

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 Anifrolumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.03.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Anifrolumab als Add-on-Therapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die bereits eine Standardtherapie erhalten.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Anifrolumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Add-on-Therapie zur Behandlung von Erwachsenen mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten ^b	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Hydroxychloroquin, Chloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin, Belimumab ^c
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Im Anwendungsgebiet des SLE stellen Patientinnen und Patienten mit LN eine gesonderte Patientenpopulation dar. Die LN ist eine Organmanifestation (moderater bis schwerer Nierenbefall) des SLE, für die in Abgrenzung zu anderen Organmanifestationen spezifische Therapieempfehlungen bestehen. Der G-BA geht derzeit davon aus, dass die LN nicht Teil des angefragten Anwendungsgebiets ist. c. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei Versagen der konventionellen Therapie (Hydroxychloroquin, Chloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin) sollte Belimumab zur Anwendung kommen.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LN: Lupus-Nephritis; NSAIDs: nicht steroidale Antirheumatika; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SLE: systemischer Lupus erythematoses	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Anifrolumab im Vergleich zur zweckmäßigen

Vergleichstherapie. Im Gegensatz dazu zieht der pU die Metaanalyse der 3 RCTs TULIP-1, TULIP-2 und MUSE zur Bewertung des Zusatznutzens heran und stellt die Extensionsstudie TULIP SLE LTE sowie einen adjustierten indirekten Vergleich von Anifrolumab gegenüber Belimumab über den Brückenkomparator Placebo + Standardtherapie ergänzend dar.

Im Folgenden werden die vom pU eingeschlossenen Studien näher beschrieben und begründet, warum die vom pU vorgelegte Evidenz nicht zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet ist.

Vom pU vorgelegte Evidenz für den direkten Vergleich

Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE

Die Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE sind multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studien mit 52-wöchiger Behandlungsdauer zum Vergleich von Anifrolumab als Add-on-Therapie zur Standardtherapie mit Placebo + Standardtherapie. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit chronischem, moderatem bis schwerem Autoantikörper-positivem SLE unter einer stabilen Vortherapie bestehend aus mindestens 1 Präparat oder einer Kombination aus Antimalariamittel, Immunsuppressiva oder oralen Kortikosteroiden (OCS). Die Diagnose SLE wurde anhand der American College of Rheumatology (ACR) Kriterien gestellt. Laut Einschlusskriterien musste die Krankheitsaktivität des SLE beim Screening ≥ 6 gemäß Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – Revised Version (SLEDAI-2K) Score und ≥ 4 gemäß klinischem SLEDAI-2K-Score betragen. Zudem musste beim Screening eine British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) 2004 A-Bewertung in ≥ 1 Organsystem oder eine BILAG-2004 B-Bewertung in ≥ 2 Organsystemen sowie ein Physician's Global Assessment (PGA) ≥ 1 vorliegen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in den Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE nicht umgesetzt

Patientinnen und Patienten mussten vor Studieneinschluss bereits eine stabile Standardtherapie erhalten, um in die Studien TULIP-1, TULIP-2 oder MUSE eingeschlossen zu werden. Diese Standardtherapie konnte aus 1 oder einer Kombination der folgenden Präparate bestehen: Antimalariamittel, Immunsuppressiva, OCS. Des Weiteren war maximal 1 verschreibungspflichtiges nicht steroidales Antirheumatikum (NSAID) in einer stabilen Dosierung erlaubt. Die Dosierung von Antimalariamittel und Immunsuppressiva musste bis Woche 52, in der Studie MUSE bis Tag 169, stabil gehalten werden. Die Anfangsdosis von OCS, als weiterer Bestandteil der Standardtherapie, durfte im Studienverlauf nur im Fall einer Stoßtherapie überschritten werden. Allerdings waren der mögliche Zeitraum und die erlaubte Anzahl der Stoßtherapien stark reglementiert. In den Studien TULIP-1 und TULIP-2 wurde von Anpassungen der Standardtherapie über die Protokollvorgaben hinaus explizit abgeraten. Die Verabreichung von Biologika, und somit auch von Belimumab, war in allen 3 Studien explizit nicht erlaubt.

Die möglichen bzw. erlaubten Anpassungen während der Studie waren jeweils sehr stark eingeschränkt und die Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie war durch die strikten Protokollvorgaben nicht sichergestellt. Insbesondere Belimumab stand den Patientinnen und

Patienten in den Studien nicht als mögliche Therapieoption zur Verfügung. Basierend auf den Patientencharakteristika zu Studienbeginn in den Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE ist davon auszugehen, dass Belimumab für einen relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten infrage gekommen wäre. Im Studienverlauf liegen zu wenige Angaben zur Krankheitsaktivität vor, um beurteilen zu können, bei wie vielen Patientinnen und Patienten Belimumab infrage gekommen wäre.

Die strikt formulierten Vorgaben im Studienprotokoll und deutlich eingeschränkten Anpassungsmöglichkeiten der Standardtherapie sowie insbesondere der Ausschluss von Belimumab führen dazu, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in den Studien insgesamt als nicht adäquat umgesetzt eingeschätzt wird, da die Standardtherapie nicht patientenindividuell angepasst werden konnte.

Darüber hinaus wurden Patientinnen und Patienten mit Therapieoptimierungen außerhalb des vorgegebenen Medikationsbereiches teilweise als Patientinnen und Patienten mit einem Therapieversagen gewertet. Somit sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aufgrund der nicht sachgerechten Auswertung durch die Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten mit Therapieanpassungen als Patientinnen und Patienten mit Therapieversagen nicht sinnvoll interpretierbar.

Vorgelegte Auswertungen der ergänzend dargestellten Extensionsstudie TULIP SLE LTE sind nicht geeignet

Die Studie TULIP SLE LTE ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie zur Erfassung der Langzeitverträglichkeit von Anifrolumab (300 mg) als Add-on-Therapie zur Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie. Patientinnen und Patienten, die die Teilnahme an der 52-wöchigen Studie TULIP-1 oder TULIP-2 abgeschlossen haben, konnten unabhängig vom Schweregrad der SLE Erkrankung zum Zeitpunkt des Übergangs in die Extensionsstudie TULIP SLE LTE für eine Behandlungsdauer von 156 Wochen an dieser teilnehmen. Patientinnen und Patienten, die in den Vorgängerstudien TULIP-1 oder TULIP-2 150 mg oder 300 mg Anifrolumab verabreicht bekamen, erhielten in der Studie TULIP SLE LTE verblindet 300 mg Anifrolumab. Patientinnen und Patienten, die in den Studien TULIP-1 oder TULIP-2 Placebo erhalten hatten, wurden im Verhältnis 1:1 auf 300 mg Anifrolumab oder Placebo re-randomisiert.

Der pU bezieht in den Auswertungen der Studie TULIP SLE LTE die Daten aus den Vorgängerstudien TULIP-1 und TULIP-2 mit ein. Allerdings stellt die in den Studien TULIP-1 und TULIP-2 verabreichte Standardtherapie aufgrund der starken Einschränkungen keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar (siehe oben), wodurch das Vorgehen, die Daten dieser Studien miteinzubeziehen, nicht sachgerecht ist. Des Weiteren beziehen sich die vom pU aufgeführten Patientencharakteristika zu Studienbeginn auf den Zeitpunkt der Randomisierung in den Vorgängerstudien TULIP-1 und TULIP-2 und nicht auf den Zeitpunkt des Eintritts in die Studie TULIP SLE LTE. Somit kann die Krankheitsaktivität der Patientinnen und Patienten zum Übergang in die Extensionsstudie nicht beurteilt werden.

Somit sind die vorgelegten Auswertungen nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Anifrolumab zu bewerten.

Vom pU als ergänzende Evidenz vorgelegter indirekter Vergleich nicht für die Nutzenbewertung geeignet

Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen den 3 oben beschriebenen Studien zu Anifrolumab (TULIP-1, TULIP-2 und MUSE) und 2 Studien zu Belimumab (BLISS-52 und BLISS-76) als ergänzende Evidenz vor.

Trotz vergleichbarer Einschlusskriterien der Belimumab- und Anifrolumab-Studien schränkt der pU einerseits die Studienpopulation auf der Vergleichsseite bezüglich der Krankheitsaktivität ein, nimmt andererseits auf der Interventionsseite jedoch keine Einschränkung der Studienpopulation hinsichtlich der Krankheitsaktivität vor, obwohl der pU selbst das Anwendungsgebiet von Anifrolumab als breiter als das von Belimumab bezeichnet. Dies spiegelt sich auch in den vom pU selbst beschriebenen Unterschieden in den Patientencharakteristika wider. Die Unterschiede in den Patientencharakteristika machen deutlich, dass dieses Vorgehen dazu führt, dass die betrachteten Populationen nicht ausreichend ähnlich für einen indirekten Vergleich sind. Jedoch ist insbesondere die Betrachtung einer hinreichend ähnlichen Patientenpopulation, für die beide Therapien infrage kommen, eine zentrale Voraussetzung für einen adjustierten indirekten Vergleich.

Darüber hinaus identifiziert der pU auf der Vergleichsseite bei seiner Suche nach Studien mit Belimumab neben den Studien BLISS-52 und BLISS-76 eine weitere Studie (LBSL02). Diese Studie LBSL02 berücksichtigt der pU jedoch nicht weiter für den indirekten Vergleich. Eine nachvollziehbare Begründung für den Ausschluss dieser Studie findet sich im Dossier nicht. Wie in der früheren Nutzenbewertung zu Belimumab beschrieben, wurde die Studie LBSL02 für die Bewertung des Zusatznutzens von Belimumab grundsätzlich als relevant eingestuft und vom G-BA als unterstützende Evidenz bei der Bewertung des Zusatznutzens von Belimumab berücksichtigt. Der Ausschluss der Studie LBSL02 aus dem Studienpool des indirekten Vergleichs ist ohne eine ausreichende Begründung nicht sachgerecht. Durch den Ausschluss der Studie LBSL02 ist der Studienpool des adjustierten indirekten Vergleichs auf der Seite von Belimumab potenziell unvollständig.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Anifrolumab als Add-on-Therapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Anifrolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Anifrolumab.

Tabelle 3: Anifrolumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Add-on-Therapie zur Behandlung von Erwachsenen mit moderatem bis schwerem, aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die bereits eine Standardtherapie erhalten ^b	eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Hydroxychloroquin, Chloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin, Belimumab ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Im Anwendungsgebiet des SLE stellen Patientinnen und Patienten mit LN eine gesonderte Patientenpopulation dar. Die LN ist eine Organmanifestation (moderater bis schwerer Nierenbefall) des SLE, für die in Abgrenzung zu anderen Organmanifestationen spezifische Therapieempfehlungen bestehen. Der G-BA geht derzeit davon aus, dass die LN nicht Teil des angefragten Anwendungsgebiets ist. c. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei Versagen der konventionellen Therapie (Hydroxychloroquin, Chloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin) sollte Belimumab zur Anwendung kommen.</p> <p>G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LN: Lupus-Nephritis; NSAIDs: nicht steroidale Antirheumatika; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SLE: systemischer Lupus erythematoses</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat nach Dossiereinreichung die zweckmäßige Vergleichstherapie am 08.06.2022 geändert. Durch die Änderung ist Belimumab alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie und ersetzt die patientenindividuelle Therapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die ursprünglich festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie zugrunde gelegt.