

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

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

#### Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Belimumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis < 18 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen	eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Hydroxychloroquin, Chloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil (bei starkem Nierenbefall) unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  dsDNA: Autoantikörper mit Spezifität für Doppelstrang-DNA (Desoxyribonukleinsäure); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSAIDs: nichtsteroidale Antirheumatika; SLE: systemischer Lupus erythematoses</p>		

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

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

#### Ergebnisse

##### Studienpool

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

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

### ***Charakteristika der Studie sowie der Patientinnen und Patienten***

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

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

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

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

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

***Vorgaben zur Begleitmedikation in der Studie PLUTO***

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

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

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

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

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

Sofern Therapieoptimierungen über den im Protokoll beschriebenen Medikationsbereich hinaus erforderlich waren, wurden die betroffenen Patientinnen und Patienten in den Auswertungen für dichotome Endpunkte außer unerwünschten Ereignissen als Non-Responder gewertet. Für stetige Endpunkte wurden die nachfolgenden nicht mehr erhobenen Werte durch den letzten beobachteten Wert vor Abbruch der Studienteilnahme aus Teil A ersetzt.

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

Die so durchgeführten Auswertungen fallen vermutlich zum Nachteil des Vergleichsarms aus, da die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms aufgrund fehlender zusätzlicher Therapien (wie im Interventionsarm durch die zusätzliche Gabe von Belimumab gegeben) häufiger als im Belimumabarm Optimierungen der bestehenden Therapie außerhalb des im Studienprotokoll beschriebenen Medikationsbereichs benötigten (bezogen auf die Gesamtpopulation 11 % im Belimumabarm vs. 23 % im Vergleichsarm). Wenn in der zu betrachtenden Teilpopulation der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer als Therapieversagen gewerteten Therapieanpassung im Vergleichsarm deutlich höher als im

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

b) Operationalisierung einzelner Endpunkte nicht sachgerecht

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

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

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

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

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

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

***Ergebnisse***

Für die Bewertung von Belimumab als Zusatztherapie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis < 18 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen, liegen keine interpretierbaren Ergebnisse vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Belimumab als Zusatztherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Tabelle 3: Belimumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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