENA-SLEDAI Flare (Schub) Index (SFI) und (b) die Anzahl der Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen.</p> <p>Die Analyse der „Zeit bis zum ersten Schub“ erfolgte mittels Cox (proportional hazards) Modellen, „Schübe pro Patientenjahr“ mittels negativer Binomialregression, wobei jeweils für die folgenden Kovariablen adjustiert wurde: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie.</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten.)</p> <p>Studienabbrecher oder Patienten, die unerlaubte Begleitmedikation bekamen, wurden zum Zeitpunkt des Studienabbruchs bzw. der Gabe der unerlaubten Begleitmedikation analysiert als hätten sie einen Schub.</p> <p>Der SFI kategorisiert SLE-Schübe als mild, moderat oder schwer, basierend auf 5 Variablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung im SELENA-SLEDAI von der letzten bis zur aktuellen Untersuchung - Veränderung in Anzeichen und Symptomen der Krankheitsaktivität - Veränderung der Prednisolon-Dosierung - Hinzunahme neuer Medikation oder Krankenhauseinweisung - Veränderung im PGA (Gesamteindruck des Arztes) <p>Der modifizierte SELENA-SLEDAI SLE Flare Index (SFI) schließt solche Schübe aus, die nur durch eine Erhöhung des SELENA-SLEDAI > 12 Punkte gewertet würden (d.h. mindestens eins der anderen SFI-Kriterien für einen schweren Schub müssen präsent sein).</p>
NCT00410384 (HGS1006- C1056)	<p>Gemessen wurden (a) die Zeit bis zum ersten Schub gemäß dem modifizierten SELENA-SLEDAI Flare (Schub) Index (SFI) und (b) die Anzahl der Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen.</p> <p>Die Analyse der „Zeit bis zum ersten Schub“ erfolgte mittels Cox (proportional hazards) Modellen, „Schübe pro Patientenjahr“ mittels negativer Binomialregression, wobei jeweils für die folgenden Kovariablen adjustiert wurde: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie.</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten.)</p> <p>Studienabbrecher oder Patienten, die unerlaubte Begleitmedikation bekamen, wurden zum Zeitpunkt des Studienabbruchs bzw. der Gabe der unerlaubten Begleitmedikation analysiert als hätten sie einen Schub.</p> <p>Der SFI kategorisiert SLE-Schübe als mild, moderat oder schwer, basierend auf 5 Variablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung im SELENA-SLEDAI von der letzten bis zur aktuellen Untersuchung - Veränderung in Anzeichen und Symptomen der Krankheitsaktivität - Veränderung der Prednisolon-Dosierung - Hinzunahme neuer Medikation oder Krankenhauseinweisung - Veränderung im PGA (Gesamteindruck des Arztes) <p>Der modifizierte SELENA-SLEDAI SLE Flare Index (SFI) schließt solche Schübe aus, die nur durch eine Erhöhung des SELENA-SLEDAI > 12 Punkte gewertet würden (d.h. mindestens eins der anderen SFI-Kriterien für einen schweren Schub müssen präsent sein).</p>

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

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

Tabelle 4-18 (Anhang 4-I): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schübe nach SFI (SLE Flare Index)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Alle vier Endpunkte zu den Schüben nach SFI sind bezüglich des Verzerrungspotentials identisch zu bewerten, da es bezüglich keines der Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene Unterschiede zwischen den vier Endpunkten gibt. Deshalb wird hier nur eine zusammengefasste Bewertung für alle vier Endpunkte zu Schüben nach SFI angegeben.
- Da es sich bei der Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ sowohl um eine Subpopulation der Studienpopulation als auch der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für die Schübe nach SFI identisch bewertet wie für diesen Endpunkt in den mITT-Populationen sowie in der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“. Dies ist dadurch begründet, da es sich analog zur Auswahl der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um keine differentielle Selektion handelt, indem die Auswahlkriterien anhand patientenspezifischer Parameter zu Baseline definiert sind und nicht etwa an Wirksamkeitsmerkmalen im Studienverlauf. Da die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ analog zur „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ lediglich durch weitere (einschränkende) Vorgaben der Baseline-Medikation definiert wird, die die Patientenzahlen pro Studie in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Weise reduzieren, kann kein anderes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt angenommen werden. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die

Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ befindet sich im Anhang 4-G2. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für „die Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich in Anhang 4-G, die der Studien insgesamt in Anhang 4-G1.

Tabelle 4-19 (Anhang 4-I): Ergebnisse für „Schübe nach SFI (SLE Flare Index)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

SFI: Zeit bis zum ersten Schub (Woche 0-52)						
Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“						
Studie	Anzahl der Pat. mit Schub / Pat. insgesamt (% mit Schub)		Zeit bis zum ersten Schub Median [Tage (Min-Max)]		Hazard Ratio** (95%-KI) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	106/126 (84,1)	103/144 (71,5)	84 (1-364)	112 (6-367)	---	0,71 (0,54-0,93) p = 0,0144
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	63/77 (81,8)	68/88 (77,3)	70 (1-283)	109 (1-308)	---	0,79 (0,56-1,12) p = 0,1913
SFI: Zeit bis zum ersten schweren Schub (Woche 0-52)						
Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“						
Studie	Anzahl der Pat. mit Schub / Pat. insgesamt (% mit Schub)		Zeit bis zum ersten schweren Schub Median [Tage (Min-Max)]		Hazard Ratio** (95%-KI) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	33/126 (26,2)	22/144 (15,3)	--- (5-336) [§]	--- (6-366) [§]	---	0,54 (0,31-0,93) p = 0,0251
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	23/77 (29,9)	19/88 (21,6)	--- (1-363) [§]	--- (10-361) [§]	---	0,67 (0,36-1,23) p = 0,1965
SFI: Anzahl Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52)						
Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“						
Studie	Anzahl Schübe / Anzahl Pat.		Anzahl Schübe pro Patientenjahr		Inzidenz Ratio** (95% KI) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476	332/126	258/144	3,08	1,93	---	0,63

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

(HGS1006-C1057)						(0,51-0,79) p < 0,0001
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	207/77	182/88	3,30	2,83	---	0,72 (0,55-0,93) p = 0,0133
SFI: Anzahl schwere Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52) Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“						
Studie	Anzahl Schübe / Anzahl Pat.		Anzahl Schübe pro Patientenjahr		Inzidenz Ratio** (95% KI) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	60/126	37/144	0,56	0,28	---	0,46 (0,28-0,76) p = 0,0026
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	37/77	33/88	0,59	0,43	---	0,68 (0,37-1,24) p = 0,2089

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie

Abk.: Pat. = Patienten; KI = Konfidenzintervall

§ Der Median kann nicht berechnet werden, da bei weniger als 50% der Patienten dieses Ereignis auftrat.

Zusammenfassende Beschreibung für „Schübe nach SFI (SLE Flare Index)“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“):Zeit bis zum ersten Schub (Woche 0-52):

Für Studie HGS1006-C1057 ist die Zeit bis zum ersten SFI-Schub für das hier zu beschreibende Kollektiv statistisch signifikant verzögert für Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Plazebo + Basistherapie (29% Reduktion im Vergleich zu Plazebo). Für Studie HGS1006-C1056 ist ein numerischer Vorteil in der Belimumab-Gruppe gegenüber der Plazebo-Gruppe zu beobachten (Hazard Ratio = 0,79). Dieser Vorteil ist nicht statistisch signifikant.

Zeit bis zum ersten schweren Schub (Woche 0-52):

Für Studie HGS1006-C1057 ist die Zeit bis zum ersten schweren SFI-Schub für das hier zu beschreibende Kollektiv statistisch signifikant verzögert für Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Plazebo + Basistherapie (46% Reduktion im Vergleich zu Plazebo). Für Studie HGS1006-C1056 ist ein numerischer Vorteil in der Belimumab-Gruppe gegenüber der Plazebo-Gruppe zu beobachten (Hazard Ratio = 0,67). Dieser Vorteil ist nicht statistisch signifikant.

Anzahl Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52):

In beiden Studien (HGS1006-C1057 und HGS1006-C1056) ist die Anzahl der SFI-Schübe pro Patientenjahr für das hier zu beschreibende Kollektiv jeweils statistisch signifikant

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

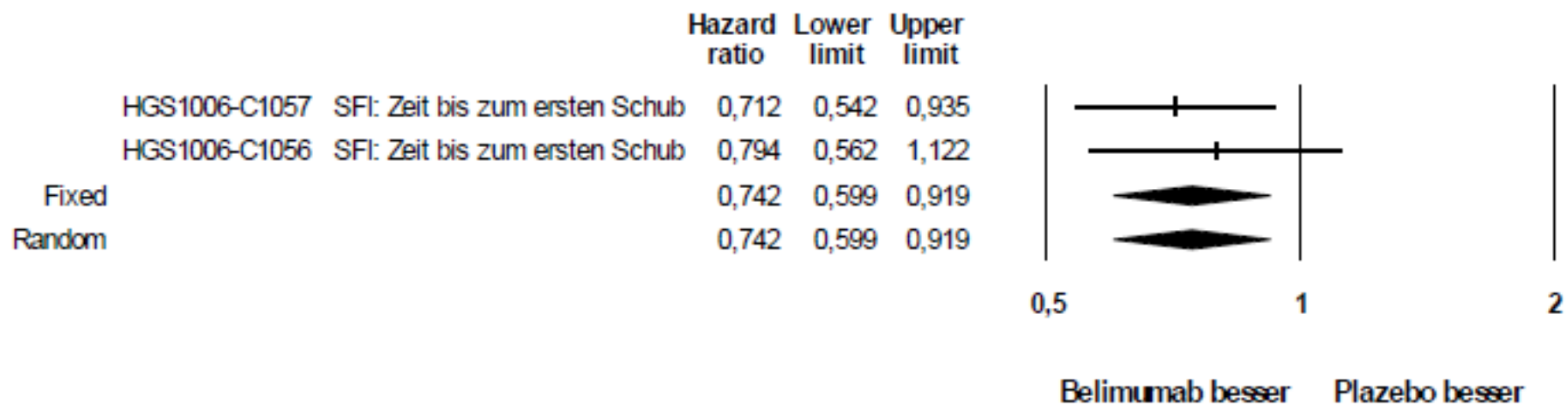
verringert für Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Plazebo + Basistherapie (27% bzw. 28% Reduktion im Vergleich zu Plazebo).

Anzahl schwere Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52):

In der Studie HGS1006-C1057 ist die Anzahl der schweren SFI-Schübe pro Patientenjahr für das hier zu beschreibende Kollektiv statistisch signifikant verringert für Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Plazebo + Basistherapie (54% Reduktion im Vergleich zu Plazebo). Für Studie HGS1006-C1056 ist ein numerischer Vorteil in der Belimumab-Gruppe gegenüber der Plazebo-Gruppe zu beobachten (Inzidenz Ratio = 0,68). Dieser Vorteil ist nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

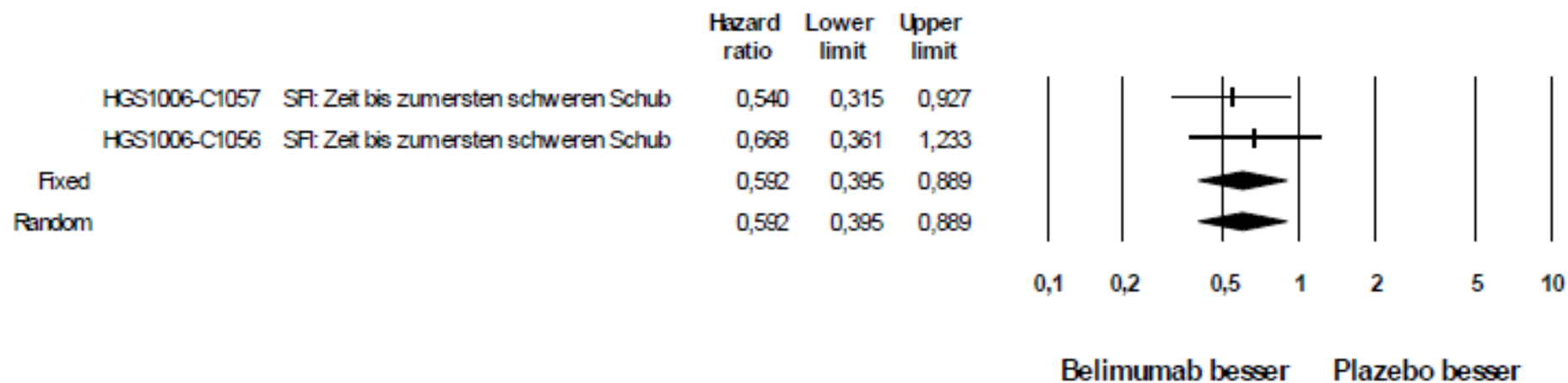
Abbildung 4-5 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SFI: Zeit bis zum ersten Schub“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: MCS = Mental Component Score ; Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

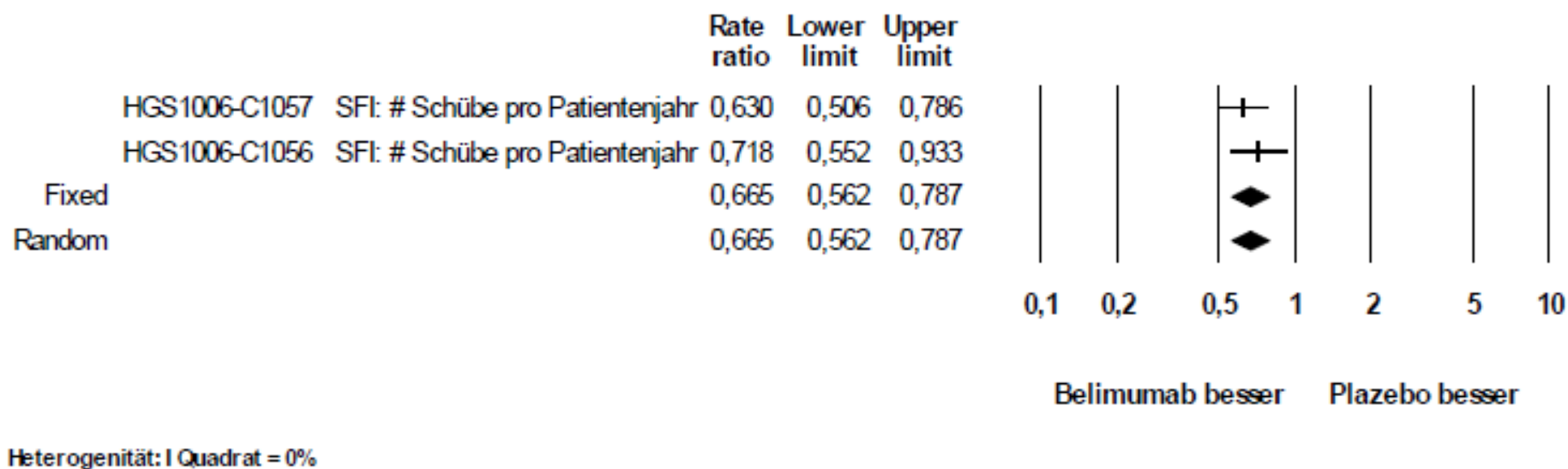
Abbildung 4-6 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SFI: Zeit bis zum ersten schweren Schub“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

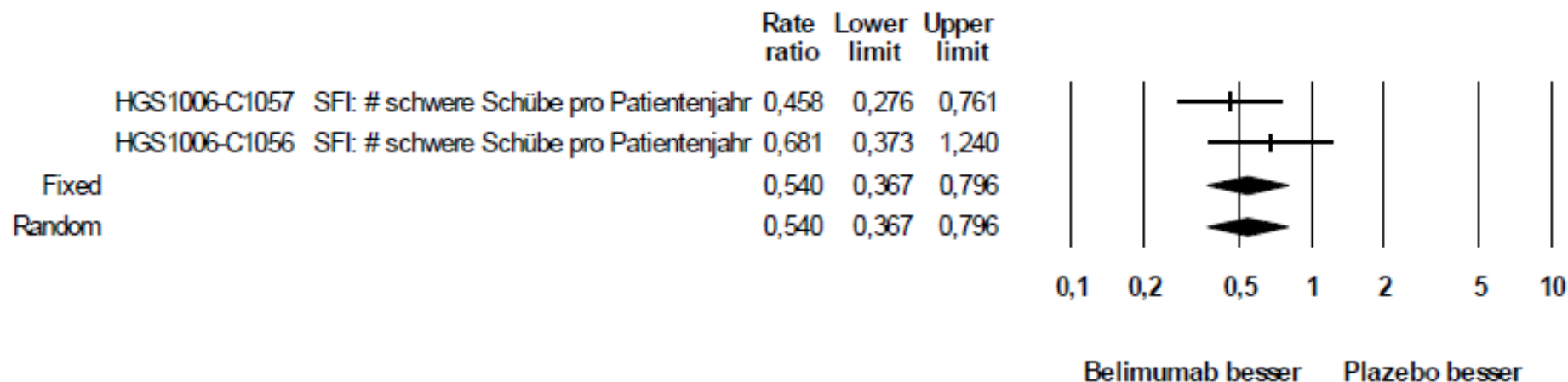
Bezeichnungen: MCS = Mental Component Score ; Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Abbildung 4-7 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SFI: Anzahl Schübe pro Patientenjahr“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Bezeichnungen: MCS = Mental Component Score ; Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; # = Anzahl

Abbildung 4-8 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SFI: Anzahl schwere Schübe pro Patientenjahr“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: MCS = Mental Component Score ; Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; # = Anzahl

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt pro Endpunkt der SFI Schübe mittels einer Meta-Analyse, wobei jeweils ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben werden. Resultierende Effektschätzungen werden anhand von Hazard Ratios (Zeit bis zum ersten (schweren) Schub) bzw. Rate Ratios (Anzahl (schwere) Schübe pro Patientenjahr) einschließlich deren 95%-Konfidenzintervallen dargestellt.

Die Heterogenität in dieser Meta-Analyse ist für alle Endpunkte der SFI Schübe jeweils gering ($I^2=0\%$), weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Beide Schätzer können deshalb hierfür weitgehend synonym zur Interpretation herangezogen werden.

Zeit bis zum ersten Schub (Woche 0-52):

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ ein deutlicher, statistisch signifikanter Effekt von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich der Zeit bis zum ersten Schub (Woche 0-52) im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen ($p = 0,0063$).

Zeit bis zum ersten schweren Schub (Woche 0-52):

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ ein deutlicher, statistisch signifikanter Effekt von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich der Zeit bis zum ersten schweren Schub (Woche 0-52) im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen ($p = 0,0114$).

Anzahl Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52):

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ ein deutlicher, statistisch signifikanter Effekt von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich der Anzahl der Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52) im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen ($p < 0,0001$).

Anzahl schwere Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52):

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ ein deutlicher, statistisch signifikanter Effekt von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich der Anzahl der schweren Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52) im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen ($p = 0,0018$).

I.4.3.1.3.1.5 Schübe nach BILAG – RCT

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

Tabelle 4-20 (Anhang 4-I): Operationalisierung von „Schübe nach BILAG“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006- C1057)	<p>Dargestellt werden (a) die Zeit bis zum ersten BILAG-Schub und (b) die Anzahl der Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen.</p> <p>BILAG-Schübe waren definiert als eine neue A- oder zwei neue B-Bewertung in den BILAG Organdomänen, verglichen mit dem Ausgangswert zu Studienbeginn.</p> <p>Die Analyse der „Zeit bis zum ersten Schub“ erfolgte mittels Cox (proportional hazards) Modellen, „Schübe pro Patientenjahr“ mittels negativer Binomialverteilung, wobei jeweils für die folgenden Kovariablen adjustiert wurde: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie.</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Studienabbrecher oder Patienten, die unerlaubte Begleitmedikation bekamen, wurden zum Zeitpunkt des Studienabbruchs bzw. der Gabe der unerlaubten Begleitmedikation analysiert als hätten sie einen Schub.</p>
NCT00410384 (HGS1006- C1056)	<p>Dargestellt werden (a) die Zeit bis zum ersten BILAG-Schub und (b) die Anzahl der Schübe pro Patientenjahre im Zeitraum 0-52 Wochen.</p> <p>BILAG-Schübe waren definiert als eine neue A- oder zwei neue B-Bewertung in den BILAG Organdomänen, verglichen mit dem Ausgangswert zu Studienbeginn.</p> <p>Die Analyse der „Zeit bis zum ersten Schub“ erfolgte mittels Cox (proportional hazards) Modellen, „Schübe pro Patientenjahr“ negativer Binomialverteilung, wobei jeweils für die folgenden Kovariablen adjustiert wurde: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie.</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Studienabbrecher oder Patienten, die unerlaubte Begleitmedikation bekamen, wurden zum Zeitpunkt des Studienabbruchs bzw. der Gabe der unerlaubten Begleitmedikation analysiert als hätten sie einen Schub.</p>

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

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

Tabelle 4-21 (Anhang 4-I): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schübe nach BILAG“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Die beiden Endpunkte zu den BILAG Schüben sind bezüglich des Verzerrungspotentials identisch zu bewerten, da es bezüglich keines der Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene Unterschiede zwischen den beiden Endpunkten gibt. Deshalb wird hier nur eine zusammengefasste Bewertung für die beiden Endpunkte zu BILAG Schüben angegeben.
- Da es sich bei der Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ sowohl um eine Subpopulation der Studienpopulation als auch der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für die BILAG Schübe identisch bewertet wie für diesen Endpunkt in den mITT-Populationen sowie in der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“. Dies ist dadurch begründet, da es sich analog zur Auswahl der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um keine differentielle Selektion handelt, indem die Auswahlkriterien anhand patientenspezifischer Parameter zu Baseline definiert sind und nicht etwa an Wirksamkeitsmerkmalen im Studienverlauf. Da die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ analog zur „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ lediglich durch weitere (einschränkende) Vorgaben der Baseline-Medikation definiert wird, die die Patientenzahlen pro Studie in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Weise reduzieren, kann kein anderes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt angenommen werden. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ befindet sich im Anhang 4-G2. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für „die Population mit

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

Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich in Anhang 4-G, die der Studien insgesamt in Anhang 4-G1.

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

Tabelle 4-22 (Anhang 4-I): Ergebnisse für „Schübe nach BILAG“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

BILAG: Zeit bis zum ersten Schub (BILAG A) (Woche 0-52)						
Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“						
Studie	Anzahl der Pat. mit Schub / Pat. insgesamt (% mit Schub)		Zeit bis zum ersten Schub Median (Tage, Min-Max)		Hazard Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belim. 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belim. 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belim. 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	28/126 (22,2)	15/144 (10,4)	--- (25-367) [§]	--- (82-366) [§]	---	0,41 (0,22-0,78) p = 0,0060
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	20/77 (26,0)	21/88 (23,9)	--- (27-363) [§]	--- (27-361) [§]	---	0,86 (0,47-1,59) p = 0,6349
BILAG: Anzahl Schübe (BILAG A) pro Patientenjahr (Woche 0-52)						
Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“						
Studie	Anzahl Schübe / Anzahl Pat.		Anzahl Schübe pro Patientenjahr		Inzidenz Ratio** (95% KI) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	55/126	35/144	0,51	0,26	---	0,48 (0,28-0,83) p = 0,0084
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	50/77	42/88	0,80	0,55	---	0,71 (0,35-1,43) p = 0,3362

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (<2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie

Abk.: Pat. = Patienten; KI = Konfidenzintervall

§ Der Median kann nicht berechnet werden, wenn bei unter 50% der Patienten dieses Ereignis auftritt.

Zusammenfassende Beschreibung für „Schübe nach BILAG“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“):Zeit bis zum ersten BILAG-Schub (Woche 0-52):

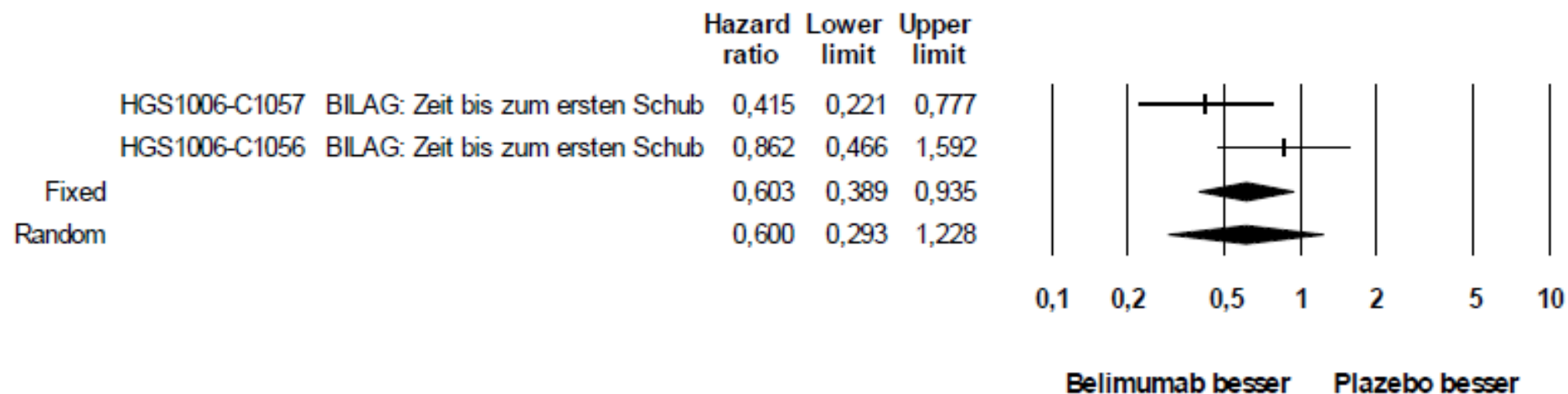
Für Studie HGS1006-C1057 ist die Zeit bis zum ersten BILAG-Schub für das hier zu beschreibende Kollektiv statistisch signifikant verzögert für Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Plazebo + Basistherapie (59% Reduktion im Vergleich zu Plazebo). Für Studie HGS1006-C1056 ist ein numerischer Vorteil in der Belimumab-Gruppe gegenüber der Plazebo-Gruppe zu beobachten (Hazard Ratio = 0,86). Dieser Vorteil ist nicht statistisch signifikant.

Anzahl BILAG-Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52):

In der Studie HGS1006-C1057 ist die Anzahl der BILAG-Schübe pro Patientenjahr für das hier zu beschreibende Kollektiv statistisch signifikant verringert für Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Plazebo + Basistherapie (52% Reduktion im Vergleich zu Plazebo). Für Studie HGS1006-C1056 ist ein numerischer Vorteil in der Belimumab-Gruppe gegenüber der Plazebo-Gruppe zu beobachten (Inzidenz Ratio = 0,71). Dieser Vorteil ist nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

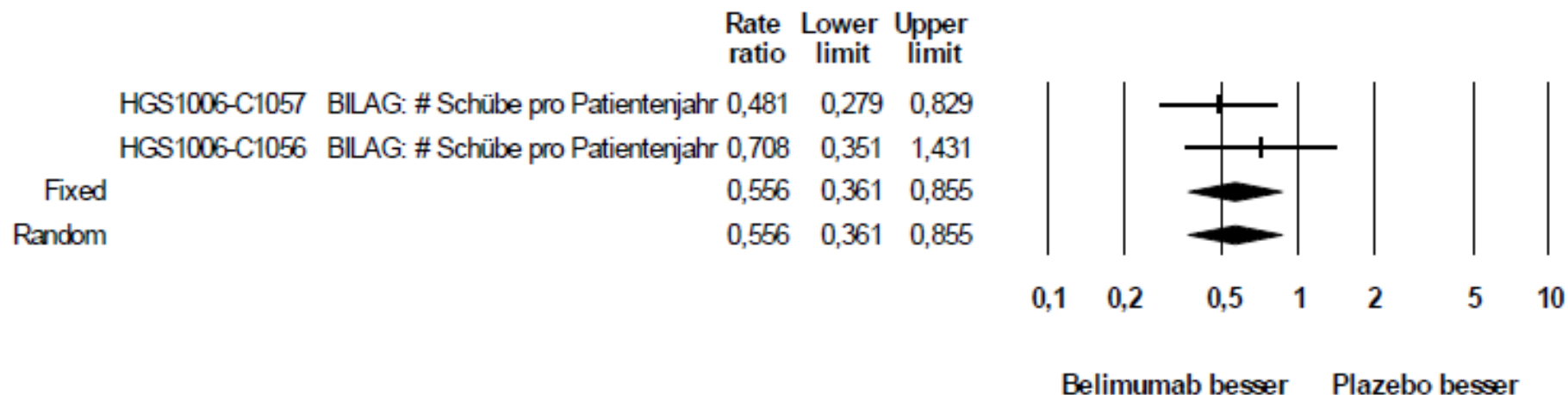
Abbildung 4-9 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „BILAG: Zeit bis zum ersten schweren Schub“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: MCS = Mental Component Score ; Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Abbildung 4-10 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „BILAG: Anzahl Schübe pro Patientenjahr“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: MCS = Mental Component Score ; Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; # = Anzahl

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt pro Endpunkt der BILAG Schübe mittels einer Meta-Analyse, wobei jeweils ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben werden. Resultierende Effektschätzungen werden anhand von Hazard Ratios (Zeit bis zum ersten Schub) bzw. Rate Ratios (Anzahl Schübe pro Patientenjahr) einschließlich deren 95%-Konfidenzintervallen dargestellt.

Die Heterogenität in dieser Meta-Analyse ist für alle Endpunkte der BILAG Schübe jeweils gering ($I^2=0\%$), weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Beide Schätzer können deshalb hierfür weitgehend synonym zur Interpretation herangezogen werden.

Zeit bis zum ersten BILAG Schub (Woche 0-52):

Für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ ist lediglich im Modell mit festen Effekten ein deutlicher, statistisch signifikanter Effekt von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich der Zeit bis zum ersten Schub (Woche 0-52) im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen. Statistische Signifikanz ist im Modell mit zufälligen Effekten nicht gegeben ($p = 0,1621$).

Anzahl BILAG Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52):

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ ein deutlicher, statistisch signifikanter Effekt von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich der Anzahl der Schübe pro Patientenjahr (Woche 0-52) im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen ($p = 0,0075$).

I.4.3.1.3.1.6 Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI) – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

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

Tabelle 4-23 (Anhang 4-I): Operationalisierung von „Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	<p>Die Analyse der Verbesserungen in individuellen SELENA-SLEDAI Organsystemen wurde bei den Patienten durchgeführt, die zu Studienbeginn eine Beteiligung in dem entsprechenden Organsystem aufwiesen.</p> <p>Eine Verbesserung („Ansprechen“) war gegeben, wenn keine Beteiligung des entsprechenden Organsystems mehr zum Beobachtungszeitpunkt vorlag.</p> <p>Dargestellt sind hier die SELENA-SLEDAI-Verbesserungen pro Organsystem zum Zeitpunkt Woche 52.</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Fehlende Werte wurden als Nichtansprechen gezählt.</p>
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	<p>Die Analyse der Verbesserungen in individuellen SELENA-SLEDAI Organsystemen wurde bei den Patienten durchgeführt, die zu Studienbeginn eine Beteiligung in dem entsprechenden Organsystem aufwiesen.</p> <p>Eine Verbesserung („Ansprechen“) war gegeben, wenn keine Beteiligung des entsprechenden Organsystems mehr zum Beobachtungszeitpunkt vorlag.</p> <p>Dargestellt sind hier die SELENA-SLEDAI-Verbesserungen pro Organsystem zum Zeitpunkt Woche 52.</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Fehlende Werte wurden als Nichtansprechen gezählt.</p>

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

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

Tabelle 4-24 (Anhang 4-I): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Da es sich bei der Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ sowohl um eine Subpopulation der Studienpopulation als auch der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für die Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI) identisch bewertet wie für diesen Endpunkt in den mITT-Populationen sowie in der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“. Dies ist dadurch begründet, da es sich analog zur Auswahl der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um keine differentielle Selektion handelt, indem die Auswahlkriterien anhand patientenspezifischer Parameter zu Baseline definiert sind und nicht etwa an Wirksamkeitsmerkmalen im Studienverlauf. Da die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ analog zur „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ lediglich durch weitere (einschränkende) Vorgaben der Baseline-Medikation definiert wird, die die Patientenzahlen pro Studie in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Weise reduzieren, kann kein anderes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt angenommen werden. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ befindet sich im Anhang 4-G2. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für „die Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich in Anhang 4-G, die der Studien insgesamt in Anhang 4-G1.

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

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

Tabelle 4-25 (Anhang 4-I): Ergebnisse für „Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Verbesserung der Organbeteiligung zu Woche 52 (SELENA-SLEDAI)					
Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“					
Studie		NCT00424476 (HGS1006-C1057)		NCT00410384 (HGS1006-C1056)	
		Plazebo*	Bel. 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Bel. 10 mg/kg KG*
ZNS	N**	1	3	3	2
	Ansprecher % [95% KI]	0 0 [0-98]	2 67 [9-99]	0 0 [0-71]	2 100 [16-100]
	p-Wert***	---	1,0000	---	0,1000
Gefäßsystem	N**	12	15	3	2
	Ansprecher % [95% KI]	5 45 [15-72]	11 73 [45-92]	2 67 [9-99]	1 50 [1-99]
	p-Wert***	---	0,2280	---	1,0000
Muskuloskelettales System	N**	58	80	52	56
	Ansprecher % [95% KI]	29 50 [37-63]	56 70 [59-80]	17 33 [20-47]	27 48 [35-62]
	p-Wert***	---	0,0214	---	0,1193
Immunsystem	N**	126	144	77	88
	Ansprecher % [95% KI]	15 12 [7-19]	43 30 [23-38]	7 9 [4-18]	24 27 [18-38]
	p-Wert***	---	0,0003	---	0,0028
Mukokutanes System	N**	101	121	65	64
	Ansprecher % [95% KI]	40 40 [30-50]	68 56 [47-65]	29 45 [32-57]	34 53 [40-66]
	p-Wert***	---	0,0155	---	0,3805
Hämatologisch & Fieber	N**	10	9	14	18
	Ansprecher % [95% KI]	7 70 [35-93]	5 56 [21-86]	4 29 [8-58]	3 17 [4-41]
	p-Wert***	---	0,6499	---	0,6691
Renales System	N**	36	29	9	15
	Ansprecher % [95% KI]	13 36 [21-54]	13 45 [26-64]	2 22 [2-52]	6 40 [16-68]
	p-Wert***	---	0,6114	---	0,6570
Kardiovaskuläres und Atemwegssystem	N**	3	4	7	11
	Ansprecher % [95% KI]	0 0 [0-71]	3 75 [19-99]	4 57 [18-90]	7 64 [31-89]
	p-Wert***	---	0,1429	---	1,0000

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie

**N: Anzahl der zu Studienbeginn betroffenen Patienten; 95% KI: 95% Konfidenzintervall

*** Fisher's exakter Test

Zusammenfassende Beschreibung für „Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“):

Zur Interpretation der Organbeteiligung nach SELENA-SLEDAI ist zu beachten, dass der SELENA-SLEDAI Score nicht für eine Beurteilung der einzelnen Organsysteme ausgelegt und validiert ist; diesbezüglich besitzen diese Auswertungen orientierenden Charakter, welche Organsysteme zur SELENA-SLEDAI-Response (bereits dargelegt in der Komponente des Endpunktes SRI „SELENA-SLEDAI (Abnahme \geq 4)“) beigetragen haben, d.h. wo hauptsächlich Verbesserungen erreicht wurden. Außerdem ist zu beachten, dass in einigen Organsystemen teilweise sehr geringe Ereignishäufigkeiten vorliegen.

Für Studie HGS1006-C1057 sind für die folgenden Organsysteme statistisch signifikante Verbesserungen unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie zu finden: muskuloskelettales System, Immunsystem und mukokutanes System.

Für Studie HGS1006-C1056 ist für das Immunsystem eine statistisch signifikante Verbesserung unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie zu finden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Meta-Analysen zur Organbeteiligung nach SELENA-SLEDAI wurden nicht durchgeführt, da der SELENA-SLEDAI Score nicht für eine Beurteilung der einzelnen Organsysteme ausgelegt und validiert ist. Die dargestellten Ergebnisse besitzen deshalb orientierenden Charakter, welche Organsysteme zur SELENA-SLEDAI-Response beigetragen haben, d.h. wo hauptsächlich Verbesserungen erreicht wurden. Die prinzipielle, summarische Response bezüglich des SELENA-SLEDAI wurde bereits dargelegt in der Auswertung zum Endpunkt „SELENA-SLEDAI (Abnahme \geq 4)“ als Komponente des SRI (Resultat: Beleg für Zusatznutzen).

Da diese summarischen Analysen ebenfalls als Responderanalysen durchgeführt wurden, stellen diese Aussagen hier zu den individuellen Organsystemen keinen zusätzlichen Beleg bezüglich des SELENA-SLEDAI dar, sondern (unter Beachtung der Tatsache, dass keine Meta-Analysen vorgelegt wurden) wird dies als Hinweis auf einen Zusatznutzen eingestuft. Der hier diskutierte Endpunkt „Verbesserung der Organsysteme (SELENA-SLEDAI)“ unterstützt den Beleg eines Zusatznutzens bezüglich „SELENA-SLEDAI (Abnahme \geq 4)“, in dem er zusätzlich Hinweise gibt, welche Organsysteme im Mittel primär von der Behandlung mit Belimumab profitieren.

I.4.3.1.3.1.7 PGA im Zeitverlauf – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

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

Tabelle 4-26 (Anhang 4-I): Operationalisierung von „PGA im Zeitverlauf“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006- C1057)	<p>Der PGA wurde an jedem im Protokoll definierten Besuch über den Zeitverlauf (0-52 Wochen) als präspezifizierte Analyse erhoben.</p> <p>Dargestellt wird die mittlere absolute Veränderung des PGA über die Zeit zu den Wochen 12, 24 und 52 jeweils gegenüber Baseline.</p> <p>Eine Abnahme des PGA-Werts entspricht einer Verbesserung im Arzt Gesamturteil.</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels der LOCF Methode behandelt.</p>
NCT00410384 (HGS1006- C1056)	<p>Der PGA wurde an jedem im Protokoll definierten Besuch über den Zeitverlauf (0-52 Wochen) als präspezifizierte Analyse erhoben.</p> <p>Dargestellt wird die mittlere absolute Veränderung des PGA über die Zeit zu den Wochen 12, 24 und 52 jeweils gegenüber Baseline.</p> <p>Eine Abnahme des PGA-Werts entspricht einer Verbesserung im Arzt Gesamturteil.</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels der LOCF Methode behandelt.</p>

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

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

Tabelle 4-27 (Anhang 4-I): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „PGA im Zeitverlauf“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Da es sich bei der Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ sowohl um eine Subpopulation der Studienpopulation als auch der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für PGA identisch bewertet wie für diesen Endpunkt in den mITT-Populationen sowie in der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“. Dies ist dadurch begründet, da es sich analog zur Auswahl der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um keine differentielle Selektion handelt, indem die Auswahlkriterien anhand patientenspezifischer Parameter zu Baseline definiert sind und nicht etwa an Wirksamkeitsmerkmalen im Studienverlauf. Da die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ analog zur „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ lediglich durch weitere (einschränkende) Vorgaben der Baseline-Medikation definiert wird, die die Patientenzahlen pro Studie in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Weise reduzieren, kann kein anderes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt angenommen werden. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ befindet sich im Anhang 4-G2. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für „die Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich in Anhang 4-G, die der Studien insgesamt in Anhang 4-G1.

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

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

Tabelle 4-28 (Anhang 4-I): Ergebnisse für „PGA (Gesamtbeurteilung des Arztes) im Zeitverlauf“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Absolute Abnahme des PGA im Zeitverlauf (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)				
		Woche 12	Woche 24	Woche 52
Studie	Dosierung (Patienten in der Analyse)	LS Mean** ± SE p-Wert Hedges' g** [95% KI]	LS Mean** ± SE p-Wert Hedges' g** [95% KI]	LS Mean** ± SE p-Wert Hedges' g** [95% KI]
NCT0042 4476 (HGS100 6-C1057)	Plazebo* (N=126)	-0,23 ± 0,06 --- ---	-0,23 ± 0,06 --- ---	-0,28 ± 0,07 --- ---
	Belimumab 10 mg/kg KG* (N=144)	-0,34 ± 0,05 p = 0,0434 -0,25[-0,49;-0,01]	-0,41 ± 0,06 p = 0,0025 -0,36[-0,60;-0,12]	-0,51 ± 0,07 p = 0,0011 -0,40[-0,64;-0,16]
NCT0041 0384 (HGS100 6-C1056)	Plazebo* (N=77)	-0,24 ± 0,10 --- ---	-0,46 ± 0,11 --- ---	-0,39 ± 0,12 --- ---
	Belimumab 10 mg/kg KG* (N=88)	-0,35 ± 0,10 p = 0,1857 -0,21[-0,52;0,09]	-0,52 ± 0,10 p = 0,4841 -0,11[-0,42;0,19]	-0,53 ± 0,11 p = 0,1089 -0,25[-0,56;0,06]

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie

Abkürzung: SE = Standardfehler

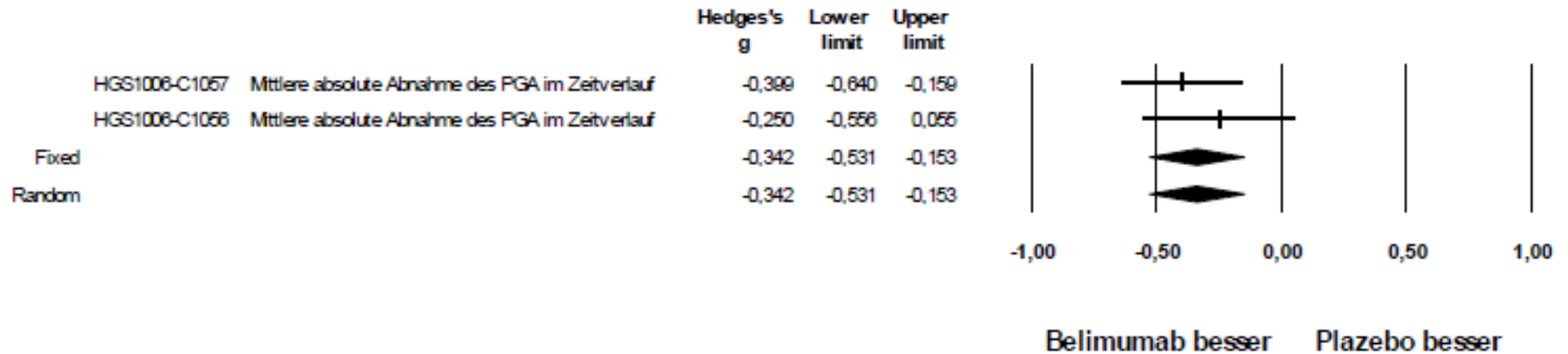
Zusammenfassende Beschreibung für „PGA im Zeitverlauf“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“):

Für die Studie HSG1006-C1057 ist für das hier beschriebene Kollektiv eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu allen dargestellten Zeitpunkten (Woche 12, 24 und 52) zu erkennen. Diese Unterschiede sind jeweils statistisch signifikant. Für Studie HSG1006-C1056 ist für die dargestellten Zeitpunkte jeweils ein numerischer Vorteil für die Belimumab-Gruppe vorhanden, der jedoch jeweils nicht statistisch signifikant ist.

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

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

Abbildung 4-11 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „PGA im Zeitverlauf“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: MCS = Mental Component Score ; Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Die Zusammenfassung der Ergebnisse des PGA im Zeitverlauf erfolgt mittels einer Meta-Analyse zu Woche 52, wobei ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben werden. Resultierende Effektschätzungen werden anhand der Effect Size (Hedges' g) einschließlich dessen 95%-Konfidenzintervallen dargestellt.

Die Heterogenität in dieser Meta-Analyse ist gering ($I^2=0\%$), weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Beide Schätzer können deshalb hierfür weitgehend synonym zur Interpretation herangezogen werden.

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ ein deutlicher, statistisch signifikanter Effekt von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich des Endpunkts PGA (zu Woche 52) im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen ($p = 0,0004$).

I.4.3.1.3.1.8 BILAG im Zeitverlauf – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

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

Tabelle 4-29 (Anhang 4-I): Operationalisierung von „BILAG im Zeitverlauf“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	<p>Neue BILAG A- bzw. zwei neue BILAG B-Bewertungen (= behandlungsbedürftige Verschlechterung), verglichen mit der Ausgangsbewertung, wurden an jedem im Protokoll definierten Besuch über den Zeitverlauf erhoben. Dargestellt werden hier die Daten zu den Wochen 12, 24 und 52.</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet.</p>
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	<p>Neue BILAG A- bzw. zwei neue BILAG B-Bewertungen (= behandlungsbedürftige Verschlechterung), verglichen mit der Ausgangsbewertung, wurden an jedem im Protokoll definierten Besuch über den Zeitverlauf erhoben. Dargestellt werden hier die Daten zu den Wochen 12, 24 und 52.</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet.</p>

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

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

Tabelle 4-30 (Anhang 4-I): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „BILAG im Zeitverlauf“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Da es sich bei der Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ sowohl um eine Subpopulation der Studienpopulation als auch der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für BILAG identisch bewertet wie für diesen Endpunkt in den mITT-Populationen sowie in der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“. Dies ist dadurch begründet, da es sich analog zur Auswahl der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um keine differentielle Selektion handelt, indem die Auswahlkriterien anhand patientenspezifischer Parameter zu Baseline definiert sind und nicht etwa an Wirksamkeitsmerkmalen im Studienverlauf. Da die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ analog zur „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ lediglich durch weitere (einschränkende) Vorgaben der Baseline-Medikation definiert wird, die die Patientenzahlen pro Studie in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Weise reduzieren, kann kein anderes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt angenommen werden. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ befindet sich im Anhang 4-G2. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für „die Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich in Anhang 4-G, die der Studien insgesamt in Anhang 4-G1.

Tabelle 4-31 (Anhang 4-I): Ergebnisse für „BILAG im Zeitverlauf“ Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“

BILAG: keine neuen 1A/2B-Bewertungen im Zeitverlauf (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)				
Woche 12				
Studie	Patienten in der Analyse		N (%)	
	N	N	Odds Ratio** Bel. vs. Pbo	p-Wert** Bel. vs. Pbo
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	126	144	115 (91,3)	137 (95,1) 1,84 (0,68-4,99) p = 0,2300
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	77	88	69 (89,6)	78 (88,6) 0,90 (0,33-2,48) p = 0,8458
BILAG: keine neuen 1A/2B-Bewertungen im Zeitverlauf (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)				
Woche 24				
Studie	Patienten in der Analyse		N (%)	
	N	N	Odds Ratio** Bel. vs. Pbo	p-Wert** Bel. vs. Pbo
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	126	144	106 (84,1)	130 (90,3) 1,73 (0,81-3,70) p = 0,1552
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	77	88	65 (84,4)	80 (90,9) 1,74 (0,66-4,61) p = 0,2621
BILAG: keine neuen 1A/2B-Bewertungen im Zeitverlauf (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)				
Woche 52				
Studie	Patienten in der Analyse		N (%)	
	N	N	Odds Ratio** Bel. vs. Pbo	p-Wert** Bel. vs. Pbo
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	126	144	85 (67,5)	117 (81,3) 2,19 (1,23 – 3,92) p = 0,0078
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	77	88	47 (61,0)	63 (71,6) 1,65 (0,85 – 3,22) p = 0,1408

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie

Abkürzungen: Bel. = Belimumab; Pbo = Plazebo

Zusammenfassende Beschreibung für „BILAG im Zeitverlauf“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“):

BILAG (prozentualer Anteil der Patienten, die im Zeitverlauf keine neue BILAG A- bzw. keine zwei neuen BILAG B-Bewertungen aufwiesen)

In Studie HGS1006-C1057 ist der Anteil der Patienten ohne neue BILAG-1A/2B-Bewertungen zu allen dargestellten Zeitpunkten (Woche 12, 24 und 52) im hier beschriebenen Kollektiv deutlich höher unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie. Dieser Unterschied ist für Woche 52 statistisch signifikant. In Studie HGS1006-C1056 ist für Woche 12 kein wesentlicher Unterschied (1 Prozentpunkt zugunsten Plazebo) zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu erkennen, für Woche 24 und 52 ist der Anteil der Patienten ohne neue BILAG-1A/2B-Bewertungen jeweils höher in der Belimumab-Gruppe als in der Plazebo-Gruppe. Die beobachteten Unterschiede sind nicht statistisch signifikant zu den einzelnen Zeitpunkten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zu Woche 52 ist im Abschnitt zum BILAG als Einzelkomponente dargestellt (s. Abschnitt I.4.3.1.3.1.2).

I.4.3.1.3.1.9 Veränderung der Prednisolon-Dosis – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Tabelle 4-32 (Anhang 4-I): Operationalisierung von „Veränderung der Prednisolon-Dosis“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006- C1057)	<ul style="list-style-type: none"> • Die Reduktion der durchschnittlichen Prednisolon-Dosis um $\geq 25\%$ vom Ausgangswert auf $\leq 7,5$ mg/Tag im Zeitraum Woche 40-52 war ein bedeutender sekundärer Endpunkt. In die Analyse gehen Patienten mit einem Ausgangswert (zu Studienbeginn) für die Prednisolon-Dosis von $> 7,5$ mg/Tag ein. Studienabbrecher wurden als Nichtansprecher gewertet. • Die Prednisolon-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg /Tag zu Woche 52 wurde analysiert für diejenigen Patienten, die als Ausgangswert (zu Studienbeginn) eine Prednisolon-Dosis von $> 7,5$ mg/Tag aufwiesen. Studienabbrecher wurden als Nichtansprecher gewertet. • Die Prednisolon-Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag zu Woche 52 wurde analysiert für diejenigen Patienten, die als Ausgangswert (zu Studienbeginn) eine Prednisolon-Dosis von $\leq 7,5$ mg/Tag aufwiesen; Auswertung der Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören.; Studienabbrecher wurden als Nichtansprecher gewertet. <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p>
NCT00410384 (HGS1006- C1056)	<ul style="list-style-type: none"> • Die Reduktion der durchschnittlichen Prednisolon-Dosis um $\geq 25\%$ vom Ausgangswert auf $\leq 7,5$ mg/Tag im Zeitraum Woche 40-52 war ein bedeutender sekundärer Endpunkt. In die Analyse gehen Patienten mit einem Ausgangswert (zu Studienbeginn) für die Prednisolon-Dosis von $> 7,5$ mg/Tag ein. Studienabbrecher wurden als Nichtansprecher gewertet. • Die Prednisolon-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg /Tag zu Woche 52 wurde analysiert für diejenigen Patienten, die als Ausgangswert (zu Studienbeginn) eine Prednisolon-Dosis von $> 7,5$ mg/Tag aufwiesen. Studienabbrecher wurden als Nichtansprecher gewertet. • Die Prednisolon-Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag zu Woche 52 wurde analysiert für diejenigen Patienten, die als Ausgangswert (zu Studienbeginn) eine Prednisolon-Dosis von $\leq 7,5$ mg/Tag aufwiesen; Auswertung der Patienten mit aktivem SLE, die dem mITT-Kollektiv angehören.; Studienabbrecher wurden als Nichtansprecher gewertet. <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p>

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

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

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

Tabelle 4-33 (Anhang 4-I): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Prednisolon-Dosis“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Die drei Endpunkte zur Prednisolon-Veränderung sind bezüglich des Verzerrungspotentials identisch zu bewerten, da es bezüglich keines der Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene Unterschiede zwischen den drei Endpunkten gibt. Deshalb wird hier nur eine zusammengefasste Bewertung für die drei Endpunkte zur Prednisolon-Veränderung angegeben.
- Da es sich bei der Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ sowohl um eine Subpopulation der Studienpopulation als auch der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für die Prednisolon-Veränderung identisch bewertet wie für diesen Endpunkt in den mITT-Populationen sowie in der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“. Dies ist dadurch begründet, da es sich analog zur Auswahl der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um keine differentielle Selektion handelt, indem die Auswahlkriterien anhand patientenspezifischer Parameter zu Baseline definiert sind und nicht etwa an Wirksamkeitsmerkmalen im Studienverlauf. Da die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ analog zur „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ lediglich durch weitere (einschränkende) Vorgaben der Baseline-Medikation definiert wird, die die Patientenzahlen pro Studie in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Weise reduzieren, kann kein anderes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt angenommen werden. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ befindet sich im Anhang 4-G2. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für „die Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich in Anhang 4-G, die der Studien insgesamt in Anhang 4-G1.

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

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

Tabelle 4-34 (Anhang 4-I): Ergebnisse für „Veränderung der Prednisolon-Dosis“ (Anteil der Patienten mit Erhöhungen/Reduktionen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Prednisolon-Reduktion um $\geq 25\%$ vom Ausgangswert auf $\leq 7,5$ mg/Tag im Zeitraum Woche 40-52 (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
	Anzahl der Patienten in der Analyse (Ausgangswert von Prednisolon $> 7,5$ mg/Tag)		Ansprecher N (%)		Odds Ratio** vs. Pbo (95%-KI) p-Wert	
Studie	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	84	103	11 (13,1)	19 (18,4)	---	1,51 (0,67 – 3,43) p = 0,3222
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	37	48	4 (10,8)	6 (12,5)	---	0,89 (0,21 – 3,76) p = 0,8691
Prednisolon-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag zu Woche 52 (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
	Anzahl der Patienten in der Analyse (Ausgangswert von Prednisolon $> 7,5$ mg/Tag)		Ansprecher N (%)		Odds Ratio** vs. Pbo (95%-KI) p-Wert	
Studie	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	84	103	14 (16,7)	25 (24,3)	---	1,62 (0,77 – 3,39) p = 0,2028
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	37	48	6 (16,2)	9 (18,8)	---	1,03 (0,31 – 3,35) p = 0,9669
Prednisolon-Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag zu Woche 52 (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
	Anzahl der Patienten in der Analyse (Ausgangswert von Prednisolon $\leq 7,5$ mg/Tag)		Ansprecher N (%)		Odds Ratio** vs. Pbo (95%-KI) p-Wert	
Studie	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	42	41	19 (45,2)	10 (24,4)	---	0,39 (0,15 – 1,01) p = 0,0526
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	40	40	12 (30,0)	13 (32,5)	---	1,16 (0,44 – 3,03) p = 0,7666

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie

Abk.: Bel. = Belimumab; Pbo = Plazebo; KI = Konfidenzintervall

Zusammenfassende Beschreibung für „Veränderung der Prednisolon-Dosis“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“):

Prednisolon-Reduktion um $\geq 25\%$ vom Ausgangswert auf $\leq 7,5$ mg/Tag im Zeitraum Woche 40-52:

In beiden Studie (HGS1006-C1057 und HGS1006-C1057) ist der Anteil der Patienten im hier beschriebenen Kollektiv, die in den letzten 3 Monaten der Studie die Prednisolon-Dosis reduzieren konnten, höher unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie (18,4% vs. 13,1% bzw. 12,5% vs. 10,8%). Diese beobachteten Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant, was vermutlich der geringen Fallzahl innerhalb dieser Subgruppe geschuldet ist.

Prednisolon-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag zu Woche 52:

In beiden Studie (HGS1006-C1057 und HGS1006-C1057) ist der Anteil der Patienten im hier beschriebenen Kollektiv, die zu Woche 52 der Studie die Prednisolon-Dosis reduzieren konnten, höher unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie (24,3% vs. 16,7% bzw. 18,8% vs. 16,2%). Diese beobachteten Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant, was vermutlich der geringen Fallzahl innerhalb dieser Subgruppe geschuldet ist.

Prednisolon-Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag zu Woche 52:

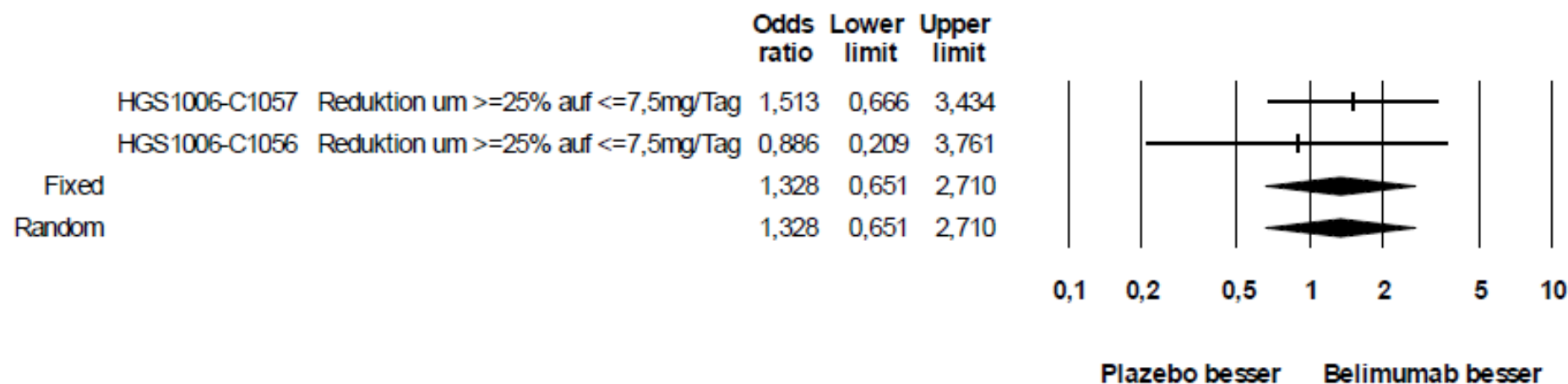
In Studie HGS1006-C1057 ist der Anteil der Patienten im hier beschriebenen Kollektiv, für die zu Woche 52 die Prednisolon-Dosis erhöht werden musste, deutlich niedriger unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie (24,4% vs. 45,2%). Dieser Unterschied verfehlt die statistische Signifikanz nur knapp. In Studie HGS1006-C1056 ist kein wesentlicher Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu erkennen, der Anteil der Patienten mit Prednisolon-Erhöhung ist in der Plazebo-Gruppe leicht niedriger als in der Belimumab-Gruppe (30,0% vs. 32,5%). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Im Vergleich zur Gesamtpopulation ist in diesem Kollektiv der Anteil der Patienten, bei denen eine Erhöhung der Prednisolon-Dosis erforderlich wurde, deutlich höher (Belimumab: 12,8% bzw. 9,8%, Plazebo: 22,1% bzw. 15,4%). Dies spiegelt vermutlich die höhere Krankheitsaktivität dieser Patienten wider.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

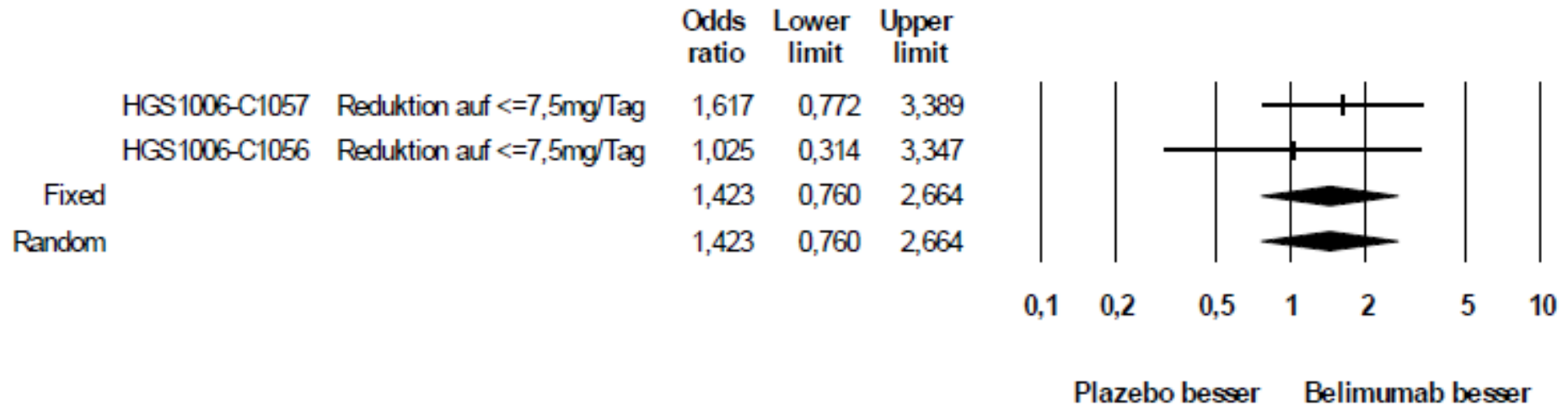
Abbildung 4-12 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Prednisolon-Reduktion um $\geq 25\%$ vom Ausgangswert auf $\leq 7,5$ mg/Tag im Zeitraum Woche 40-52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: MCS = Mental Component Score ; Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

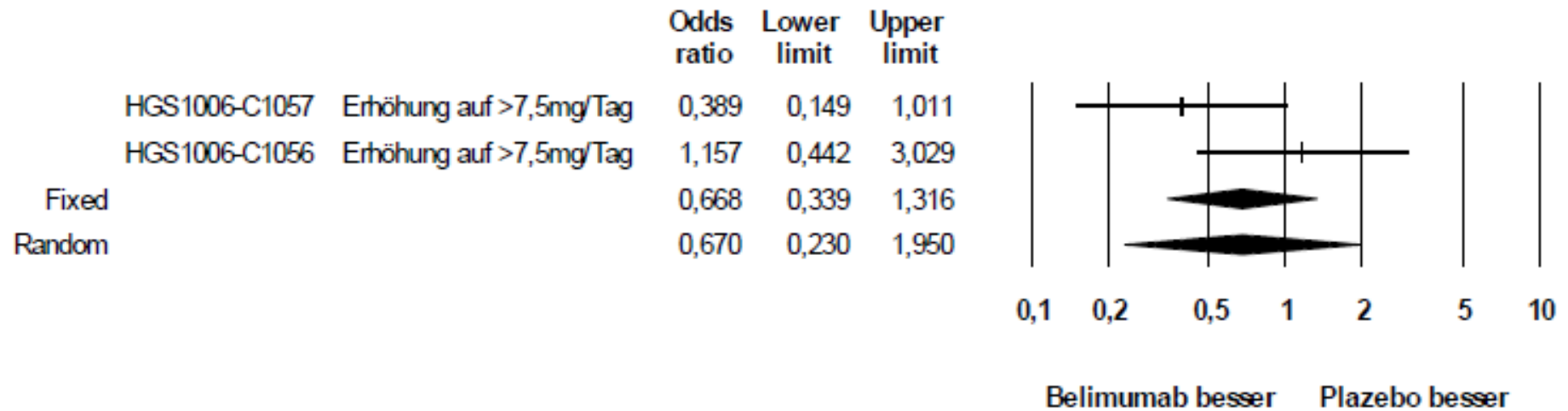
Abbildung 4-13 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Prednisolon-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag zu Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: MCS = Mental Component Score ; Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Abbildung 4-14 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Prednisolon-Erhöhung auf > 7,5 mg/Tag zu Woche 52“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 59,8%

Bezeichnungen: MCS = Mental Component Score ; Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt pro Endpunkt zur Prednisolon-Veränderung mittels einer Meta-Analyse, wobei jeweils ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben werden. Resultierende Effektschätzungen werden anhand von Odds Ratios einschließlich deren 95%-Konfidenzintervallen dargestellt.

Prednisolon-Reduktion um $\geq 25\%$ vom Ausgangswert auf $\leq 7,5$ mg/Tag im Zeitraum Woche 40-52:

Die Heterogenität in dieser Meta-Analyse ist gering ($I^2=0\%$), weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Beide Schätzer können deshalb hierfür weitgehend synonym zur Interpretation herangezogen werden.

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ eine numerische Verbesserung von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich der Prednisolon-Reduktion um $\geq 25\%$ vom Ausgangswert auf $\leq 7,5$ mg/Tag im Zeitraum Woche 40-52 im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen. Der Effektschätzer des Modells mit zufälligen Effekten ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,4354$).

Prednisolon-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag zu Woche 52:

Die Heterogenität in dieser Meta-Analyse ist gering ($I^2=0\%$), weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Beide Schätzer können deshalb hierfür weitgehend synonym zur Interpretation herangezogen werden.

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ eine numerische Verbesserung von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich der Prednisolon-Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag zu Woche 52 im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen. Der Effektschätzer des Modells mit zufälligen Effekten ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,2705$).

Prednisolon-Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag zu Woche 52:

Es liegt mäßige Heterogenität in dieser Meta-Analyse vor ($I^2=60\%$). Die Zusammenfassung der Ergebnisse ist deshalb gerechtfertigt. Primär werden die Effektschätzer aus dem Modell mit zufälligen Effekten für die Interpretation herangezogen. Die Ergebnisse sind jedoch bezüglich der Modellwahl robust, da zwischen den Effektschätzern des Modells mit festen im

Vergleich zum Modell mit zufälligen Effekten ein nur sehr geringer Unterschied im Punktschätzer besteht.

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ eine numerische Verbesserung von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich der Prednisolon-Erhöhung auf > 7,5 mg/Tag zu Woche 52 im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen. Der Effektschätzer des Modells mit zufälligen Effekten ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,4620$).

I.4.3.1.3.1.10 Lebensqualität (SF-36) – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Die Lebensqualität wurde u.a. gemessen per Short Form 36 (SF-36) Fragebogen zur gesundheitsbezogene Lebensqualität. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Summenscores zur physischen (Physical Component Score = PCS) und mentalen Lebensqualität (Mental Component Score = MCS) dargestellt. Ergebnisse zu den einzelnen Subskalen sind Gegenstand des nachfolgenden Abschnitts.

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

Tabelle 4-35 (Anhang 4-I): Operationalisierung von „Lebensqualität (SF-36)“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	Die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert in den beiden Summenscores des SF-36 Fragebogens wird zu Woche 24 und 52 dargestellt. Die beiden Summenscores sind (berechnet jeweils nach dem SF-36 Scoring-Algorithmus): <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Gesundheit (Physical Component Score: PCS) • Psychische Gesundheit (Mental Component Score: MCS) Eine Zunahme des SF-36-Wertes bedeutet jeweils eine Verbesserung der Lebensqualität. Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten). LOCF für fehlende Daten.
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	Die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert in den beiden Summenscores des SF-36 Fragebogens wird zu Woche 24 und 52 dargestellt. Die beiden Summenscores sind (berechnet jeweils nach dem SF-36 Scoring-Algorithmus): <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Gesundheit (Physical Component Score: PCS) • Psychische Gesundheit (Mental Component Score: MCS) Eine Zunahme des SF-36-Wertes bedeutet jeweils eine Verbesserung der Lebensqualität. Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten). LOCF für fehlende Daten.

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

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

Tabelle 4-36 (Anhang 4-I): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (SF-36)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Die beiden Endpunkte zur Lebensqualität nach SF-36 (PCS und MCS) sind bezüglich des Verzerrungspotentials identisch zu bewerten, da es bezüglich keines der Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene Unterschiede zwischen den beiden Endpunkten gibt. Deshalb wird hier nur eine zusammengefasste Bewertung für die beiden Endpunkte zur Lebensqualität nach SF-36 (PCS und PCS) angegeben.
- Da es sich bei der Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ sowohl um eine Subpopulation der Studienpopulation als auch der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für die Lebensqualität nach SF-36 (PCS und MCS) identisch bewertet wie für diesen Endpunkt in den mITT-Populationen sowie in der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“. Dies ist dadurch begründet, da es sich analog zur Auswahl der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um keine differentielle Selektion handelt, indem die Auswahlkriterien anhand patientenspezifischer Parameter zu Baseline definiert sind und nicht etwa an Wirksamkeitsmerkmalen im Studienverlauf. Da die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ analog zur „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ lediglich durch weitere (einschränkende) Vorgaben der Baseline-Medikation definiert wird, die die Patientenzahlen pro Studie in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Weise reduzieren, kann kein anderes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt angenommen werden. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ befindet sich im Anhang 4-G2. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für „die Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich in Anhang 4-G, die der Studien insgesamt in Anhang 4-G1.

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

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

Tabelle 4-37 (Anhang 4-I): Ergebnisse für „Lebensqualität (SF-36)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Durchschnittliche Veränderung der Lebensqualität (SF-36) zur Woche 24 (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		SF-36, PCS LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]		SF-36, MCS LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	126	139	3,32 ± 0,73 --- ---	4,46 ± 0,72 p = 0,1356 0,18[-0,06;0,42]	2,12 ± 1,04 --- ---	2,62 ± 1,02 p = 0,6447 0,06[-0,18;0,30]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	77	86	6,21 ± 1,59 --- ---	6,01 ± 1,48 p = 0,8734 -0,03[-0,33;0,28]	-0,08 ± 2,06 --- ---	2,23 ± 1,91 p = 0,1535 0,22[-0,08;0,53]
Durchschnittliche Veränderung der Lebensqualität (SF-36) zur Woche 52 (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		SF-36, PCS LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]		SF-36, MCS LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	126	139	3,34 ± 0,82 --- ---	4,82 ± 0,81 p = 0,0842 0,21[-0,03;0,45]	3,14 ± 1,05 --- ---	3,41 ± 1,03 p = 0,8047 0,03[-0,21;0,27]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	77	86	3,77 ± 1,66 --- ---	4,54 ± 1,54 p = 0,5515 0,09[-0,21;0,40]	-1,14 ± 2,09 --- ---	2,72 ± 1,94 p = 0,0190 0,37[0,06;0,68]

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std), Ethnie und den jeweiligen SF-36 Wert bei Baseline

Abkürzungen: PCS = Physical Component Score; MCS = Mental Component Score; SE = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall

Zusammenfassende Beschreibung für „Lebensqualität (SF-36)“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“):

Belimumab (Benlysta®)

Seite 572 von 660

Körperliche Gesundheit, PCS (SF-36):

Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv jeweils eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen (Ausnahme: Woche 24 in Studie HSG1006-C1056). Keiner der beobachteten Unterschiede ist statistisch signifikant.

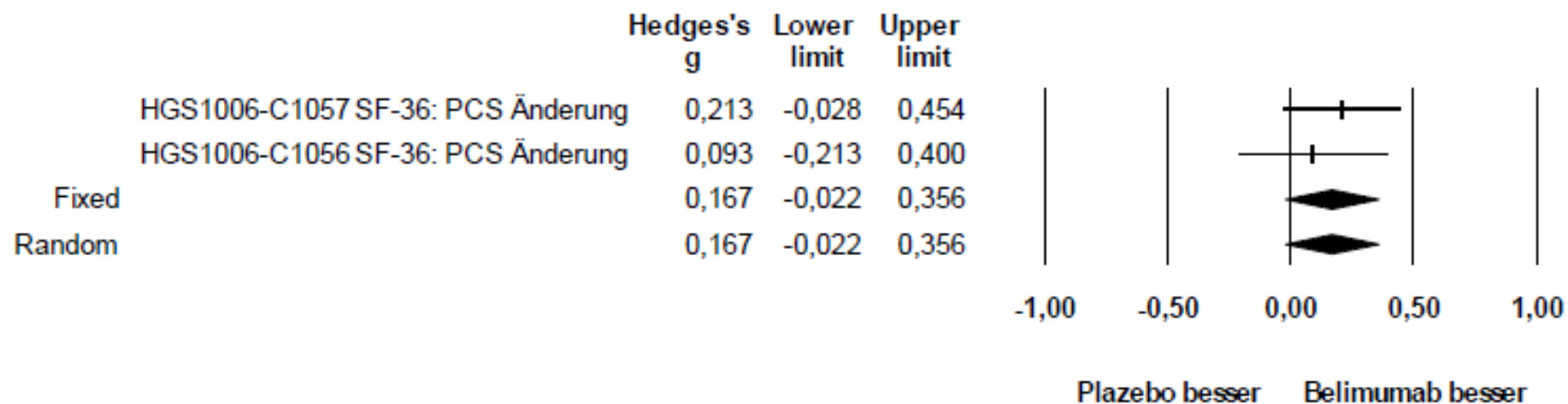
Psychische Gesundheit, MCS (SF-36):

Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv jeweils eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen. Für die Studie HSG1006-C1057 ist der Unterschied zu Woche 52 statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

Abbildung 4-15 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: PCS (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

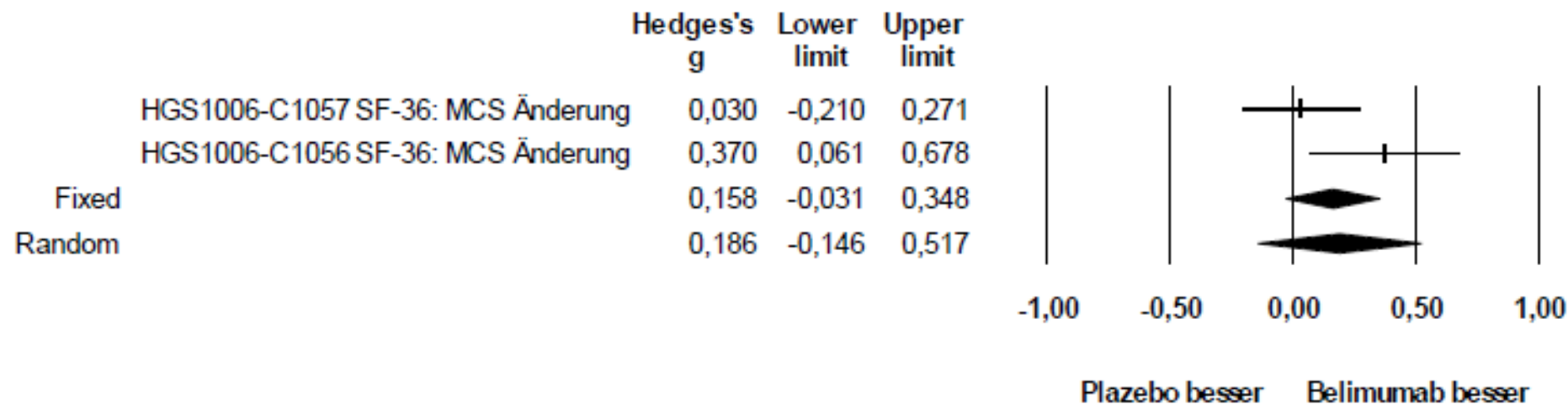


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: PCS = Physical Component Score ; Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

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

Abbildung 4-16 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: MCS (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 65,4%

Bezeichnungen: MCS = Mental Component Score ; Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt für die Summenscores des SF-36 (PCS und MCS) zu Woche 52 mittels einer Meta-Analyse, wobei jeweils ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben werden. Resultierende Effektschätzungen werden anhand der Effect Sizes (Hedges' g) einschließlich deren 95%-Konfidenzintervallen dargestellt.

Körperliche Gesundheit, PCS (SF-36):

Die Heterogenität in dieser Meta-Analyse ist gering ($I^2=0\%$), weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Beide Schätzer können deshalb hierfür weitgehend synonym zur Interpretation herangezogen werden.

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ eine numerische Verbesserung von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich der Körperlichen Gesundheit, PCS (SF-36) im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen. Der Effektschätzer des Modells mit zufälligen Effekten verfehlt die statistische Signifikanz nur knapp ($p = 0,0840$).

Psychische Gesundheit, MCS (SF-36):

Es liegt mäßige Heterogenität in dieser Meta-Analyse vor ($I^2=65\%$). Die Zusammenfassung der Ergebnisse ist deshalb gerechtfertigt. Primär werden die Effektschätzer aus dem Modell mit zufälligen Effekten für die Interpretation herangezogen.

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ eine numerische Verbesserung von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich der Psychischen Gesundheit, MCS (SF-36) im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen. Der Effektschätzer des Modells mit zufälligen Effekten ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,2721$).

I.4.3.1.3.1.11 Lebensqualität (SF-36): Subskalen des SF-36 – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Die Lebensqualität wurde u.a. gemessen per Short Form 36 (SF-36) Fragebogen zur gesundheitsbezogene Lebensqualität. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse zu den einzelnen Subskalen dargestellt – ergänzend zu den Summenscores (PCS und MCS) des vorherigen Abschnitts.

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

Tabelle 4-38 (Anhang 4-I): Operationalisierung von „Lebensqualität (SF-36): Subskalen des SF-36“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	<p>Die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert in den einzelnen Subskalen des SF-36 Fragebogens wird zu Woche 24 und 52 dargestellt. Die einzelnen Subskalen sind folgende (berechnet jeweils nach dem SF-36 Scoring-Algorithmus):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Funktionsfähigkeit • Körperliche Rollenfunktion • Körperliche Schmerzen • Allgemeine Gesundheit • Vitalität • Soziale Funktionsfähigkeit • Emotionale Rollenfunktion • Psychisches Wohlbefinden <p>Eine Zunahme des SF-36-Wertes bedeutet jeweils eine Verbesserung der Lebensqualität.</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>LOCF für fehlende Daten.</p>
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	<p>Die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert in den einzelnen Subskalen des SF-36 Fragebogens wird zu Woche 24 und 52 dargestellt. Die einzelnen Subskalen sind folgende (berechnet jeweils nach dem SF-36 Scoring-Algorithmus):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Funktionsfähigkeit • Körperliche Rollenfunktion • Körperliche Schmerzen • Allgemeine Gesundheit • Vitalität • Soziale Funktionsfähigkeit • Emotionale Rollenfunktion • Psychisches Wohlbefinden <p>Eine Zunahme des SF-36-Wertes bedeutet jeweils eine Verbesserung der Lebensqualität.</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>LOCF für fehlende Daten.</p>

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

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

Tabelle 4-39 (Anhang 4-I): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (SF-36): Subskalen des SF-36“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Alle acht Subskalen zur Lebensqualität nach SF-36 sind bezüglich des Verzerrungspotentials identisch zu bewerten, da es bezüglich keines der Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene Unterschiede zwischen den acht Endpunkten gibt. Deshalb wird hier nur eine zusammengefasste Bewertung für die acht Subskalen zur Lebensqualität nach SF-36 angegeben.
- Da es sich bei der Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ sowohl um eine Subpopulation der Studienpopulation als auch der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für die Subskalen des SF-36 identisch bewertet wie für diesen Endpunkt in den mITT-Populationen sowie in der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“. Dies ist dadurch begründet, da es sich analog zur Auswahl der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um keine differentielle Selektion handelt, indem die Auswahlkriterien anhand patientenspezifischer Parameter zu Baseline definiert sind und nicht etwa an Wirksamkeitsmerkmalen im Studienverlauf. Da die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ analog zur „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ lediglich durch weitere (einschränkende) Vorgaben der Baseline-Medikation definiert wird, die die Patientenzahlen pro Studie in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Weise reduzieren, kann kein anderes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt angenommen werden. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ befindet sich im Anhang 4-G2. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für „die Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich in Anhang 4-G, die der Studien insgesamt in Anhang 4-G1.

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

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

Tabelle 4-40 (Anhang 4-I): Ergebnisse für „Lebensqualität (SF-36): Subskalen des SF-36“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Durchschnittliche Veränderung „Körperliche Funktionsfähigkeit“ (SF-36) gegenüber Baseline (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 24 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]		Woche 52 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	126	144	5,94 ± 1,90 --- ---	8,17 ± 1,85 p = 0,2568 0,14[-0,10;0,38]	7,11 ± 2,05 --- ---	10,15 ± 2,00 p = 0,1536 0,17[-0,07;0,41]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	77	86	7,95 ± 3,83 --- ---	11,60 ± 3,55 p = 0,2229 0,19[-0,12;0,50]	6,01 ± 4,18 --- ---	8,77 ± 3,87 p = 0,3985 0,13[-0,17;0,44]
Durchschnittliche Veränderung „Körperliche Rollenfunktion“ (SF-36) gegenüber Baseline (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 24 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]		Woche 52 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	126	144	7,19 ± 2,32 --- ---	10,25 ± 2,26 p = 0,2017 0,16[-0,08;0,39]	8,60 ± 2,37 --- ---	9,93 ± 2,31 p = 0,5868 0,07[-0,17;0,31]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	77	86	13,98±4,64 --- ---	10,82 ± 4,29 p = 0,3836 -0,14[-0,44;0,17]	3,82 ± 4,91 --- ---	7,22 ± 4,55 p = 0,3762 0,14[-0,17;0,45]
Durchschnittliche Veränderung „Körperliche Schmerzen“ (SF-36) gegenüber Baseline (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 24 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]		Woche 52 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	126	144	10,13±2,49 --- ---	12,64 ± 2,42 p = 0,3279 0,12[-0,12;0,36]	9,27 ± 2,63 --- ---	14,58 ± 2,56 p = 0,0507 0,24[-0,001;0,48]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	77	87	15,32±4,55 --- ---	18,59 ± 4,20 p = 0,3558 0,14[-0,16;0,45]	7,93±4,74 --- ---	14,06 ± 4,39 p = 0,0977 0,26[-0,05;0,57]

Durchschnittliche Veränderung „Allgemeine Gesundheit“ (SF-36) gegenüber Baseline (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 24 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]		Woche 52 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	126	141	7,80 ± 1,77 --- ---	9,26 ± 1,73 p = 0,4267 0,10[-0,14;0,34]	9,05 ± 2,00 --- ---	10,71 ± 1,96 p = 0,5253 0,10[-0,14;0,34]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	77	87	8,99±3,14 --- ---	9,32 ± 2,88 p = 0,8943 0,02[-0,28;0,33]	9,76 ± 3,19 --- ---	9,42 ± 2,93 p = 0,8889 -0,02[-0,33;0,28]
Durchschnittliche Veränderung „Vitalität“ (SF-36) gegenüber Baseline (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 24 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]		Woche 52 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	126	144	5,99 ± 2,02 --- ---	8,70 ± 1,97 p = 0,1927 0,16[-0,08;0,40]	7,03 ± 2,05 --- ---	9,49 ± 2,00 p = 0,2451 0,14[-0,10;0,38]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	77	87	7,95±4,06 --- ---	7,97 ± 3,76 p = 0,9955 >0,00[-0,30;0,31]	3,11 ± 3,95 --- ---	10,30 ± 3,66 p = 0,0204 0,37[0,06;0,67]
Durchschnittliche Veränderung „Soziale Funktionsfähigkeit“ (SF-36) gegenüber Baseline (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 24 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]		Woche 52 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	126	144	5,84 ± 2,36 --- ---	6,52 ± 2,29 p = 0,7813 0,03[-0,20;0,27]	6,69 ± 2,58 --- ---	9,03 ± 2,51 p = 0,3803 0,11[-0,13;0,35]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	77	87	4,25±4,63 --- ---	10,05 ± 4,28 p = 0,1095 0,25[-0,06;0,56]	-1,81 ± 4,92 --- ---	7,32 ± 4,55 p = 0,0108 0,37[0,06;0,68]

Durchschnittliche Veränderung „Emotionale Rollenfunktion“ (SF-36) gegenüber Baseline (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 24 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]		Woche 52 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	126	143	5,02 ± 2,27 --- ---	6,67 ± 2,22 p = 0,4789 0,11[-0,11;0,32]	5,93 ± 2,41 --- ---	8,38 ± 2,37 p = 0,3246 0,12[-0,12;0,36]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	77	87	1,40±4,66 --- ---	4,10 ± 4,32 p = 0,4589 0,05[-0,19;0,29]	0,29 ± 4,85 --- ---	3,14 ± 4,49 p = 0,4514 0,12[-0,19;0,42]
Durchschnittliche Veränderung „Psychisches Wohlbefinden“ (SF-36) gegenüber Baseline (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Woche 24 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]		Woche 52 LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	126	143	4,34 ± 1,94 --- ---	5,51 ± 1,89 p = 0,5564 0,09[-0,15;0,33]	7,19 ± 1,94 --- ---	6,74 ± 1,89 p = 0,8236 -0,03[-0,27;0,21]
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	77	87	1,25±3,52 --- ---	6,51 ± 3,26 p = 0,0565 0,12[-0,19;0,42]	-0,69 ± 3,50 --- ---	6,59 ± 3,25 p = 0,0082 0,42[-0,11;0,73]

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std), Ethnie und den jeweiligen SF-36 Wert bei Baseline

Abkürzungen: SE = Standardfehler; KI: Konfidenzintervall

**Zusammenfassende Beschreibung für „Lebensqualität (SF-36): Subskalen des SF-36“
(Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“):**Körperliche Funktionsfähigkeit (SF-36):

Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen. Für keinen der beobachteten Unterschiede liegt statistische Signifikanz vor.

Körperliche Rollenfunktion (SF-36):

Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen (Ausnahme: Woche 24 in Studie HSG1006-C1056). Für keinen der beobachteten Unterschiede liegt statistische Signifikanz vor.

Körperliche Schmerzen (SF-36):

Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen. Für keinen der beobachteten Unterschiede liegt statistische Signifikanz vor.

Allgemeine Gesundheit (SF-36):

Für die Studie HSG1006-C1057 ist für das hier beschriebene Kollektiv eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie in den dargestellten Wochen 24 und 52 zu erkennen. Dieser Unterschied ist jeweils nicht statistisch signifikant. Für Studie HSG1006-C1056 ist für Woche 24 und Woche 52 ein numerischer Vorteil für Plazebo + Basistherapie vorhanden, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Vitalität (SF-36):

Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen. Für Studie HSG1006-C1056 ist der Unterschied zu Woche 52 statistisch signifikant.

Soziale Funktionsfähigkeit (SF-36):

Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen. Für Studie HSG1006-C1056 ist der Unterschied zu Woche 52 statistisch signifikant.

Emotionale Rollenfunktion (SF-36):

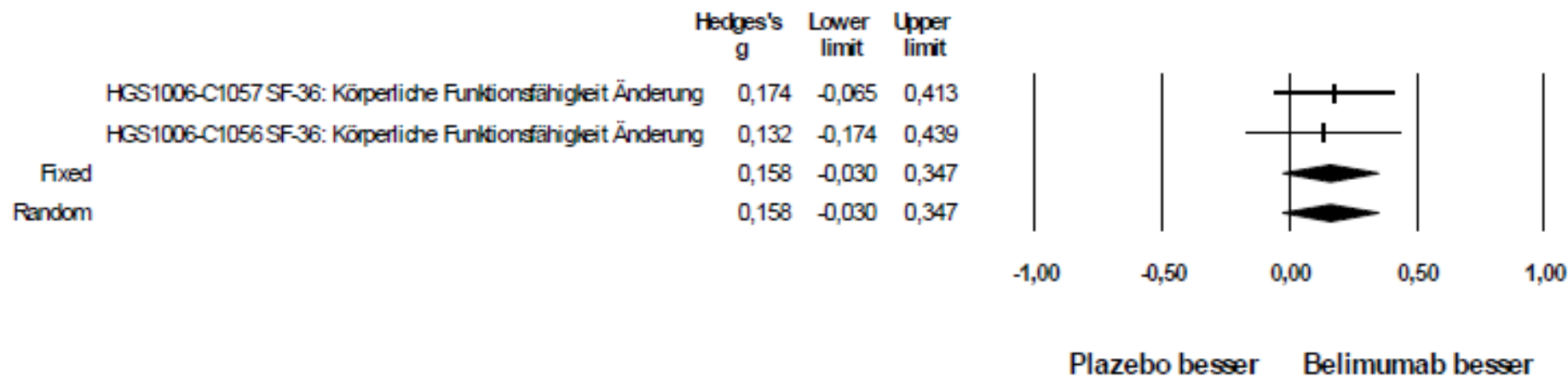
Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen. Für keinen der beobachteten Unterschiede liegt statistische Signifikanz vor.

Psychisches Wohlbefinden (SF-36):

Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen (Ausnahme: Woche 52 in Studie HSG1006-C1057). Für Studie HSG1006-C1056 ist der Unterschied zu Woche 52 statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

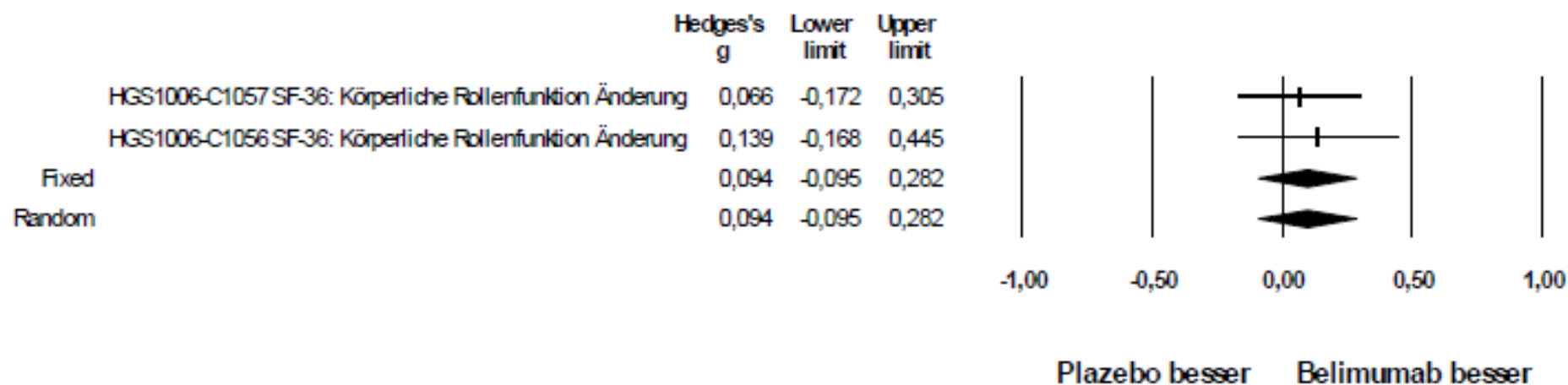
Abbildung 4-17 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

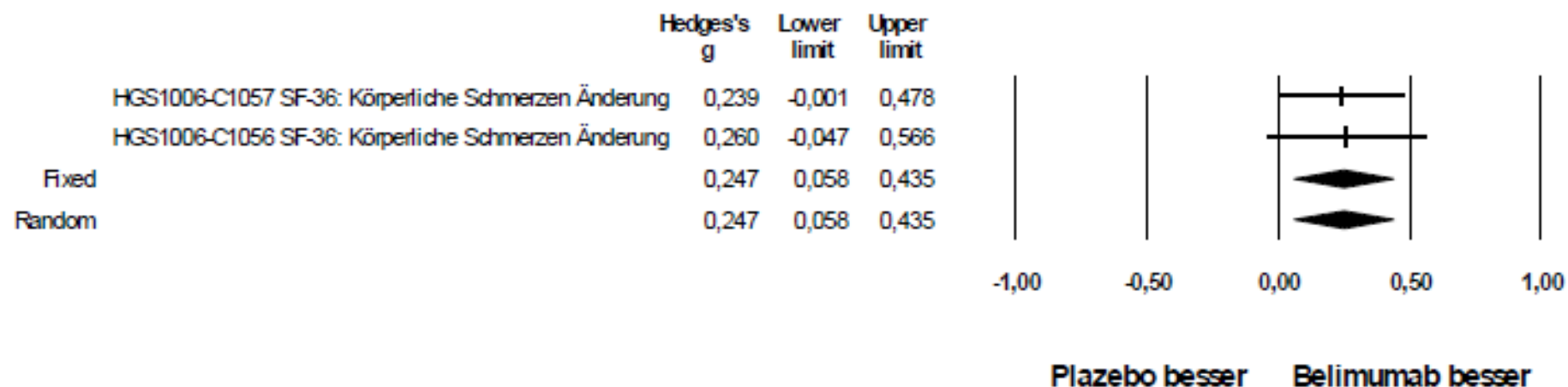
Abbildung 4-18 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Körperliche Rollenfunktion (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

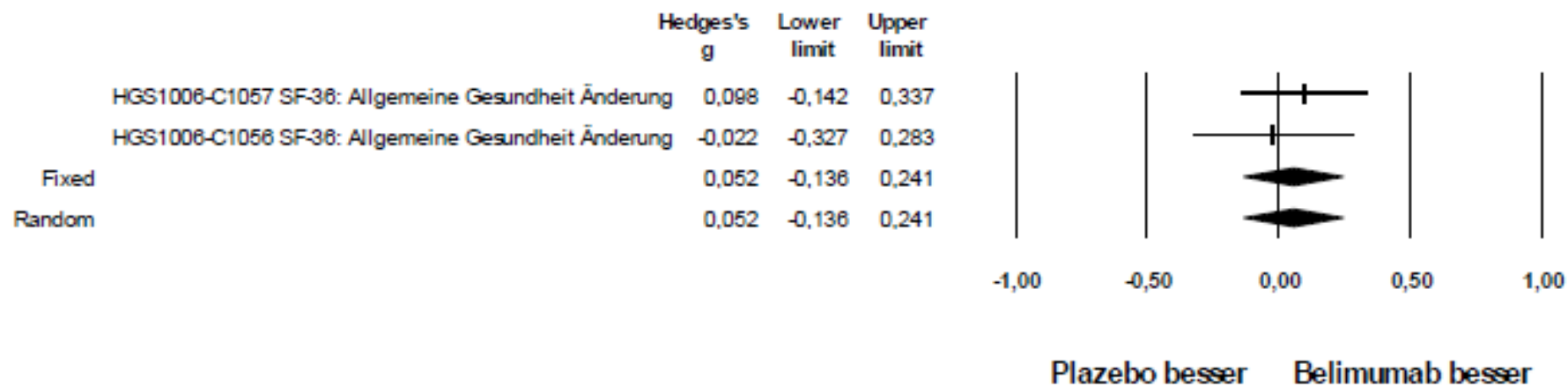
Abbildung 4-19 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Körperliche Schmerzen (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Abbildung 4-20 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Allgemeine Gesundheit (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

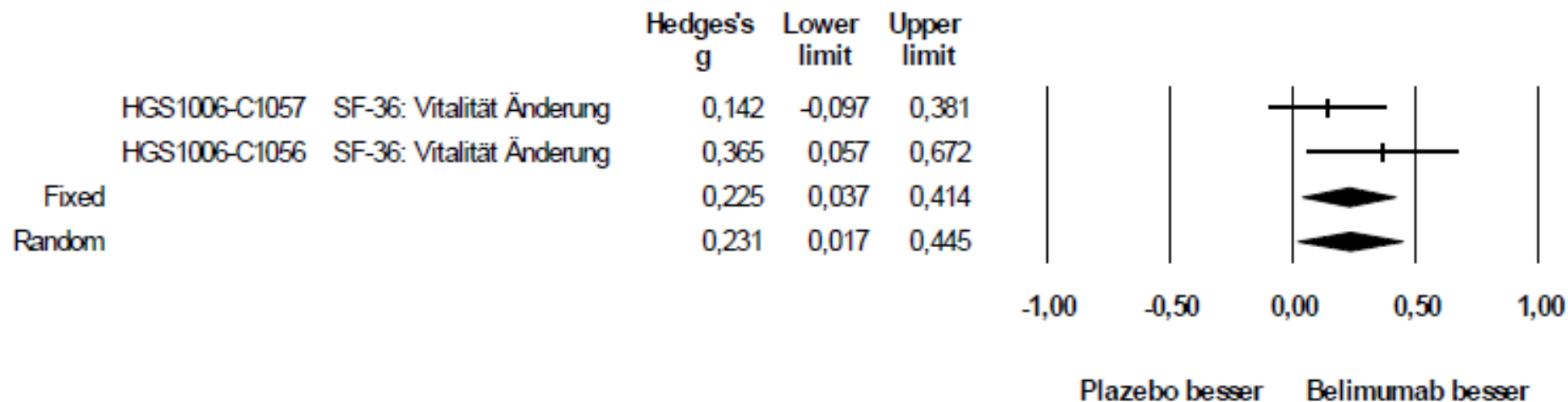


Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

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

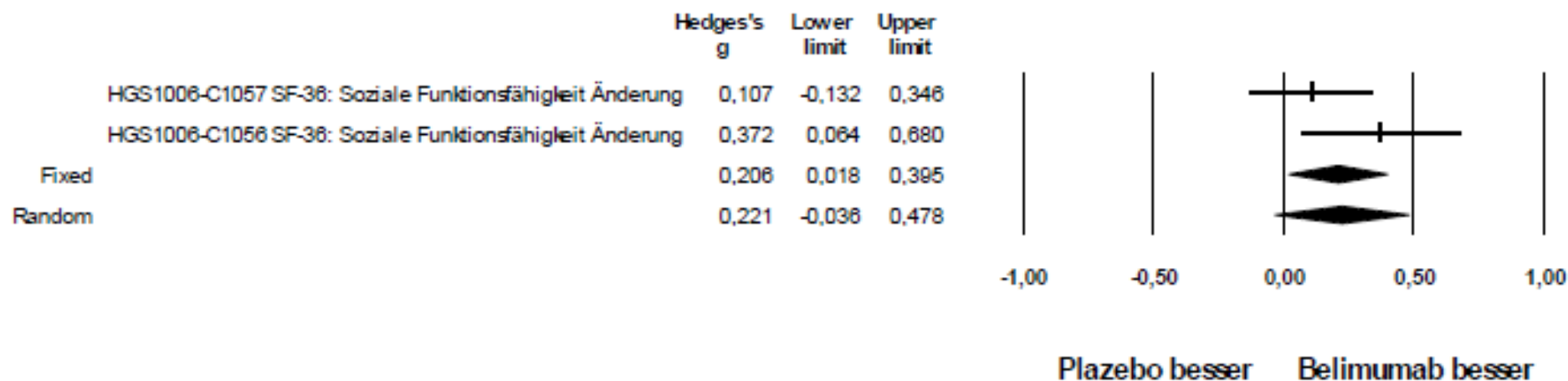
Abbildung 4-21 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Vitalität (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 20,4%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

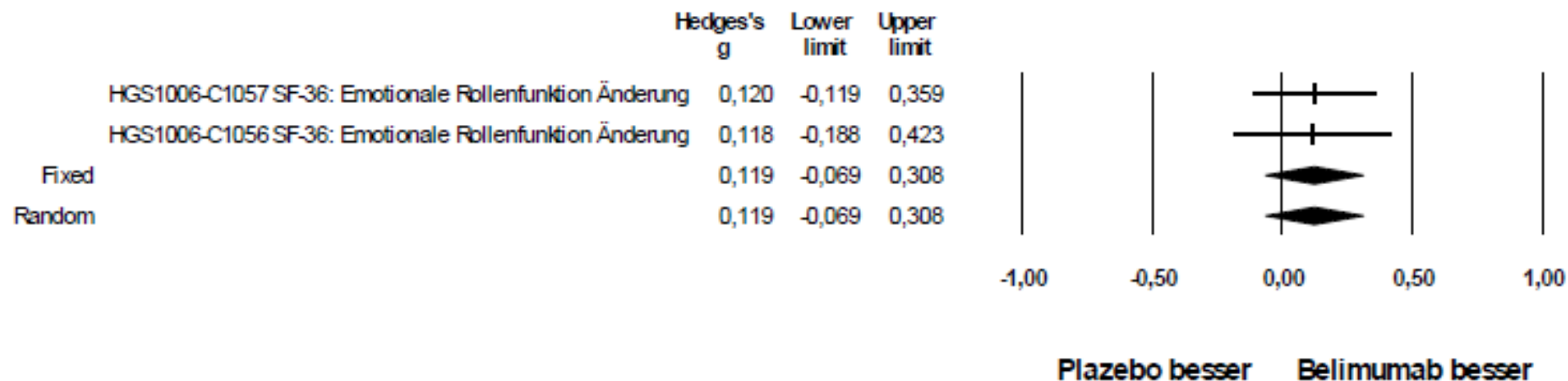
Abbildung 4-22 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 43,6%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

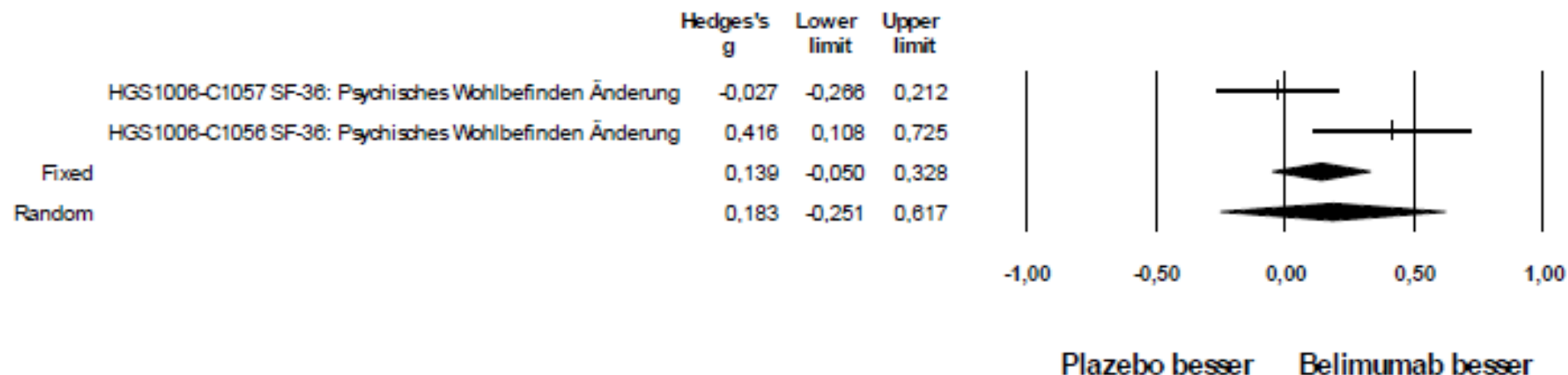
Abbildung 4-23 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Emotionale Rollenfunktion (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Abbildung 4-24 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „SF-36: Psychisches Wohlbefinden (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 79,9%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt für die Subskalen des SF-36 zu Woche 52 mittels einer Meta-Analyse, wobei jeweils ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben werden. Resultierende Effektschätzungen werden anhand der Effect Sizes (Hedges' g) einschließlich deren 95%-Konfidenzintervallen dargestellt.

Körperliche Funktionsfähigkeit (SF-36):

Die Heterogenität in dieser Meta-Analyse ist gering ($I^2=0\%$), weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Beide Schätzer können deshalb hierfür weitgehend synonym zur Interpretation herangezogen werden.

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ eine numerische Verbesserung von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich der Körperlichen Funktionsfähigkeit (SF-36) im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen. Der Effektschätzer des Modells mit zufälligen Effekten ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,0994$).

Körperliche Rollenfunktion (SF-36):

Die Heterogenität in dieser Meta-Analyse ist gering ($I^2=0\%$), weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Beide Schätzer können deshalb hierfür weitgehend synonym zur Interpretation herangezogen werden.

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ eine numerische Verbesserung von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich der Körperlichen Rollenfunktion (SF-36) im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen. Der Effektschätzer des Modells mit zufälligen Effekten ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,3296$).

Körperliche Schmerzen (SF-36):

Die Heterogenität in dieser Meta-Analyse ist gering ($I^2=0\%$), weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Beide Schätzer können deshalb hierfür weitgehend synonym zur Interpretation herangezogen werden.

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ eine deutliche, statistisch signifikante Verbesserung von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich der Körperlichen Schmerzen (SF-36) im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen ($p = 0,0104$).

Allgemeine Gesundheit (SF-36):

Die Heterogenität in dieser Meta-Analyse ist gering ($I^2=0\%$), weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Beide

Schätzer können deshalb hierfür weitgehend synonym zur Interpretation herangezogen werden.

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ eine numerische Verbesserung von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich der Allgemeine Gesundheit (SF-36) im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen. Der Effektschätzer des Modells mit zufälligen Effekten ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,5880$).

Vitalität (SF-36):

Die Heterogenität in dieser Meta-Analyse ist gering ($I^2=20\%$), weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Primär werden die Effektschätzer aus dem Modell mit zufälligen Effekten für die Interpretation herangezogen. Die Ergebnisse sind jedoch bezüglich der Modellwahl robust, da zwischen den Effektschätzern des Modells mit festen im Vergleich zum Modell mit zufälligen Effekten ein nur sehr geringer Unterschied im Punktschätzer besteht.

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ eine deutliche, statistisch signifikante Verbesserung von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich der Vitalität (SF-36) im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen ($p = 0,0342$).

Soziale Funktionsfähigkeit (SF-36):

Die Heterogenität in dieser Meta-Analyse ist gering ($I^2=44\%$), weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Primär werden die Effektschätzer aus dem Modell mit zufälligen Effekten für die Interpretation herangezogen.

Im Modell mit zufälligen Effekten ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ ein numerischer Effekt von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich der Sozialen Funktionsfähigkeit (SF-36) im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen. Im Modell mit zufälligen Effekten wird die statistische Signifikanz knapp verfehlt ($p = 0,0921$), im Modell mit festen Effekten ist der Effekt statistisch signifikant ($p = 0,0320$).

Emotionale Rollenfunktionsfähigkeit (SF-36):

Die Heterogenität in dieser Meta-Analyse ist gering ($I^2=0\%$), weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Beide Schätzer können deshalb hierfür weitgehend synonym zur Interpretation herangezogen werden.

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ eine numerische Verbesserung von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich der Emotionalen Funktionsfähigkeit (SF-36) im Ergebnis

dieser Meta-Analyse zu erkennen. Der Effektschätzer des Modells mit zufälligen Effekten ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,2140$).

Psychisches Wohlbefinden (SF-36):

Es liegt starke Heterogenität in dieser Meta-Analyse vor ($I^2=80\%$), weshalb für das Psychische Wohlbefinden auf die Interpretation der Ergebnisse der Meta-Analyse verzichtet und statt dessen auf die Ergebnisse der Einzelstudien verwiesen wird.

I.4.3.1.3.1.12 Lebensqualität (EQ-5D) – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde auch über den EQ-5D erhoben. Der EQ-5D ist ein Fragebogen zur Lebensqualität und beschreibt in 5 Dimensionen (Beweglichkeit/Mobilität; Fähigkeit, Für sich selbst sorgen; Allgemeine Tätigkeiten; Schmerzen/Körperliche Beschwerden; Angst/Niedergeschlagenheit) den Gesundheitszustand des Patienten. In diesem Abschnitt wird der Summenscore des EQ-5D dargestellt, der sich aus den gewichteten Subskalen errechnet. Die Werte des Summenscores liegen im Allgemeinen zwischen 1 (perfekte Gesundheit) und 0 (Tod).

Die Ergebnisse der einzelnen Subskalen werden im nachfolgenden Abschnitt dargestellt.

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

Tabelle 4-41 (Anhang 4-I): Operationalisierung von „Lebensqualität (EQ-5D)“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	<p>Der EQ-5D Fragebogen wurde zu jedem im Studienprotokoll vorgesehenen Besuch von den Patienten ausgefüllt. Dargestellt werden hier die Analysen des gewichteten Summenscores zu Woche 24 und 52.</p> <p>Die Werte des Summenscores liegen im Allgemeinen zwischen 1 (perfekte Gesundheit) und 0 (Tod).</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p>
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	<p>Der EQ-5D Fragebogen wurde zu jedem im Studienprotokoll vorgesehenen Besuch von den Patienten ausgefüllt. Dargestellt werden hier die Analysen des gewichteten Summenscores zu Woche 24 und 52.</p> <p>Die Werte des Summenscores liegen im Allgemeinen zwischen 1 (perfekte Gesundheit) und 0 (Tod).</p> <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p>

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

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

Tabelle 4-42 (Anhang 4-I): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (EQ-5D)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Da es sich bei der Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ sowohl um eine Subpopulation der Studienpopulation als auch der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für den EQ-5D identisch bewertet wie für diesen Endpunkt in den mITT-Populationen sowie in der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“. Dies ist dadurch begründet, da es sich analog zur Auswahl der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um keine differentielle Selektion handelt, indem die Auswahlkriterien anhand patientenspezifischer Parameter zu Baseline definiert sind und nicht etwa an Wirksamkeitsmerkmalen im Studienverlauf. Da die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ analog zur „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ lediglich durch weitere (einschränkende) Vorgaben der Baseline-Medikation definiert wird, die die Patientenzahlen pro Studie in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Weise reduzieren, kann kein anderes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt angenommen werden. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ befindet sich im Anhang 4-G2. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für „die Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich in Anhang 4-G, die der Studien insgesamt in Anhang 4-G1.

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

Tabelle 4-43 (Anhang 4-I): Ergebnisse für „Lebensqualität (EQ-5D)“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Durchschnittliche Veränderung der Lebensqualität (EQ-5D) (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)				
	Woche 24		Woche 52	
	N LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g*** [95% KI]		N LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g*** [95% KI]	
Studie	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	N=114 0,05 ± 0,02 --- ---	N=129 0,11 ± 0,02 p = 0,0448 0,22[-0,02;0,46]	N=94 0,07 ± 0,02 --- ---	N=113 0,10 ± 0,02 p = 0,2039 0,18[-0,10;0,45]
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	N=65 0,08 ± 0,03 --- ---	N=76 0,09 ± 0,03 p = 0,8343 0,04[-0,29;0,37]	N=53 0,07 ± 0,03 --- ---	N=64 0,08 ± 0,03 p = 0,8306 0,04[-0,32;0,40]

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die entsprechenden Baseline EQ-5D Werte

Abkürzung: SE = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall

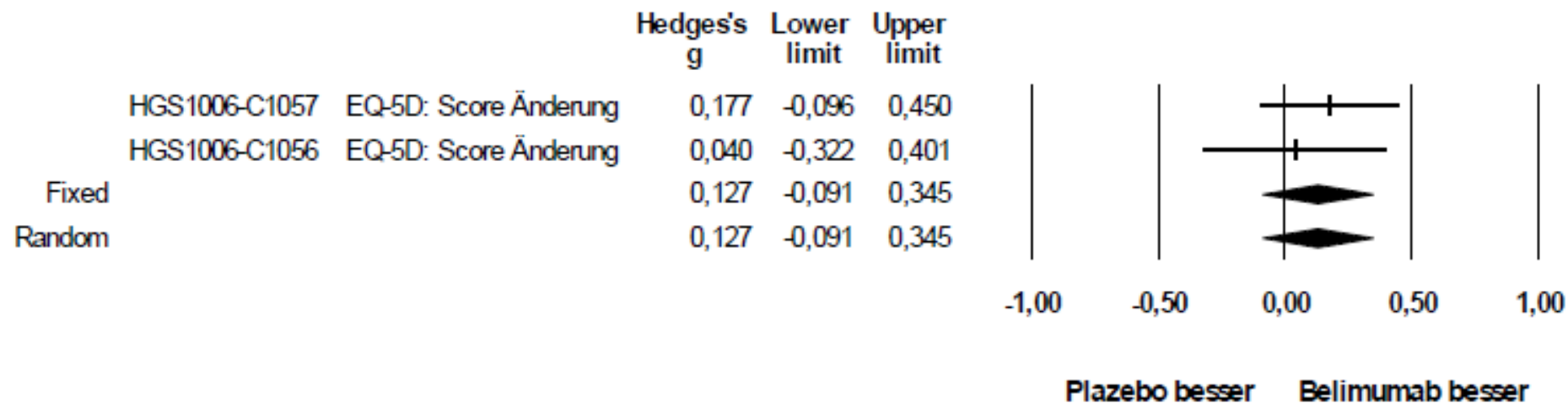
Zusammenfassende Beschreibung für „Lebensqualität (EQ-5D)“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“):

Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen. Für Studie HSG1006-C1057 ist der Unterschied zu Woche 24 statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die

Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Abbildung 4-25 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-5D (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt für die Lebensqualität nach EQ-5D zu Woche 52 mittels einer Meta-Analyse, wobei ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben werden. Resultierende Effektschätzungen werden anhand der Effect Sizes (Hedges' g) einschließlich deren 95%-Konfidenzintervallen dargestellt.

Die Heterogenität in dieser Meta-Analyse ist gering ($I^2=0\%$), weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Beide Schätzer können deshalb hierfür weitgehend synonym zur Interpretation herangezogen werden.

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ eine numerische Verbesserung von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich der EQ-5D im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen. Der Effektschätzer des Modells mit zufälligen Effekten ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,2524$).

I.4.3.1.3.1.13 Lebensqualität (EQ-5D): Subskalen des EQ-5D – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der fünf Subskalen des EQ-5D (Beweglichkeit/Mobilität; Fähigkeit, Für sich selbst sorgen; Allgemeine Tätigkeiten; Schmerzen/Körperliche Beschwerden; Angst/Niedergeschlagenheit) dargestellt. Desweiteren werden hier die Ergebnisse der visuellen Analogskala, die ebenfalls im Rahmen der EQ-5D Gesundheitsfragebogens abgefragt wird, beschrieben.

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

Tabelle 4-44 (Anhang 4-I): Operationalisierung von „Lebensqualität (EQ-5D): Subskalen des EQ-5D“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	<p>Der EQ-5D Gesundheitsfragebogen wurde zu jedem im Studienprotokoll vorgesehenen Besuch von den Patienten ausgefüllt. Dargestellt werden hier die Analysen der fünf Subscores zu Woche 24 und 52:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beweglichkeit/Mobilität • Für sich selbst sorgen • Allgemeine Tätigkeiten • Schmerzen/Körperliche Beschwerden • Angst/Niedergeschlagenheit <p>Die einzelnen Subscores bestehen jeweils aus drei Kategorien (keine, einige bzw. große Probleme/Schmerzen/Ängste). Dargestellt werden jeweils die Anteile und Odds Ratios, keine vs. einige oder große Probleme/Schmerzen/Ängste zu haben.</p> <p>Nicht eindeutig ausgefüllte Items (z.B. zwei Kästchen für einen Subscore angekreuzt) wurden als fehlend gewertet.</p> <p>Desweiteren werden die Ergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D dargestellt. Diese gibt auf einer Skala von 0 (schlechtest denkbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand) die Einschätzung des Patienten an, wie gut oder schlecht dieser seinen Gesundheitszustand einschätzt. Dargestellt werden die jeweiligen Änderungen gegenüber Baseline in Woche 24 und 52.</p> <p>Die Analysen basieren jeweils auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p>
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	<p>Der EQ-5D Gesundheitsfragebogen wurde zu jedem im Studienprotokoll vorgesehenen Besuch von den Patienten ausgefüllt. Dargestellt werden hier die Analysen der fünf Subscores zu Woche 24 und 52:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beweglichkeit/Mobilität • Für sich selbst sorgen • Allgemeine Tätigkeiten • Schmerzen/Körperliche Beschwerden • Angst/Niedergeschlagenheit <p>Die einzelnen Subscores bestehen jeweils aus drei Kategorien (keine, einige bzw. große Probleme/Schmerzen/Ängste). Dargestellt werden jeweils die Anteile und Odds Ratios, keine vs. einige oder große Probleme/Schmerzen/Ängste zu haben.</p> <p>Nicht eindeutig ausgefüllte Items (z.B. zwei Kästchen für einen Subscore angekreuzt) wurden als fehlend gewertet.</p> <p>Desweiteren werden die Ergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D dargestellt. Diese gibt auf einer Skala von 0 (schlechtest denkbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand) die Einschätzung des Patienten an, wie gut oder schlecht dieser seinen Gesundheitszustand einschätzt. Dargestellt werden die jeweiligen Änderungen gegenüber Baseline in Woche 24 und 52.</p> <p>Die Analysen basieren jeweils auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p> <p>Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.</p>

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

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

Tabelle 4-45 (Anhang 4-I): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität (EQ-5D) : Subskalen des EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Die sechs Endpunkte des EQ-5D (5 Einzeldimensionen und visuelle Analogskala) sind bezüglich des Verzerrungspotentials identisch zu bewerten, da es bezüglich keines der Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene Unterschiede zwischen den sechs Endpunkten gibt. Deshalb wird hier nur eine zusammengefasste Bewertung für die sechs Endpunkte des EQ-5D Schüben angegeben.
- Da es sich bei der Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ sowohl um eine Subpopulation der Studienpopulation als auch der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für die Einzeldimensionen und die visuelle Analogskala des EQ-5D identisch bewertet wie für diesen Endpunkt in den mITT-Populationen sowie in der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“. Dies ist dadurch begründet, da es sich analog zur Auswahl der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um keine differentielle Selektion handelt, indem die Auswahlkriterien anhand patientenspezifischer Parameter zu Baseline definiert sind und nicht etwa an Wirksamkeitsmerkmalen im Studienverlauf. Da die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ analog zur „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ lediglich durch weitere (einschränkende) Vorgaben der Baseline-Medikation definiert wird, die die Patientenzahlen pro Studie in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Weise

reduzieren, kann kein anderes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt angenommen werden. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ befindet sich im Anhang 4-G2. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für „die Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich in Anhang 4-G, die der Studien insgesamt in Anhang 4-G1.

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

Tabelle 4-46 (Anhang 4-I): Ergebnisse für „Lebensqualität (EQ-5D) : Subskalen des EQ-5D“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

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

EQ-5D: Beweglichkeit/Mobilität (Woche 24)						
(Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Problemen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	116	131	91 (78,4)	107 (81,7)	---	1,44 (0,70-2,95) p = 0,3234
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	65	80	45 (69,2)	57 (71,3)	---	1,08 (0,49-2,41) p = 0,8413
EQ-5D: Beweglichkeit/Mobilität (Woche 52)						
(Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Problemen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	94	115	76 (80,9)	95 (82,6)	---	1,19 (0,54-2,62) p = 0,6637
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	53	66	39 (73,6)	48 (72,7)	---	1,01 (0,41-2,50) p = 0,9806
EQ-5D: Für sich selbst sorgen (Woche 24)						
(Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Problemen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	114	131	100 (87,7)	120 (91,6)	---	2,27 (0,90-5,73) p = 0,0829
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	65	79	54 (83,1)	72 (91,1)	---	1,96 (0,65-5,96) p = 0,2344
EQ-5D: Für sich selbst sorgen (Woche 52)						
(Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Problemen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*

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

	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	94	115	82 (87,2)	106 (92,2)	---	3,08 (1,08-8,81) p = 0,0357
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	53	67	44 (83,0)	61 (91,0)	---	1,81 (0,53-6,10) p = 0,3420
EQ-5D: Allgemeine Tätigkeiten (Woche 24) (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Problemen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	115	131	82 (71,3)	98 (74,8)	---	1,42 (0,75-2,69) p = 0,2798
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	65	80	38 (58,5)	49 (61,3)	---	1,24 (0,56-2,71) p = 0,5951
EQ-5D: Allgemeine Tätigkeiten (Woche 52) (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Problemen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	94	115	69 (73,4)	90 (78,3)	---	1,45 (0,74-2,86) p = 0,2768
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	53	67	29 (54,7)	35 (52,2)	---	0,95 (0,42-2,14) p = 0,8950
EQ-5D: Schmerzen/Körperliche Beschwerden (Woche 24) (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Schmerzen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006)	116	131	50 (43,1)	69 (52,7)	---	1,44 (0,84-2,49) p = 0,1872

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

-C1057)						
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	65	79	17 (26,2)	24 (30,4)	---	1,24 (0,56-2,75) p = 0,6041
EQ-5D: Schmerzen/Körperliche Beschwerden (Woche 52) (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Schmerzen		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	94	115	42 (44,7)	62 (53,9)	---	1,40 (0,78-2,51) p = 0,2568
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	53	67	13 (24,5)	23 (34,3)	---	1,67 (0,71-3,92) p = 0,2392
EQ-5D: Angst/Niedergeschlagenheit (Woche 24) (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Ängsten		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	116	131	75 (64,7)	85 (64,9)	---	1,23 (0,68-2,21) p = 0,4897
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	65	80	33 (50,8)	52 (65,0)	---	2,39 (1,09-5,22) p = 0,0292
EQ-5D: Angst/Niedergeschlagenheit (Woche 52) (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%) Pat. mit keinen Ängsten		Odds Ratio** (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	94	115	57 (60,6)	70 (60,9)	---	1,21 (0,65-2,26) p = 0,5556
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	53	67	26 (49,1)	40 (59,7)	---	2,10 (0,90-4,90) p = 0,0851

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

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std), Ethnie und den jeweiligen EQ-5D Subskalen-Wert bei Baseline

Abkürzung: Pat. = Patienten

Tabelle 4-47 (Anhang 4-I): Ergebnisse für „Lebensqualität (EQ-5D) : visuelle Analogskala des EQ-5D“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Durchschnittliche Veränderung „visuelle Analogskala“ (EQ-5D) gegenüber Baseline (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)				
Studie	Woche 24		Woche 52	
	N	LS Mean \pm SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	N	LS Mean \pm SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	N=116 6,17 \pm 1,31 --- ---	N=131 9,97 \pm 1,24 p = 0,0360 0,27[0,02;0,52]	N=93 9,15 \pm 1,56 --- ---	N=116 11,84 \pm 1,40 p = 0,2014 0,18[-0,09;0,45]
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	N=64 6,97 \pm 1,84 --- ---	N=76 7,94 \pm 1,69 p = 0,6971 0,07[-0,27;0,40]	N=50 8,24 \pm 2,21 --- ---	N=63 8,79 \pm 1,97 p = 0,8536 0,04[-0,33;0,40]

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustiert für den zugehörigen Wert der visuellen Analogskala bei Baseline

Abkürzung: SE = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall

Zusammenfassende Beschreibung für „Lebensqualität (EQ-5D) : Subskalen des EQ-5D“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“):

Beweglichkeit/Mobilität (EQ-5D):

Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv der Anteil der Patienten ohne Probleme unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Plazebo + Basistherapie jeweils höher (Ausnahme: Studie HSG1006-C1057 zu Woche 52). Keiner der beobachteten Unterschiede für diesen Endpunkt ist statistisch signifikant.

Für sich selbst sorgen (EQ-5D):

Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv der Anteil der Patienten ohne Probleme unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie

gegenüber Plazebo + Basistherapie jeweils höher. In Studie HSG1006-C1057 ist dieser Unterschied zu Woche 52 statistisch signifikant.

Allgemeine Tätigkeiten (EQ-5D):

Für die Studie HSG1006-C1057 ist für das hier beschriebene Kollektiv der Anteil der Patienten ohne Probleme unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie höher als unter Plazebo + Basistherapie in den dargestellten Wochen 24 und 52. Für Studie HSG1006-C1056 ist dieser Anteil zu Woche 24 etwas höher und zu Woche 52 etwas niedriger in der Belimumab-Gruppe im Vergleich zur Plazebo-Gruppe. Keiner der beobachteten Unterschiede für diesen Endpunkt ist statistisch signifikant.

Schmerzen/Körperliche Beschwerden (EQ-5D):

Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv der Anteil der Patienten ohne Probleme unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Plazebo + Basistherapie jeweils höher. Statistische Signifikanz wird für keinen der dargestellten Zeitpunkte erreicht.

Angst/Niedergeschlagenheit (EQ-5D):

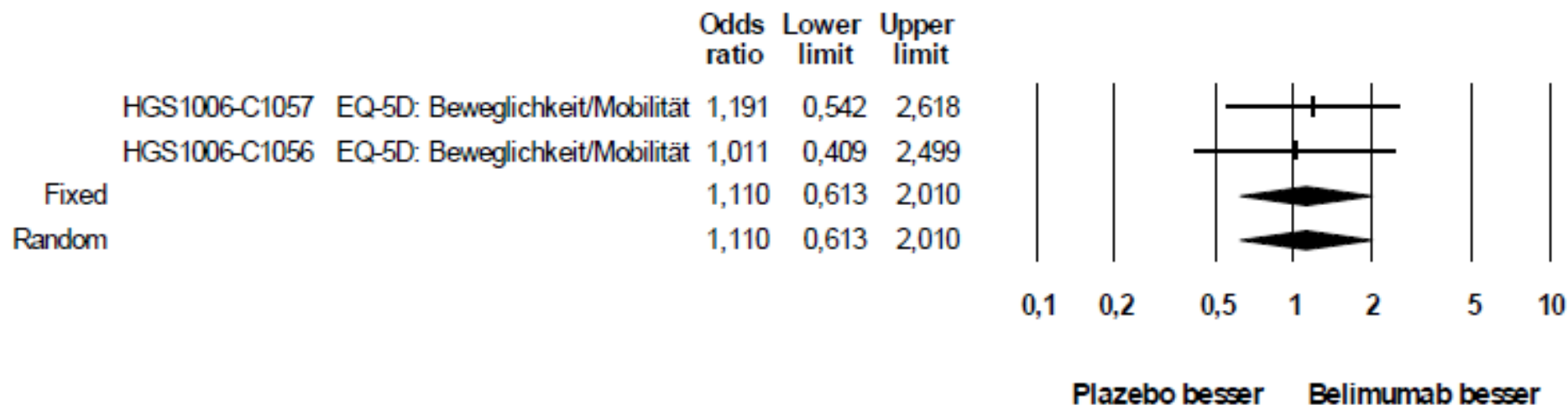
Für Studie HSG1006-C1057 ist kein wesentlicher Unterschied für das hier beschriebene Kollektiv (geringer numerischer Vorteil zugunsten Belimumab) zu beobachten bezüglich des Anteils der Patienten ohne Probleme zu den dargestellten Zeitpunkten (Woche 24 und 52). Für Studie HSG1006-C1056 ist für das hier beschriebene Kollektiv der Anteil der Patienten ohne Probleme unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie gegenüber Plazebo + Basistherapie zu Woche 24 und 52 jeweils höher. Dieser Unterschied ist zu Woche 24 statistisch signifikant.

Visuelle Analogskala (EQ-5D):

Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen. Für Studie HSG1006-C1057 ist der Unterschied zu Woche 24 statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen

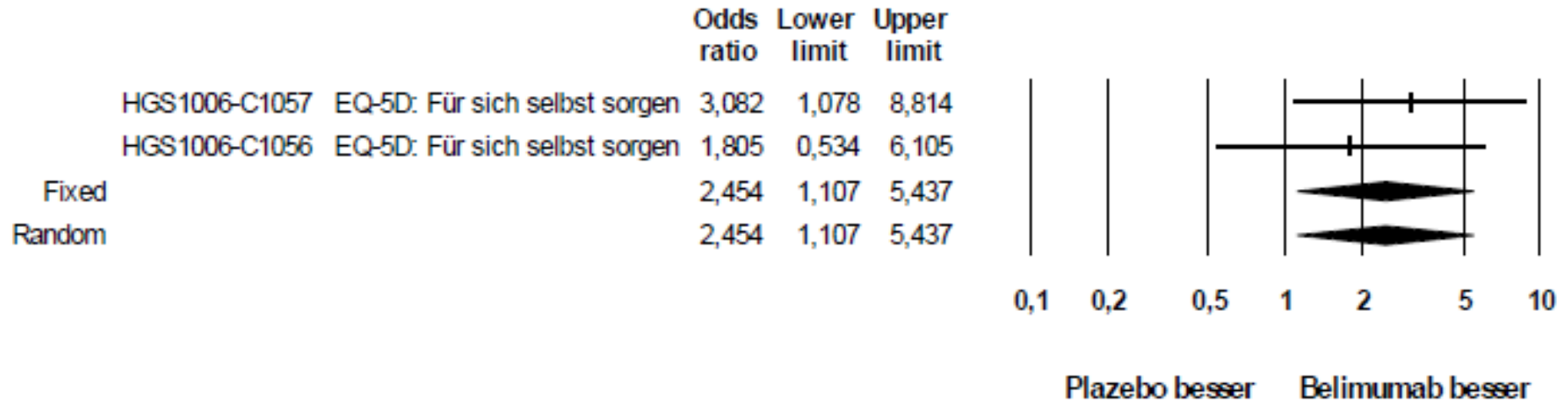
Abbildung 4-26 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-5D: Beweglichkeit/Mobilität (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

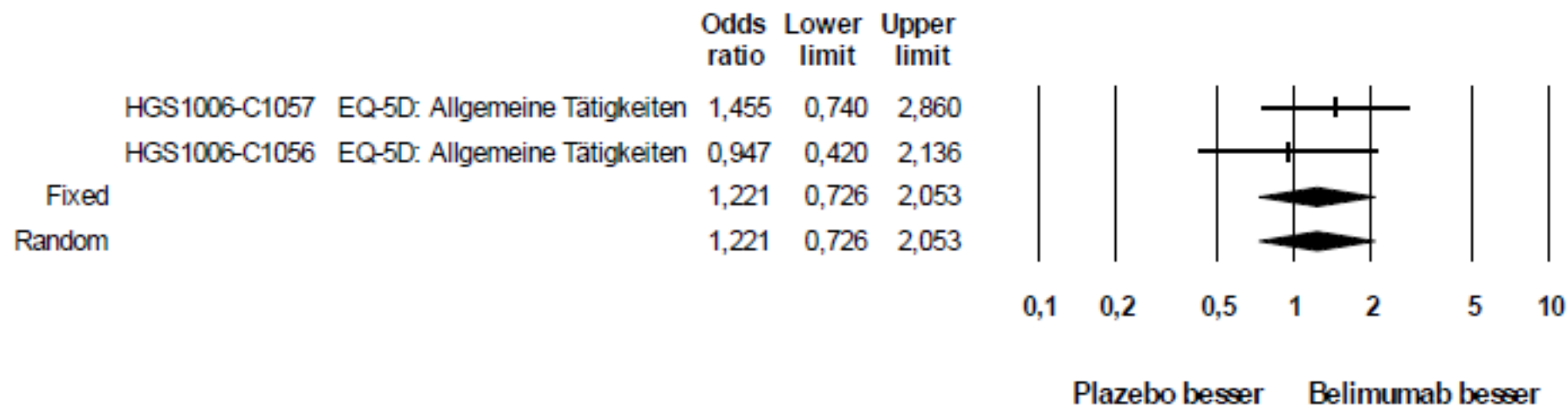
Abbildung 4-27 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-5D: Für sich selbst sorgen (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

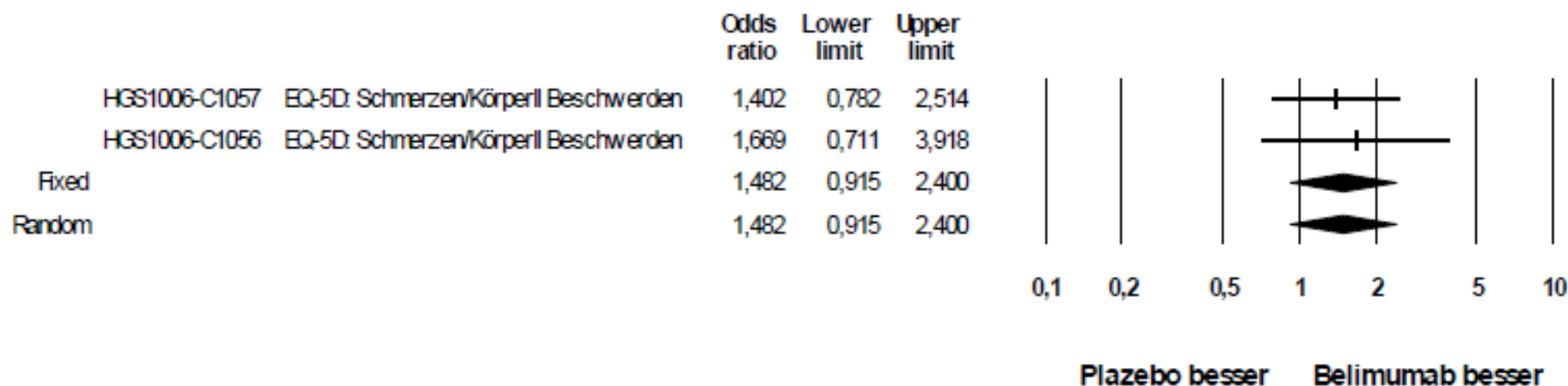
Abbildung 4-28 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-5D: Allgemeine Tätigkeiten (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

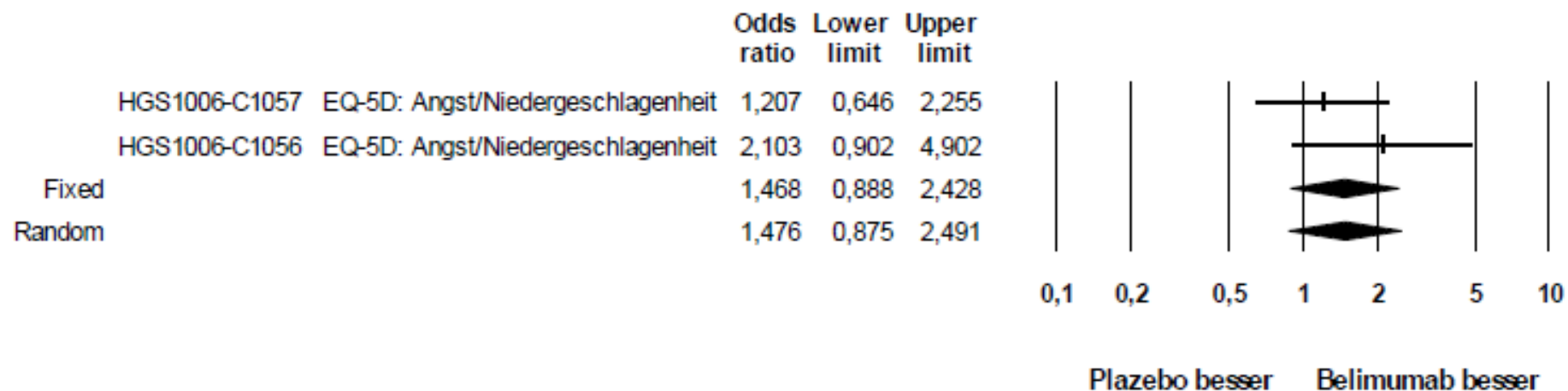
Abbildung 4-29 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-5D: Schmerzen/Körperliche Beschwerden (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Körperl. = Körperliche

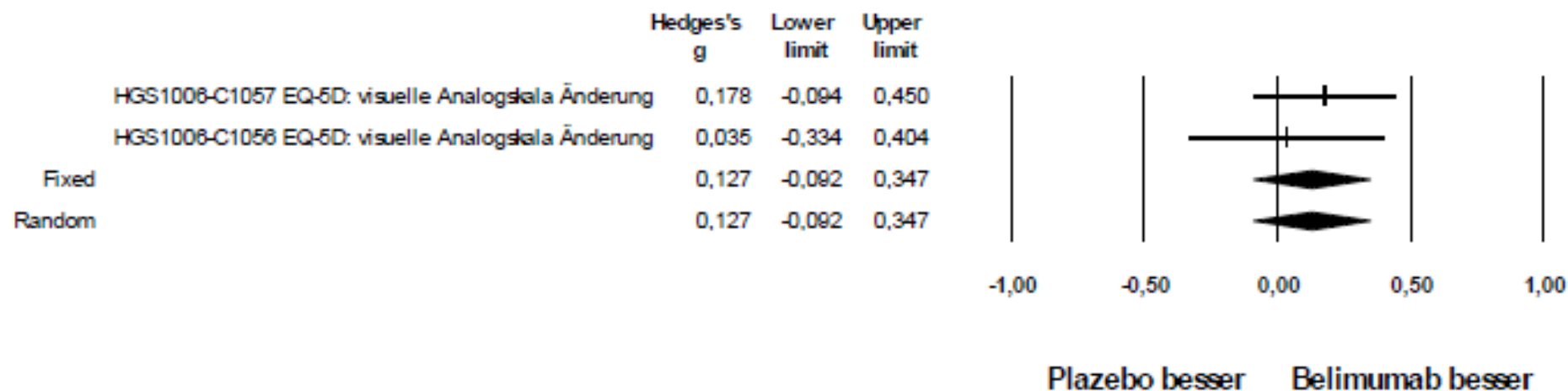
Abbildung 4-30 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-5D: Angst/Niedergeschlagenheit (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 6,5%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Abbildung 4-31 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „EQ-5D: visuelle Analogskala (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt für die Subskalen des EQ-5D zu Woche 52 jeweils mittels einer Meta-Analyse, wobei ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben werden. Resultierende Effektschätzungen werden anhand der Odds Ratios für die 5 einzelnen Dimensionen des EQ-5D bzw. anhand der Effect Sizes (Hedges' g) für die visuelle Analogskala des EQ-5D einschließlich deren 95%-Konfidenzintervallen dargestellt.

Die Heterogenität in dieser Meta-Analyse ist jeweils gering ($I^2=0\%$ bzw. 7% für Angst/Niedergeschlagenheit), weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Beide Schätzer können deshalb hierfür weitgehend synonym zur Interpretation herangezogen werden.

Beweglichkeit/Mobilität (EQ-5D):

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ eine leichte numerische Verbesserung von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich Beweglichkeit/Mobilität (EQ-5D) im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen. Der Effektschätzer des Modells mit zufälligen Effekten ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,7309$).

Für sich selbst sorgen (EQ-5D):

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ eine deutliche, statistisch signifikante Verbesserung von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich „Für sich selbst sorgen“ (EQ-5D) im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen ($p = 0,0270$).

Allgemeine Tätigkeiten (EQ-5D):

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ eine numerische Verbesserung von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich Allgemeiner Tätigkeiten (EQ-5D) im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen. Der Effektschätzer des Modells mit zufälligen Effekten ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,4519$).

Schmerzen/Körperliche Beschwerden (EQ-5D):

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ eine deutliche numerische Verbesserung von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich Schmerzen/Körperliche Beschwerden (EQ-5D) im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen. Der Effektschätzer des Modells mit zufälligen Effekten ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,1095$).

Angst/Niedergeschlagenheit (EQ-5D):

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ eine deutliche numerische Verbesserung von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich Angst/Niedergeschlagenheit (EQ-5D) im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen. Der Effektschätzer des Modells mit zufälligen Effekten ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,1446$).

Visuelle Analogskala (EQ-5D):

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ eine deutliche numerische Verbesserung von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich der visuellen Analogskala (EQ-5D) im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen. Der Effektschätzer des Modells mit zufälligen Effekten ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,2542$).

I.4.3.1.3.1.14 „Fatigue (FACIT)“ – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Die krankheitsbedingte Fatigue (Müdigkeit/Abgeschlagenheit) wurde mithilfe des FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)-Fatigue Fragebogen (www.facit.org) erhoben.

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

Tabelle 4-48 (Anhang 4-I): Operationalisierung von „Fatigue (FACIT)“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	Der FACIT Fragebogen wurde zu jedem im Studienprotokoll vorgesehenen Besuch von den Patienten ausgefüllt. Dargestellt wird hier die durchschnittliche absolute Veränderung des Scores zu Woche 24 und 52 jeweils gegenüber dem Wert zu Studienbeginn. Die Werte des FACIT Scores liegen zwischen 0 (am schlechtesten) und 52 (am besten). Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten). Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt.
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	Der FACIT Fragebogen wurde zu jedem im Studienprotokoll vorgesehenen Besuch von den Patienten ausgefüllt. Dargestellt wird hier die durchschnittliche absolute Veränderung des Scores zu Woche 24 und 52 jeweils gegenüber dem Wert zu Studienbeginn. Die Werte des FACIT Scores liegen zwischen 0 (am schlechtesten) und 52 (am besten). Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem mITT-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten). Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt.

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

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

Tabelle 4-49 (Anhang 4-I): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Fatigue (FACIT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Da es sich bei der Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ sowohl um eine Subpopulation der Studienpopulation als auch der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für Fatigue (FACIT) identisch bewertet wie für diesen Endpunkt in den mITT-Populationen sowie in der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“. Dies ist dadurch begründet, da es sich analog zur Auswahl der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um keine differentielle Selektion handelt, indem die Auswahlkriterien anhand patientenspezifischer Parameter zu Baseline definiert sind und nicht etwa an Wirksamkeitsmerkmalen im Studienverlauf. Da die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ analog zur „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ lediglich durch weitere (einschränkende) Vorgaben der Baseline-Medikation definiert wird, die die Patientenzahlen pro Studie in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Weise reduzieren, kann kein anderes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt angenommen werden. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ befindet sich im Anhang 4-G2. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für „die Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich in Anhang 4-G, die der Studien insgesamt in Anhang 4-G1.

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

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

Tabelle 4-50 (Anhang 4-I): Ergebnisse für „Fatigue (FACIT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Durchschnittliche Verbesserung der Fatigue (FACIT) (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)			
		Woche 24	Woche 52
Studie	Dosierung (Patienten in der Analyse)	LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]	LS Mean ± SE** p-Wert Hedges' g** [95% KI]
NCT0042447 6 (HGS1006- C1057)	Plazebo* (N=123)	3,16 ± 0,87 --- ---	2,07 ± 0,96 --- ---
	Belimumab 10 mg/kg KG* (N=137)	3,61 ± 0,83 p = 0,6264 0,06[-0,18;0,30]	3,75 ± 0,95 p = 0,1019 0,20[-0,04;0,45]
NCT0041038 4 (HGS1006- C1056)	Plazebo* (N=77)	5,43 ± 2,03 --- ---	2,20 ± 2,03 --- ---
	Belimumab 10 mg/kg KG* (N=85)	7,46 ± 1,90 p = 0,2119 0,20[-0,11;0,50]	5,88 ± 1,91 p = 0,0242 0,36[0,05;0,67]

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

** adjustierter Schätzer für die folgenden Baseline-Charakteristika: Baseline FACIT-Fatigue Score, Proteinurie Level (<2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie

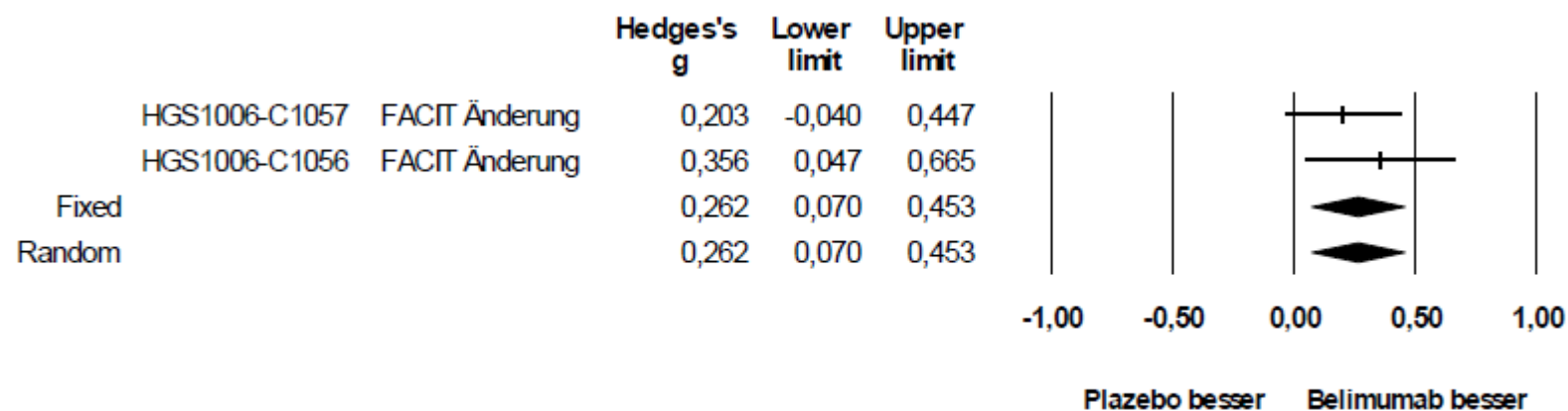
Abkürzung: SE = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall

Zusammenfassende Beschreibung für „Fatigue (FACIT)“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Für die dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und 52) ist für das hier beschriebene Kollektiv eine deutlichere numerische Verbesserung (gegenüber Baseline) unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie als unter Plazebo + Basistherapie zu erkennen. Für Studie HSG1006-C1056 ist der Unterschied zu Woche 52 statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Abbildung 4-32 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Fatigue (FACIT) (Woche 52)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt für Fatigue (FACIT) zu Woche 52 mittels einer Meta-Analyse, wobei ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben werden. Resultierende Effektschätzungen werden anhand des Effect Size (Hedges' g) einschließlich deren 95%-Konfidenzintervallen dargestellt.

Die Heterogenität in dieser Meta-Analyse ist gering ($I^2=0\%$), weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Beide Schätzer können deshalb hierfür weitgehend synonym zur Interpretation herangezogen werden.

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ eine deutliche, statistisch signifikante Verbesserung von Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich Fatigue (FACIT) im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen ($p = 0,0073$).

I.4.3.1.3.1.15 „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Das Kollektiv zur Verträglichkeitsanalyse („Verträglichkeits-Kollektiv“) ist für beide Studien, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, identisch mit dem mITT-Kollektiv.

Definition eines Unerwünschten Ereignisses (UE): Jedwede/s nachteilige/s und unabsichtliche/s Anzeichen, Symptom oder Krankheit, die/das zeitlich mit dem Einsatz einer Studienmedikation assoziiert, aber nicht notwendigerweise durch die Studienmedikation verursacht ist. Dies beinhaltet die Verschlechterung (z.B. häufigeres oder schwereres Auftreten) bereits bestehender Beschwerden.

Aufgenommen wurden solche UEs, die während des Behandlungszeitraums neu aufgetreten sind bzw. sich verschlimmert hatten.

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

Tabelle 4-51 (Anhang 4-I): Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem safety-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem safety-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).

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

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

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

Tabelle 4-52 (Anhang 4-I): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Da es sich bei der Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ sowohl um eine Subpopulation der Studienpopulation als auch der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für Unerwünschte Ereignisse identisch bewertet wie für diesen Endpunkt in den Safety-Populationen sowie in der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“. Dies ist dadurch begründet, da es sich analog zur Auswahl der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um keine differentielle Selektion handelt, indem die Auswahlkriterien anhand patientenspezifischer Parameter zu Baseline definiert sind und nicht etwa an Wirksamkeitsmerkmalen im Studienverlauf. Da die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ analog zur „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ lediglich durch weitere (einschränkende) Vorgaben der Baseline-Medikation definiert wird, die die Patientenzahlen pro Studie in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Weise reduzieren, kann kein anderes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt angenommen werden. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ befindet sich im Anhang 4-G2. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für „die Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich in Anhang 4-G, die der Studien insgesamt in Anhang 4-G1.

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

Tabelle 4-53 (Anhang 4-I): Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Unerwünschte Ereignisse (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	126	144	115 (91,3)	134 (93,1)	---	1,28 (0,53 – 3,13) p = 0,5854
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	77	88	70 (90,9)	84 (95,5)	---	2,10 (0,59 – 7,47) p = 0,2517

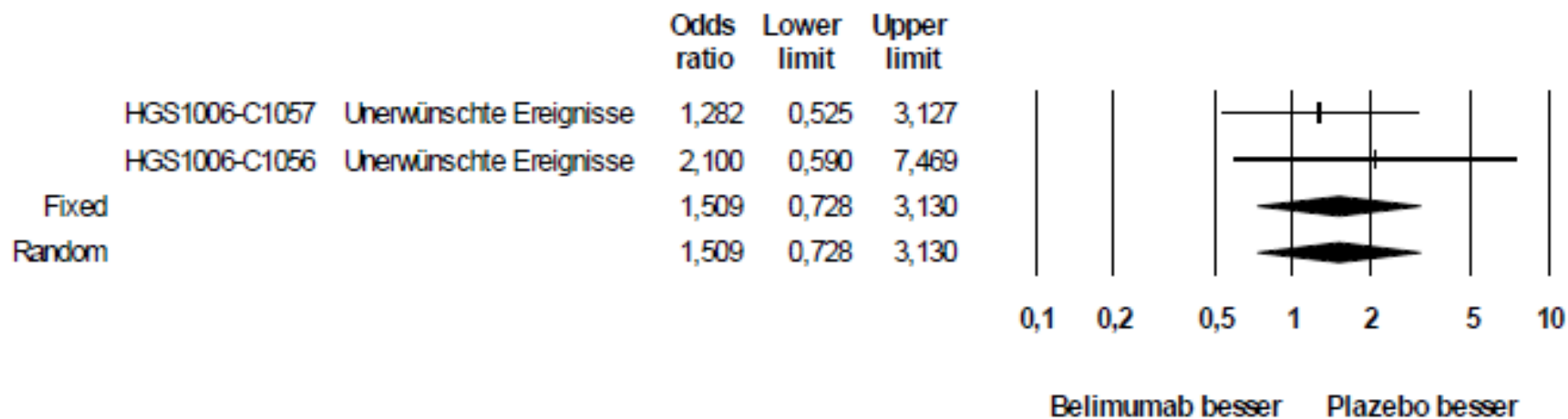
* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

Zusammenfassende Beschreibung für „Unerwünschte Ereignisse“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“):

Der Anteil der Patienten, für die im Studienverlauf mind. ein Unerwünschtes Ereignis berichtet wurde, ist in den Studien HGS1006-C1057 und HGS1006-C1056 für das hier beschriebene Kollektiv jeweils etwas höher unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie. Die jeweiligen Raten betragen in den Plazebo-Gruppen 91,3% bzw. 90,9%, in den Belimumab-Gruppen 93,1% bzw. 95,5%. Die beobachteten Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Abbildung 4-33 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt für Unerwünschte Ereignisse mittels einer Meta-Analyse, wobei ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben werden. Resultierende Effektschätzungen werden anhand der Odds Ratios einschließlich deren 95%-Konfidenzintervallen dargestellt.

Die Heterogenität in dieser Meta-Analyse ist gering ($I^2=0\%$), weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Beide Schätzer können deshalb hierfür weitgehend synonym zur Interpretation herangezogen werden.

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ ein numerischer Vorteil zugunsten Placebo + Basistherapie im Vergleich zu Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie bezüglich Unerwünschter Ereignisse im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,2690$).

I.4.3.1.3.1.16 „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Das Kollektiv zur Verträglichkeitsanalyse („Verträglichkeits-Kollektiv“) ist für beide Studien, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, identisch mit dem mITT-Kollektiv.

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

Tabelle 4-54 (Anhang 4-I): Operationalisierung von „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	<p>Anteil der Patienten, für die mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE ist definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod - unmittelbar lebensbedrohliche Situation - stationäre Krankenhausaufnahme - Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts - bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität - kongenitale Anomalie / Geburtsfehler - klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem safety-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p>
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	<p>Anteil der Patienten, für die mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE ist definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod - unmittelbar lebensbedrohliche Situation - stationäre Krankenhausaufnahme - Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts - bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität - kongenitale Anomalie / Geburtsfehler - klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem safety-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p>

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

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

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

Tabelle 4-55 (Anhang 4-I): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Da es sich bei der Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ sowohl um eine Subpopulation der Studienpopulation als auch der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse identisch bewertet wie für diesen Endpunkt in den Safety-

Populationen sowie in der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“. Dies ist dadurch begründet, da es sich analog zur Auswahl der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um keine differentielle Selektion handelt, indem die Auswahlkriterien anhand patientenspezifischer Parameter zu Baseline definiert sind und nicht etwa an Wirksamkeitsmerkmalen im Studienverlauf. Da die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ analog zur „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ lediglich durch weitere (einschränkende) Vorgaben der Baseline-Medikation definiert wird, die die Patientenzahlen pro Studie in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Weise reduzieren, kann kein anderes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt angenommen werden. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ befindet sich im Anhang 4-G2. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für „die Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich in Anhang 4-G, die der Studien insgesamt in Anhang 4-G1.

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

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

Tabelle 4-56 (Anhang 4-I): Ergebnisse für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	126	144	16 (12,7)	23 (16,0)	---	1,31 (0,66 – 2,60) p = 0,4461
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	77	88	14 (18,2)	20 (22,7)	---	1,32 (0,62 – 2,84) p = 0,4722

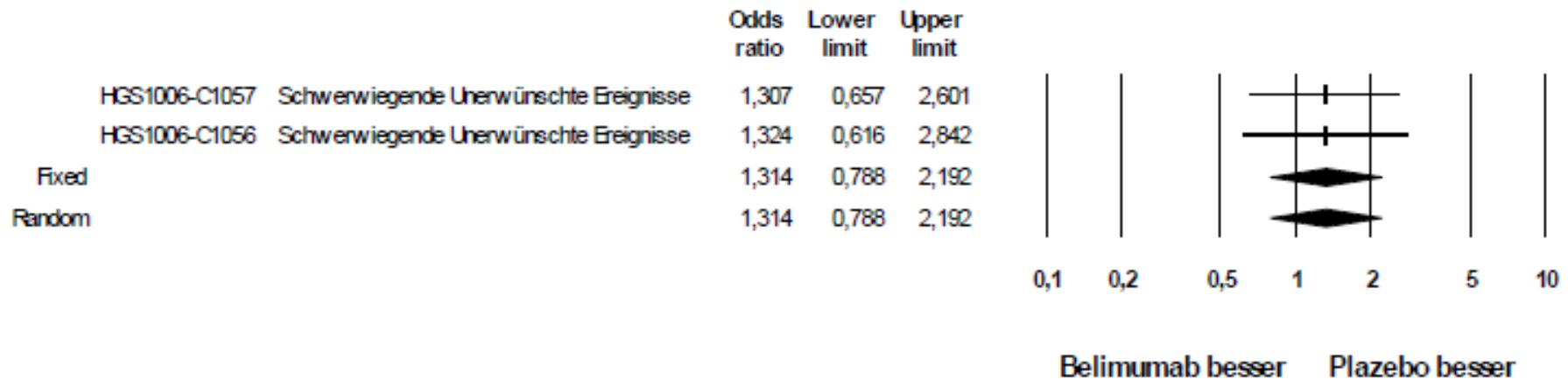
* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

Zusammenfassende Beschreibung für „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“):

Der Anteil der Patienten, für die im Studienverlauf mind. ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis berichtet wurde, ist in den Studien HGS1006-C1057 und HGS1006-C1056 für das hier beschriebene Kollektiv jeweils etwas höher unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie. Die jeweiligen Raten betragen in den Plazebo-Gruppen 12,7% bzw. 18,2%, in den Belimumab-Gruppen 16,0% bzw. 22,7%. Die beobachteten Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Abbildung 4-34 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse mittels einer Meta-Analyse, wobei ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben werden. Resultierende Effektschätzungen werden anhand der Odds Ratios einschließlich deren 95%-Konfidenzintervallen dargestellt.

Die Heterogenität in dieser Meta-Analyse ist gering ($I^2=0\%$), weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Beide Schätzer können deshalb hierfür weitgehend synonym zur Interpretation herangezogen werden.

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ ein numerischer Vorteil zugunsten Plazebo + Basistherapie im Vergleich zu Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie bezüglich Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,2949$).

I.4.3.1.3.1.17 „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Das Kollektiv zur Verträglichkeitsanalyse („Verträglichkeits-Kollektiv“) ist für beide Studien, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, identisch mit dem mITT-Kollektiv.

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

Tabelle 4-57 (Anhang 4-I): Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie gemeldet wurde, das zum Absetzen der Studienmedikation führte. Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem safety-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	Anteil der Patienten, für die mind. ein Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie gemeldet wurde, das zum Absetzen der Studienmedikation führte. Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem safety-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).

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

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

Tabelle 4-58 (Anhang 4-I): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Da es sich bei der Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ sowohl um eine Subpopulation der Studienpopulation als auch der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, identisch bewertet wie für diesen Endpunkt in den Safety-Populationen sowie in der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“. Dies ist dadurch begründet, da es sich analog zur Auswahl der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um keine differentielle Selektion handelt, indem die Auswahlkriterien anhand patientenspezifischer Parameter zu Baseline definiert sind und nicht etwa an Wirksamkeitsmerkmalen im Studienverlauf. Da die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ analog zur „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ lediglich durch weitere (einschränkende) Vorgaben der Baseline-Medikation definiert wird, die die Patientenzahlen pro Studie in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Weise reduzieren, kann kein anderes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt angenommen werden. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ befindet sich im Anhang 4-G2. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für „die Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich in Anhang 4-G, die der Studien insgesamt in Anhang 4-G1.

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

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

Tabelle 4-59 (Anhang 4-I): Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	126	144	11 (8,7)	8 (5,6)	---	0,61 (0,24 – 1,58) p = 0,3128
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	77	88	9 (11,7)	10 (11,4)	---	0,97 (0,37 – 2,52) p = 0,9480

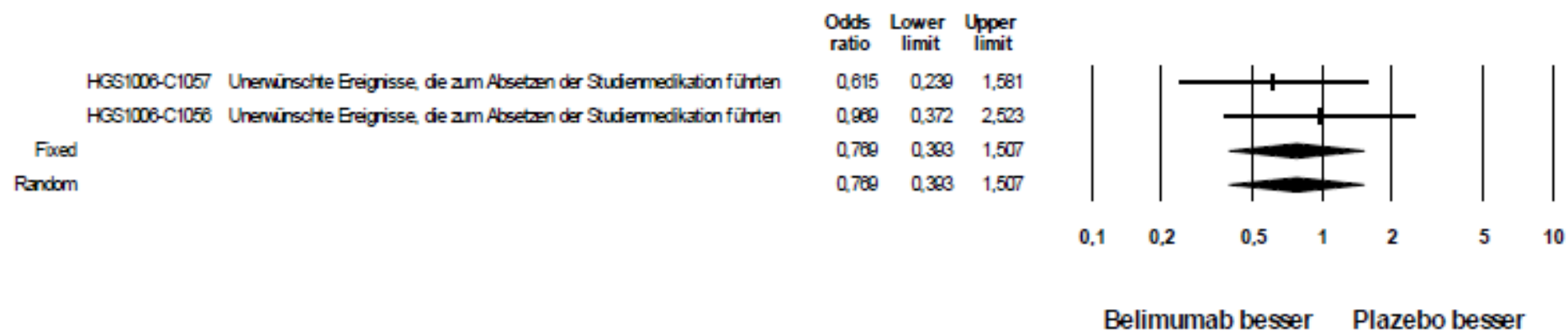
* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

Zusammenfassende Beschreibung für „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“):

Der Anteil der Patienten, für die im Studienverlauf mind. ein Unerwünschtes Ereignis berichtet wurde, das zum Absetzen der Studienmedikation geführt hatte, ist in den Studien HGS1006-C1057 und HGS1006-C1056 für das hier beschriebene Kollektiv jeweils etwas niedriger unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie. Die jeweiligen Raten betragen in den Plazebo-Gruppen 8,7% bzw. 11,7%, in den Belimumab-Gruppen 5,6% bzw. 11,4%. Die beobachteten Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Abbildung 4-35 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt für Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, mittels einer Meta-Analyse, wobei ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben werden. Resultierende Effektschätzungen werden anhand der Odds Ratios einschließlich deren 95%-Konfidenzintervallen dargestellt.

Die Heterogenität in dieser Meta-Analyse ist gering ($I^2=0\%$), weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Beide Schätzer können deshalb hierfür weitgehend synonym zur Interpretation herangezogen werden.

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ ein numerischer Vorteil zugunsten Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich Unerwünschter Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten, im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,4445$).

I.4.3.1.3.1.18 „Todesfälle“ – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Das Kollektiv zur Verträglichkeitsanalyse („Verträglichkeits-Kollektiv“) ist für beide Studien, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, identisch mit dem mITT-Kollektiv.

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

Tabelle 4-60 (Anhang 4-I): Operationalisierung von „Todesfälle“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	Anteil der Patienten, die während der Studienteilnahme als Todesfälle gemeldet wurden. Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem safety-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	Anteil der Patienten, die während der Studienteilnahme als Todesfälle gemeldet wurden. Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem safety-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).

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

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

Tabelle 4-61 (Anhang 4-I): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Da es sich bei der Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ sowohl um eine Subpopulation der Studienpopulation als auch der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für Todesfälle identisch bewertet wie für diesen Endpunkt in den Safety-Populationen sowie in der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“. Dies ist dadurch begründet, da es sich analog zur Auswahl der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um keine differentielle Selektion handelt, indem die Auswahlkriterien anhand patientenspezifischer Parameter zu Baseline definiert sind und nicht etwa an Wirksamkeitsmerkmalen im Studienverlauf. Da die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ analog zur „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ lediglich durch weitere (einschränkende) Vorgaben der Baseline-Medikation definiert wird, die die Patientenzahlen pro Studie in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Weise reduzieren, kann kein anderes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt angenommen werden. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ befindet sich im Anhang 4-G2. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für „die Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich in Anhang 4-G, die der Studien insgesamt in Anhang 4-G1.

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

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

Tabelle 4-62 (Anhang 4-I): Ergebnisse für „Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Todesfälle (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	126	144	1 (0,6)	2 (1,2)	---	1,76 (0,16 – 19,65) p = 0,6458
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	77	88	0 (0,0)	0 (0,0)	---	n.d.

* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

Abkürzung: n.d. = nicht definiert

Zusammenfassende Beschreibung für „Todesfälle“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“):

Der Anteil der Todesfälle, die im Studienverlauf berichtet wurden, unterscheidet sich in der Studie HGS1006-C1057 für das hier beschriebenen Kollektiv nicht wesentlich zwischen den beiden Behandlungsarmen Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie und Plazebo + Basistherapie (1,2% vs. 0,6%), es liegt keine statistische Signifikanz vor. In Studie HGS1006-C1056 wurde für das hier beschriebene Kollektiv kein Todesfall dokumentiert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da für den Endpunkt „Todesfälle“ in dieser Subgruppe nur für eine Studie (HGS1006-C1057) Ereignisse berichtet wurden und somit nur für diese eine Studie der Effektschätzer (Odds Ratio) berechnet werden kann, wird für diesen Endpunkt keine Meta-Analyse gerechnet.

I.4.3.1.3.1.19 „Infektionen“ – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Das Kollektiv zur Verträglichkeitsanalyse („Verträglichkeits-Kollektiv“) ist für beide Studien, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, identisch mit dem mITT-Kollektiv.

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

Tabelle 4-63 (Anhang 4-I): Operationalisierung von „Infektionen“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	Anteil der Patienten, für die mind. eine Infektion als Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem safety-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	Anteil der Patienten, für die mind. eine Infektion als Unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem safety-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).

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

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

Tabelle 4-64 (Anhang 4-I): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Infektionen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Da es sich bei der Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ sowohl um eine Subpopulation der Studienpopulation als auch der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für Infektionen identisch bewertet wie für diesen Endpunkt in den Safety-Populationen sowie in der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“. Dies ist dadurch begründet, da es sich analog zur Auswahl der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um keine differentielle Selektion handelt, indem die Auswahlkriterien anhand patientenspezifischer Parameter zu Baseline definiert sind und nicht etwa an Wirksamkeitsmerkmalen im Studienverlauf. Da die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ analog zur „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ lediglich durch weitere (einschränkende) Vorgaben der Baseline-Medikation definiert wird, die die Patientenzahlen pro Studie in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Weise reduzieren, kann kein anderes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt angenommen werden. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ befindet sich im Anhang 4-G2. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für „die Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich in Anhang 4-G, die der Studien insgesamt in Anhang 4-G1.

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

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

Tabelle 4-65 (Anhang 4-I): Ergebnisse für „Infektionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Infektionen (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006-C1057)	126	144	77 (61,1)	94 (65,3)	---	1,20 (0,73 – 1,96) p = 0,4786
NCT00410 384 (HGS1006-C1056)	77	88	55 (71,4)	66 (75,0)	---	1,20 (0,60 – 2,39) p = 0,6050

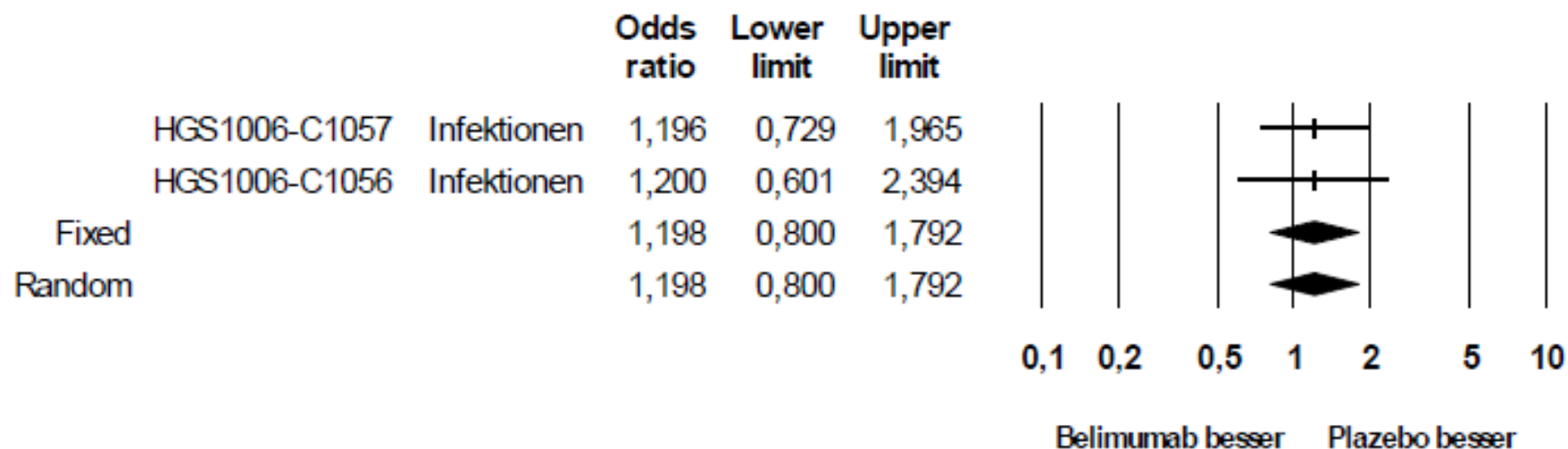
* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

Zusammenfassende Beschreibung für „Infektionen“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“):

Der Anteil der Patienten, für die im Studienverlauf mind. eine Infektion als Unerwünschtes Ereignis berichtet wurde, ist in den Studien HGS1006-C1057 und HGS1006-C1056 für das hier beschriebene Kollektiv jeweils etwas höher unter Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie. Die jeweiligen Raten betragen in den Plazebo-Gruppen 61,1% bzw. 71,4%, in den Belimumab-Gruppen 65,3% bzw. 75,0%. Die beobachteten Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Abbildung 4-36 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Infektionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

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

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt für Infektionen mittels einer Meta-Analyse, wobei ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben werden. Resultierende Effektschätzungen werden anhand der Odds Ratios einschließlich deren 95%-Konfidenzintervallen dargestellt.

Die Heterogenität in dieser Meta-Analyse ist gering ($I^2=0\%$), weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Beide Schätzer können deshalb hierfür weitgehend synonym zur Interpretation herangezogen werden.

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ ein numerischer Vorteil zugunsten Plazebo + Basistherapie im Vergleich zu Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie bezüglich Infektionen im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,3804$).

I.4.3.1.3.1.20 „Schwerwiegende Infektionen“ – RCT (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Das Kollektiv zur Verträglichkeitsanalyse („Verträglichkeits-Kollektiv“) ist für beide Studien, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden, identisch mit dem mITT-Kollektiv.

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

Tabelle 4-66 (Anhang 4-I): Operationalisierung von „Schwerwiegende Infektionen“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Operationalisierung
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	<p>Anteil der Patienten, für die mind. eine Infektion als Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Ein SUE ist definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod - unmittelbar lebensbedrohliche Situation - stationäre Krankenhausaufnahme - Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts - bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität - kongenitale Anomalie / Geburtsfehler - klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem safety-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p>
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	<p>Anteil der Patienten, für die mind. eine Infektion als Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie gemeldet wurde. Ein SUE ist definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod - unmittelbar lebensbedrohliche Situation - stationäre Krankenhausaufnahme - Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts - bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität - kongenitale Anomalie / Geburtsfehler - klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) <p>Die Analysen basieren auf den Patienten mit aktivem SLE mit in DE zugelassener Medikation, die dem safety-Kollektiv angehören (d.h. Patienten, die mindestens eine Belimumab-Dosis erhalten hatten).</p>

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

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

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

Tabelle 4-67 (Anhang 4-I): Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende Infektionen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NCT00424476 (HGS1006-C1057)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
NCT00410384 (HGS1006-C1056)	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

- **Studie HGS1006-C1056:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- **Studie HGS1006-C1057:** Es gibt keine Indizien für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, so dass nach den vorliegenden Kriterien dieser Endpunkt als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden kann.
- Da es sich bei der Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ sowohl um eine Subpopulation der Studienpopulation als auch der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ (nicht aber um eine Subpopulation im Sinne der Nutzen-/Zusatznutzenbewertung) handelt, wird das Verzerrungspotential für Schwerwiegende Infektionen identisch bewertet wie für diesen Endpunkt in den Safety-Populationen sowie in der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“. Dies ist dadurch begründet, da es sich analog zur Auswahl der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ um keine differentielle Selektion handelt, indem die Auswahlkriterien anhand patientenspezifischer Parameter zu Baseline definiert sind und nicht etwa an Wirksamkeitsmerkmalen im Studienverlauf. Da die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ analog zur „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ lediglich durch weitere (einschränkende) Vorgaben der Baseline-Medikation definiert wird, die die Patientenzahlen pro Studie in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Weise reduzieren, kann kein anderes Verzerrungspotential für diesen Endpunkt angenommen werden. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ befindet sich im Anhang

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

4-G2. Die Darstellung des Verzerrungspotentials für „die Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ befindet sich in Anhang 4-G, die der Studien insgesamt in Anhang 4-G1.

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

Tabelle 4-68 (Anhang 4-I): Ergebnisse für „Schwerwiegende Infektionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Schwerwiegende Infektionen (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)						
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		N (%)		Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall) p-Wert	
	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*	Plazebo*	Belimumab 10 mg/kg KG*
NCT00424 476 (HGS1006 -C1057)	126	144	9 (7,1)	7 (4,9)	---	0,66 (0,24 – 1,84) p = 0,4309
NCT00410 384 (HGS1006 -C1056)	77	88	5 (6,5)	6 (6,8)	---	1,05 (0,31 – 3,60) p = 0,9335

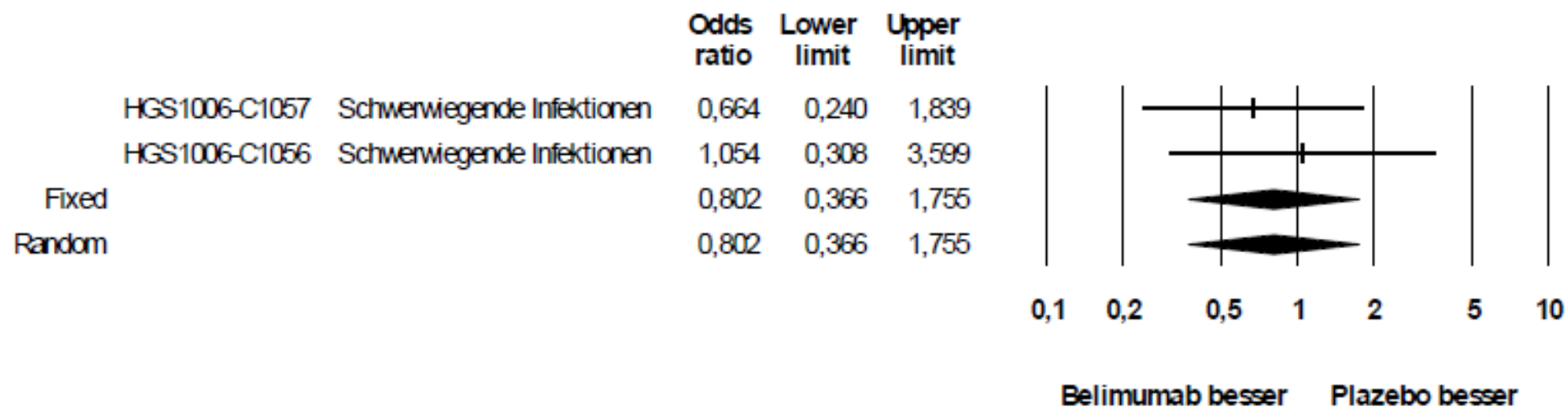
* Jeweils zusätzlich zur Basistherapie.

Zusammenfassende Beschreibung für „Schwerwiegende Infektionen“ (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“):

Der Anteil der Patienten, für die im Studienverlauf mind. eine schwerwiegende Infektion als Unerwünschtes Ereignis berichtet wurde, liegt in Studie HGS1006-C1057 für das hier beschriebene Kollektiv etwas höher unter Plazebo + Basistherapie als unter Belimumab 10 mg/kg KG (7,1% bzw. 4,9%). In Studie HGS1006-C1056 ist für das hier beschriebene Kollektiv die Rate in der Belimumab-Gruppe leicht erhöht im Vergleich zur Plazebo-Gruppe (6,8% bzw. 6,5%). Die beobachteten Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Abbildung 4-37 (Anhang 4-I): Forest-Plot der direkten Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwerwiegende Infektionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population: „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)



Heterogenität: I Quadrat = 0%

Bezeichnungen: Fixed = Modell mit festen Effekten; Random = Modell mit zufälligen Effekten; Lower limit = untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; Upper limit = obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls

Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgt für Schwerwiegende Infektionen mittels einer Meta-Analyse, wobei ein Modell mit zufälligen und ein Modell mit festen Effekten angegeben werden. Resultierende Effektschätzungen werden anhand der Odds Ratios einschließlich deren 95%-Konfidenzintervallen dargestellt.

Die Heterogenität in dieser Meta-Analyse ist gering ($I^2=0\%$), weshalb die Effektschätzer praktisch unabhängig von der Modellwahl (mit festen oder zufälligen Effekten) sind. Beide Schätzer können deshalb hierfür weitgehend synonym zur Interpretation herangezogen werden.

Insgesamt ist für die Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ ein numerischer Vorteil zugunsten Belimumab 10 mg/kg KG + Basistherapie im Vergleich zu Plazebo + Basistherapie bezüglich Schwerwiegender Infektionen im Ergebnis dieser Meta-Analyse zu erkennen. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p = 0,5801$).

I.4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.

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

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

Es wurden keine Subgruppenanalysen in dieser Population durchgeführt.

I.4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Da die Ergebnisse der Population „aktiver SLE in DE“ lediglich zum Zweck der Vollständigkeit dargestellt werden und nicht primär zur Nutzenbewertung herangezogen werden, wird an dieser Stelle auf eine zusammenfassende Darstellung verzichtet.