

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

Belimumab (Benlysta)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Systemischer Lupus Erythematoses (SLE)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.11.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	10
Abkürzungsverzeichnis.....	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	32
4.2.1 Fragestellung.....	32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	34
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	38
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	40
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	42
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	42
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	42
4.2.5.2.1 Relevante Patientenpopulation.....	43
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika.....	43
4.2.5.2.3 Endpunkte.....	44
4.2.5.2.4 Statistische Methodik.....	54
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	55
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	56
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	57
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	60
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	63
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	63
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	65
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	67
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	70
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	81
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	82
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	82
4.3.1.3.1.1 Endpunkt: Mortalität - RCT.....	83
4.3.1.3.1.2 Endpunkt: SRI Responder - RCT.....	86
4.3.1.3.1.3 Endpunkte: Varianten des SRI - RCT.....	102

4.3.1.3.1.4	Endpunkt: Anhaltende SRI Responder - RCT.....	107
4.3.1.3.1.5	Endpunkt: Schübe nach SFI (SLE Flare Index) - RCT	110
4.3.1.3.1.6	Endpunkt: Renale Schübe - RCT.....	126
4.3.1.3.1.7	Endpunkt: Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI) – RCT	133
4.3.1.3.1.8	Endpunkt: Prednison Reduktion - RCT.....	143
4.3.1.3.1.9	Endpunkt: Parent Global Assessment (ParentGA) Veränderung von Baseline - RCT	146
4.3.1.3.1.10	Endpunkt: Anhaltender ParentGA Responder - RCT.....	150
4.3.1.3.1.11	Endpunkt: PRINTO/ACR Juvenile SLE Responder – RCT	153
4.3.1.3.1.12	Endpunkt: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) - RCT ..	179
4.3.1.3.1.13	Endpunkt: PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala - Veränderung von Baseline - RCT	185
4.3.1.3.1.14	Endpunkte zu unerwünschte Ereignissen - RCT	188
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	205
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen: Mortalität – RCT	206
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen: SRI Responder – RCT.....	206
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen: Varianten des SRI – RCT.....	208
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen: Anhaltende SRI Responder – RCT	209
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen: Schübe nach SFI (SLE Flare Index) – RCT	210
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen: Renale Schübe – RCT	211
4.3.1.3.2.7	Subgruppenanalysen: Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA SLEDAI) – RCT	212
4.3.1.3.2.8	Subgruppenanalysen: Prednison Reduktion – RCT	215
4.3.1.3.2.9	Subgruppenanalysen: ParentGA – RCT	216
4.3.1.3.2.10	Subgruppenanalysen: Anhaltender ParentGA Responder – RCT ..	217
4.3.1.3.2.11	Subgruppenanalysen: PRINTO/ACR Juvenile SLE Responder (Definition 1&2) – RCT	218
4.3.1.3.2.12	Subgruppenanalysen: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) – RCT	220
4.3.1.3.2.13	Subgruppenanalysen: PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala - RCT	221
4.3.1.3.2.14	Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse – RCT	222
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	224
4.3.1.3.3.1	Zusammenfassung der Subgruppenanalysen.....	224
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	228
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	228
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	228
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	229
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	229
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	229
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	232
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	232
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	232

4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	233
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	233
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	233
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	234
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	235
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	235
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	235
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	235
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	235
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	236
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	236
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	237
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	237
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	237
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	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		255
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		258
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		260
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		266
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		285
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		302

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: BEL114055 (PLUTO) – Belimumab vs. Standardtherapie in den ZVT-Populationen - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	19
Tabelle 4-2: BEL114055 (PLUTO) – Belimumab vs. Standardtherapie in der ITT-Population.....	23
Tabelle 4-3: Patientenrelevante Endpunkte.....	33
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs	35
Tabelle 4-5: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte.....	44
Tabelle 4-6: Definition von mild/moderaten und schweren Schüben nach SFI	48
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – BEL114055 (PLUTO)	73
Tabelle 4-14: SLE-Basismedikation zu Studienbeginn	77
Tabelle 4-15: Begleitmedikation während der Studie.....	79
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT/ ITT-ZVT-1/ ITT-ZVT-2	82
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Mortalität.....	83
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-21: Operationalisierung von SRI Responder	86
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SRI Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-23: Ergebnisse für SRI Responder bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87

Tabelle 4-24: Operationalisierung der Einzelkomponenten des SRI.....	91
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Einzelkomponenten des SRI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Einzelkomponenten des SRI bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-27: Operationalisierung von SRI6 Responder und SRI SLEDAI-2K Responder..	102
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SRI6 Responder und SRI SLEDAI-2K in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Varianten des SRI bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Anhaltende SRI Responder	107
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anhaltende SRI Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Anhaltende SRI Responder bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Schübe nach SFI“	110
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schübe nach SFI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Schübe nach SFI (Anteil) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)	112
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie BEL114055 (PLUTO).....	115
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Schübe nach SFI im Zeitverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO).....	121
Tabelle 4-38: Operationalisierung von renalen Schüben	126
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für renale Schübe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten renalen Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie BEL114055 (PLUTO).....	127
Tabelle 4-41: Ergebnisse für renale Schübe im Zeitverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO).....	130
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA SLEDAI)	133
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA SLEDAI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA SLEDAI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO).....	134
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Prednison Reduktion $\geq 25\%$ (Anteil).....	143
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Prednison Reduktion $\geq 25\%$ (Anteil) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Prednison Reduktion $\geq 25\%$ (Anteil) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO).....	144
Tabelle 4-48: Operationalisierung von ParentGA Veränderung von Baseline	146
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ParentGA Veränderung von Baseline in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-50: Ergebnisse für ParentGA Veränderung von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO).....	147
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Anhaltender ParentGA Responder.....	150
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anhaltender ParentGA Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Anhaltender ParentGA Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO).....	151
Tabelle 4-54: Operationalisierung von PRINTO/ACR Juvenile SLE Responder	153
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PRINTO/ACR Juvenile SLE Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-56: Ergebnisse für PRINTO/ACR Juvenile SLE Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)	154
Tabelle 4-57: Operationalisierung der Einzelkomponenten des PRINTO/ACR	158
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Einzelkomponenten des PRINTO/ACR mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-59: Ergebnisse ParentGA Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)	159
Tabelle 4-60: Ergebnisse PGA Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO).....	162
Tabelle 4-61: Ergebnisse SELENA SLEDAI Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO).....	166
Tabelle 4-62: Ergebnisse PedsQL Körperliche Funktionsfähigkeit Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO).....	170
Tabelle 4-63: Ergebnisse Proteinurie Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)	173
Tabelle 4-64: Operationalisierung von PedsQL.....	179
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PedsQL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-66: Ergebnisse für PedsQL Veränderung von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO).....	180
Tabelle 4-67: Ergebnisse für PedsQL Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)	182
Tabelle 4-68: Operationalisierung von PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala.....	185
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185

Tabelle 4-70: Ergebnisse für PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)	186
Tabelle 4-71: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse	189
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-73: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)	190
Tabelle 4-74: Operationalisierung von schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	192
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Tabelle 4-76: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)	193
Tabelle 4-77: Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse... ..	195
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO).....	196
Tabelle 4-80: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.....	198
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-82: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO).....	199
Tabelle 4-83: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für SRI Responder	206
Tabelle 4-84: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Einzelkomponenten des SRI	207
Tabelle 4-85: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für SRI6 Responder und SRI SLEDAI-2K Responder	208
Tabelle 4-86: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Anhaltende SRI Responder.....	209
Tabelle 4-87: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für SFI Schübe	210
Tabelle 4-88: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Verbesserung der Organbeteiligung.....	212
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA SLEDAI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO) – ITT nach Region	213
Tabelle 4-90: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Prednison Reduktion $\geq 25\%$	215
Tabelle 4-91: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für ParentGA Veränderung zu Baseline	216

Tabelle 4-92: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Anhaltender ParentGA Responder.....	217
Tabelle 4-93: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für PRINTO/ACR Juvenile SLE Responder.....	218
Tabelle 4-94: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)	220
Tabelle 4-95: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala – Veränderung zu Baseline	221
Tabelle 4-96: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse	222
Tabelle 4-97: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	223
Tabelle 4-98: BEL114055 (PLUTO) - Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Subgruppenanalyse – ITT-ZVT-1, ITT-ZVT-2 und ITT-Population	225
Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	229
Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	230
Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	230
Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	231
Tabelle 4-103: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	231
Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	233
Tabelle 4-105: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	233
Tabelle 4-106: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	234
Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	236
Tabelle 4-108: BEL114055 (PLUTO) – Belimumab vs. Standardtherapie in den ZVT-Populationen - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	239
Tabelle 4-109: BEL114055 (PLUTO) – Belimumab vs. Standardtherapie in der ITT-Population.....	244
Tabelle 4-110: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	248
Tabelle 4-111: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien.....	250
Tabelle 4-112: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT	256
Tabelle 4-113: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT ...	256
Tabelle 4-114: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT	257
Tabelle 4-115: Suchstrategie in clinicaltrials.gov nach RCT.....	258

Tabelle 4-116: Suchstrategie im EU Clinical Trials Register nach RCT.....	258
Tabelle 4-117: Suchstrategie in International Clinical Trials Registry Platform nach RCT .	259
Tabelle 4-118: Suchstrategie in PharmNet.Bund nach RCT.....	259
Tabelle 4-119: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – RCT	261
Tabelle 4-120: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT	267
Tabelle 4-121: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT	272
Tabelle 4-122: Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT	275
Tabelle 4-123: Liste der im Studienregister PharmNet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT	282
Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BEL114055 (PLUTO) ..	285
Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BEL114055 (PLUTO).....	303

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Ergebnisse SLE-Responder Index der ITT-ZVT-1-Population, ITT-ZVT-2-Population und ITT Population.....	26
Abbildung 4-2: Ergebnisse Morbidität der ITT-ZVT-1-Population, ITT-ZVT-2-Population und ITT-Population.....	27
Abbildung 4-3: Ergebnisse Schübe nach SFI der ITT-ZVT-1-Population, ITT-ZVT-2-Population und ITT-Population.....	27
Abbildung 4-4: Ergebnisse Verbesserung der Organbeteiligung der ITT-ZVT-1-Population, ITT-ZVT-2-Population und ITT-Population	28
Abbildung 4-5: Ergebnisse Lebensqualität der ITT-ZVT-1-Population, ITT-ZVT-2-Population und ITT-Population.....	28
Abbildung 4-6: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse der ITT-ZVT-1-Population, ITT-ZVT-2-Population und ITT-Population	29
Abbildung 4-7: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse der ITT-ZVT-1-Population, ITT-ZVT-2-Population und ITT-Population	29
Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Abbildung 4-9: SRI Responder im Zeitverlauf- ITT-ZVT-1-Population - BEL114055 (PLUTO) (³³ GSK, 2019, Abbildung 302.01).....	89
Abbildung 4-10: SRI Responder im Zeitverlauf- ITT-ZVT-2-Population - BEL114055 (PLUTO) (³³ GSK, 2019, Abbildung 302.16).....	89
Abbildung 4-11: SRI Responder im Zeitverlauf- ITT-Population - BEL114055 (PLUTO) (²³ GSK, 2018, Abbildung 2.1)	90
Abbildung 4-12: SELENA SLEDAI Reduktion um ≥ 4 Punkte je Visite - ITT-ZVT-1-Population - BEL114055 (PLUTO) (³³ GSK, 2019, Abbildung 302.02).....	96
Abbildung 4-13: SELENA SLEDAI Reduktion um ≥ 4 Punkte je Visite - ITT-ZVT-2-Population - BEL114055 (PLUTO) (³³ GSK, 2019, Abbildung 302.17).....	96
Abbildung 4-14: SELENA SLEDAI Reduktion um ≥ 4 Punkte je Visite - ITT-Population - BEL114055 (PLUTO) (²³ GSK, 2018, Abbildung 2.10)	97
Abbildung 4-15: PGA Responder (keine Verschlechterung (Zunahme $< 0,3$ Punkte ab Baseline)) je Visite - ITT-ZVT-1-Population - BEL114055 (PLUTO) (³³ GSK, 2019, Abbildung 302.03)	97
Abbildung 4-16: PGA Responder (keine Verschlechterung (Zunahme $< 0,3$ Punkte ab Baseline)) je Visite - ITT-ZVT-2-Population - BEL114055 (PLUTO) (³³ GSK, 2019, Abbildung 302.18)	98
Abbildung 4-17: PGA Responder (keine Verschlechterung (Zunahme $< 0,3$ Punkte ab Baseline)) je Visite - ITT-Population - BEL114055 (PLUTO) (²³ GSK, 2018, Figure 2.15)...	98
Abbildung 4-18: BILAG Responder (keine neuen 1A oder 2B Bewertungen) je Visite - ITT-ZVT-1 Population - BEL114055 (PLUTO) (³³ GSK, 2019, Abbildung 302.04).....	99

Abbildung 4-19: BILAG Responder (keine neuen 1A oder 2B Bewertungen) je Visite - ITT-ZVT-2 Population - BEL114055 (PLUTO) (³³ GSK, 2019, Abbildung 302.19).....	99
Abbildung 4-20: BILAG Responder (keine neuen 1A oder 2B Bewertungen) je Visite - ITT-Population - BEL114055 (PLUTO) (²³ GSK, 2018, Abbildung 2.19).....	100
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve; Zeit bis zum ersten Schub nach SFI – ITT- ZVT-1-Population - BEL114055 (PLUTO) (³³ GSK, 2019, Abbildung 302.13).....	117
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve; Zeit bis zum ersten Schub nach SFI – ITT- ZVT-2-Population - BEL114055 (PLUTO) (³³ GSK, 2019, Abbildungen 302.22).....	118
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve; Zeit bis zum ersten Schub nach SFI - ITT-Population - BEL114055 (PLUTO) (²³ GSK, 2018, Abbildung 2.23).....	119
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve; Zeit bis zum ersten schweren Schub nach SFI – ITT- ZVT-1-Population - BEL114055 (PLUTO) (³³ GSK, 2019, Abbildung 302.08).....	119
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve; Zeit bis zum ersten schweren Schub nach SFI – ITT- ZVT-2-Population - BEL114055 (PLUTO) (³³ GSK, 2019, Abbildung 302.20).....	120
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve; Zeit bis zum ersten schweren Schub nach SFI - ITT-Population - BEL114055 (PLUTO) (²³ GSK, 2018, Abbildung 2.22).....	121
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve; Zeit bis zum ersten renalen Schub – ITT-ZVT-1-Population - BEL114055 (PLUTO) (³³ GSK, 2019, Abbildung 302.15).....	128
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve; Zeit bis zum ersten renalen Schub – ITT-ZVT-2-Population - BEL114055 (PLUTO) (³³ GSK, 2019, Abbildung 302.24).....	129
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve; Zeit bis zum ersten renalen Schub - ITT-Population - BEL114055 (PLUTO) (²³ GSK, 2018, Abbildung 2.24).....	130

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	Analysis of Covariance
Anti-dsDNA	Antikörper gegen doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
BLyS	B-Lymphozyten-Stimulator-Protein
BMI	Body Mass Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dL	Deziliter
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions (5 Dimensionen umfassender Fragebogen zur Lebensqualität (Euroqol))
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
h	Hour (Stunde)
Hb	Hämoglobin
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Humane Immundefizienz-Virus)
HRQoL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
IgA	Immunglobulin A
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
IVIG	Intravenöses Immunglobulin
IVRS	Interactive Voice Response System

kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LOCF	Last Observation Carried Forward
MCID	Minimal Clinically Important Difference (Minimaler klinisch wichtiger Unterschied)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MeSH	Medical Subject Headings
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Number / Anzahl
N	Total Number / Gesamtanzahl
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammator Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugsy Drugs
NSAR	Nicht-Steroidale Antirheumatika
ParentGA	Parent Global Assessment
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
P/C-Ratio	Protein/Kreatinin Verhältnisses
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PGA	Physician's Global Assessment (Gesamtbeurteilung des Arztes)
PP	Per Protokoll
PRINTO	Pediatric Rheumatology International Trials Organization
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
RAP	Report and Analysis Plan
RCT	Randomized Controlled Trial
RT	Reverse Transkriptase
SDI	Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ACR Damage Index
SELENA	Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment (Studie)

SF-36	Short Form-36
SFI	SELENA-SLEDAI SLE Flare Index
SGB	Sozialgesetzbuch
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLEDAI-2k	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – revised versions
SLICC/ACR	Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SRI	SLE Responder Index
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TAC1	Transmembrane Activator and Calcium-signal modulating cyclophilin ligand Interactor
TNF	Tumornekrosefaktor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
WHO ICTRP	World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

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.

Belimumab (Benlysta) ist ein monoklonaler Antikörper, der in der Therapie des systemischen Lupus erythematodes (SLE) eingesetzt wird. In der Zulassung für Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 5 bis < 18 Jahren erfolgt die Anwendung mit 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht (mg/kg) intravenös (i.v.).

Innerhalb des Dossiers werden zur Bezeichnung der untersuchten Therapie die Begriffe Belimumab (10 mg/kg Körpergewicht), Belimumab 10 mg/kg i.v. und Belimumab für die Therapie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 5 bis < 18 Jahren synonym verwendet.

Im folgenden Ergebnisteil werden die Therapiearme „Belimumab + Standard SLE-Therapie“ und „Placebo + Standard SLE-Therapie“ miteinander verglichen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird in den folgenden Abschnitten nur von „Belimumab“ für den Verumarm und „Kontrolle“ für den Kontrollarm gesprochen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist der Nachweis und die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens von Belimumab als Zusatztherapeutikum zur Standardtherapie des aktiven, Autoantikörper-positivem systemischen Lupus erythematoses (SLE) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 5 Jahren bis < 18 Jahren, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „optimierte Standardtherapie“.

Bei dem im vorliegenden Dossier zu bewertenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine Erweiterung des ursprünglichen Anwendungsgebietes bezüglich des Alters der Zielpopulation (Absenkung der Altersgrenze von ≥ 18 Jahren (erwachsene Patienten) auf ≥ 5 Jahren). Der Zusatznutzen von Belimumab bei erwachsenen Patienten wurde bereits im Beschluss des G-BA vom 02.08.2012 (Quelle: ¹G-BA, 2012) festgestellt.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet („Behandlung von pädiatrischen Patienten ab 5 Jahren mit aktivem Autokörper-positivem systemischen Lupus erythematoses (SLE)“) hat der G-BA in der Beratung am 26.09.2018 (²G-BA, 2018) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

„Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Hydroxychloroquin, Chloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil (bei starkem Nierenbefall) unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität.“

Datenquellen

Die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Belimumab im Vergleich zur ZVT bildet die Studie BEL114055 (PLUTO), in die ausschließlich Patienten aus der Erweiterung des Anwendungsgebietes, also Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 5 Jahren bis < 18 Jahren mit aktivem Autokörper-positivem systemischen Lupus erythematoses (SLE), aufgenommen wurden.

Um alle Möglichkeiten der im Sinne der ZVT korrekten Mycophenolat-Gabe zu berücksichtigen, wurde folgender Ansatz hinsichtlich der relevanten Subpopulationen gewählt

Es werden zwei Subpopulationen herangezogen, die innerhalb des Dossiers als „ITT-ZVT-1-Population“ und „ITT-ZVT-2-Population“ bezeichnet werden. Diese Subpopulationen enthalten alle Patienten der ITT-Population der Studie, deren Standardtherapie während der Studie den Vorgaben der ZVT entsprachen.

- ITT-ZVT-1: Alle Patienten der ITT-Population, die während des gesamten Studienverlaufs weder Methotrexat (MTX), Tacrolimus noch Leflunomid erhalten haben
- ITT-ZVT-2: Alle Patienten der ITT-Population, die während des gesamten Studienverlaufs weder Methotrexat (MTX), Tacrolimus, Leflunomid noch Mycophenolat erhalten haben

Der Zusatznutzen wird auf Basis dieser beiden Subpopulationen abgeleitet. Um darüber hinaus den Gesamt-Kontext der Studie zu berücksichtigen und die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen, werden ferner die Studienergebnisse der a priori festgelegten Gesamt-Population (ITT-Population) ergänzend dargestellt. Weitere Ausführungen zur Umsetzung der ZVT sowie zur Auswahl der zur Nutzenbewertung herangezogenen Subpopulationen befinden sich in Modul 3.1.

Eine bibliografische Literaturrecherche und eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (siehe 4.3.1.1) identifizierten keine weiteren Studien zur Untersuchung des Zusatznutzens von Belimumab im Vergleich zur ZVT.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens sollten nur randomisierte kontrollierte Studien (RCT: Evidenzstufe 1b) und Meta-Analysen aus RCT (Evidenzstufe 1a) eingeschlossen werden.

Die heranzuziehenden Studien mussten hinsichtlich Indikation und Patientenpopulation für die gemäß Zulassungserweiterung in Frage kommenden Patienten aussagekräftig sein. Es waren daher nur Studien relevant, die Patienten in der Zielpopulation im Alter von ≥ 5 und < 18 Jahren mit systemischen Lupus erythematoses (SLE) eingeschlossen haben.

Für die Bewertung waren Studien, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt (aus den Kategorien Morbidität, Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) untersuchen, relevant. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter als Endpunkte aufführen, waren für die Bewertung nicht relevant.

Es wurden nur Studien eingeschlossen, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt wurde. Es wurden ausschließlich Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen in die Analyse eingeschlossen.

Weitere Details zu den verwendeten Ein-/Ausschlusskriterien sind im Abschnitt 4.2.2 dargestellt.

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

Das Verzerrungspotenzial aller für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studie wurde anhand der endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der für die Bewertung herangezogener Studie erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Die Informationen zu den Kriterien wurden soweit möglich dem Studienbericht und Studienprotokoll entnommen (siehe Anhang 4-E).

In die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden ausschließlich RCTs (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Diese Studien sind für die zu bewertende Indikation und die relevanten Patientengruppen aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlauben eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens. Auch im Hinblick auf das Verzerrungspotenzial zeigen sich eine sehr hohe Studienqualität und Validität der herangezogenen Studie und deren Endpunkte.

Die Studienpopulationen werden anhand demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren beschrieben. Verzerrungsaspekte werden endpunktübergreifend auf Studienebene und endpunktspezifisch bewertet. Die Bewertung folgt den Vorgaben der Dossiervorlage. Die Patientenrelevanz und die Validität der Endpunkte bzw. Messinstrumente werden überprüft und diskutiert.

Die herangezogene Studie erfasst patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen. Die Studiendauer der ausgewählten Studie betrug 52 Wochen. Die Aussagekraft der eingeschlossenen Studie ist aufgrund der Konsistenz der Ergebnisse als hoch einzuschätzen und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens geeignet. Die verwendeten Endpunkte sind patientenrelevant, wie in Abschnitt 4.2.5.2.3 erläutert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der ZVT-Populationen (ITT-ZVT-1, ITT-ZVT-2) der Studie BEL114055 (PLUTO) dargestellt. Auf dieser Basis wird der medizinische Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT abgeleitet. Darüber hinaus werden die Ergebnisse der ITT-Gesamtpopulation der Studie ergänzend dargestellt, um die Robustheit und Konsistenz der Ergebnisse zu untersuchen.

Tabelle 4-1: BEL114055 (PLUTO) – Belimumab vs. Standardtherapie in den ZVT-Populationen - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

BEL114055 (PLUTO):				
ITT-ZVT-1: Belimumab (N=32) vs. Kontrolle (N=25)				
ITT-ZVT-2: Belimumab (N=21) vs. Kontrolle (N=14)				
Patientenrelevanter Endpunkt	Population	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert²	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	ITT-ZVT-1	NB	-	-
	ITT-ZVT-2	NB	-	
Morbidität				
SRI Responder	ITT-ZVT-1	RR: 0,64 (0,37; 1,11)	0,1139	-
		OR: 0,38 (0,13; 1,14)	0,0852	
	ITT-ZVT-2	RR: 0,81 (0,43; 1,50)	0,5108	
		OR: 0,60 (0,15; 2,37)	0,4628	
Einzelkomponenten des SRI				
SELENA SLEDAI Responder	ITT-ZVT-1	RR: 0,61 (0,35; 1,05)	0,0658	-
		OR: 0,33 (0,11; 1,00)	0,0506	
	ITT-ZVT-2	RR: 0,75 (0,41; 1,37)	0,4830	
		OR: 0,48 (0,12; 1,94)	0,3001	
PGA Responder	ITT-ZVT-1	RR: 0,73 (0,53; 1,01)	0,0559	gering
		OR: 0,22 (0,06; 0,89)	0,0336	
	ITT-ZVT-2	RR: 0,79 (0,55; 1,13)	0,1907	
		OR: 0,23 (0,03; 1,61)	0,1384	
BILAG Responder	ITT-ZVT-1	RR: 0,73 (0,53; 1,01)	0,0559	gering
		OR: 0,25 (0,06; 0,96)	0,0441	
	ITT-ZVT-2	RR: 0,79 (0,55; 1,13)	0,1907	
		OR: 0,23 (0,03; 1,61)	0,1384	
Varianten des SRI				
SRI6 Responder	ITT-ZVT-1	RR: 0,73 (0,37; 1,46)	0,4203	-
		OR: 0,61 (0,20; 1,80)	0,3674	
	ITT-ZVT-2	RR: 1,00 (0,46; 2,18)	>0,9999	
		OR: 1,00 (0,25; 3,92)	>0,9999	

SRI SLEDAI-2K Responder	ITT-ZVT-1	RR: 0,64 (0,37; 1,11) OR: 0,38 (0,13; 1,14)	0,1139 0,0852	-
	ITT-ZVT-2	RR: 0,81 (0,43; 1,50) OR: 0,60 (0,15; 2,37)	0,5108 0,4628	
Anhaltende SRI Responder	ITT-ZVT-1	RR: 0,68 (0,37; 1,25) OR: 0,48 (0,16; 1,43)	0,2845 0,1858	-
	ITT-ZVT-2	RR: 0,88 (0,46; 1,66) OR: 0,74 (0,19; 2,89)	0,7391 0,6613	
Schübe nach SFI				
Schübe nach SFI (Anteil)	ITT-ZVT-1	RR: 0,73 (0,44; 1,21) OR: 0,52 (0,18; 1,52)	0,2889 0,2326	-
	ITT-ZVT-2	RR: 0,73 (0,43; 1,24) OR: 0,45 (0,11; 1,92)	0,3109 0,2804	
Schwere Schübe nach SFI (Anteil)	ITT-ZVT-1	RR: 0,23 (0,07; 0,76) OR: 0,15 (0,03; 0,64)	0,0100 0,0104	erheblich
	ITT-ZVT-2	RR: 0,22 (0,05; 0,95) OR: 0,13 (0,02; 0,83)	0,0386 0,0314	
Zeit bis zum ersten Schub	ITT-ZVT-1	HR: 0,46 (0,22; 0,95)	0,0366	gering
	ITT-ZVT-2	HR: 0,47 (0,19; 1,13)	0,0905	
Zeit bis zum ersten schweren Schub	ITT-ZVT-1	HR: 0,16 (0,04; 0,59)	0,0059	erheblich
	ITT-ZVT-2	HR: 0,16 (0,03; 0,81)	0,0269	
Renale Schübe (Anteil)	ITT-ZVT-1	NB	-	-
	ITT-ZVT-2	NB	-	
Verbesserung der Organbeteiligung				
Mukokutan	ITT-ZVT-1	RR: 0,54 (0,30; 0,99) OR: 0,27 (0,08; 0,89)	0,0432 0,0316	gering
	ITT-ZVT-2	RR: 0,73 (0,40; 1,32) OR: 0,40 (0,08; 1,90)	0,4232 0,2496	
Muskuloskelettal	ITT-ZVT-1	RR: 0,72 (0,45; 1,15) OR: 0,40 (0,10; 1,54)	0,1971 0,1810	-
	ITT_ZVT-2	RR: 0,75 (0,45; 1,24) OR: 0,32 (0,05; 2,22)	0,3572 0,2483	
Immunologisch	ITT-ZVT-1	RR: 0,78 (0,27; 2,29) OR: 0,68 (0,16; 2,84)	0,7363 0,5984	-
	ITT-ZVT-2	NBB		

Prednison Reduktion	ITT-ZVT-1	RR: 0,58 (0,17; 2,00) OR: 0,70 (0,15; 3,36)	0,4886 0,6587	-
	ITT-ZVT-2	RR: 0,26 (0,03; 1,89) OR: 0,29 (0,03; 3,07)	0,2018 0,3030	
ParentGA- Veränderung von Baseline	ITT-ZVT-1	MWD ³ : -1,19 (-2,26; - 0,11) Hedges' g: -0,33 (- 0,86; 0,20)	0,0308	-
	ITT-ZVT-2	MWD ³ : -1,13 (-2,22; - 0,05) Hedges' g: -0,40 (- 1,08; 0,28)	0,0413	
Anhaltende ParentGA Responder	ITT-ZVT-1	RR: 0,61 (0,33; 1,10) OR: 0,19 (0,05; 0,78)	0,1108 0,0208	beträchtlich
	ITT-ZVT-2	RR: 0,58 (0,26; 1,26) OR: 0,19 (0,03; 1,17)	0,1756 0,0731	
PRINTO/ACR – Definition 1*	ITT-ZVT-1	RR: 0,45 (0,24; 0,82) OR: 0,18 (0,06; 0,58)	0,0036 0,0040	beträchtlich
	ITT-ZVT-2	RR: 0,47 (0,22; 0,98) OR: 0,18 (0,04; 0,79)	0,0332 0,0234	
PRINTO/ACR – Definition 2*	ITT-ZVT-1	RR: 0,43 (0,22; 0,84) OR: 0,21 (0,07; 0,66)	0,0074 0,0079	beträchtlich
	ITT-ZVT-2	RR: 0,43 (0,18; 1,04) OR: 0,21 (0,05; 0,92)	0,0409 0,0381	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)				
Veränderung von Baseline	ITT-ZVT-1	MWD ³ 0,83 (-7,01; 8,67)	0,8322	-
	ITT-ZVT-2	MWD ³ -1,70 (-13,77;10,37)	0,7755	
Responder	ITT-ZVT-1	RR: 1,00 (0,63; 1,58) OR: 1,00 (0,32; 3,14)	>0,9999 0,9967	-
	ITT-ZVT-2	RR: 1,04 (0,62; 1,74) OR: 0,86 (0,19; 3,90)	>0,9999 0,8418	
	ITT-ZVT-1	MWD ³ -0,54 (-8,85; 7,77)	0,8967	-

PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala	ITT-ZVT-2	MWD ³ -1,70 (-13,77; 10,37)	0,7755	
Nebenwirkungen				
Unerwünschte Ereignisse	ITT-ZVT-1	RR: 0,86 (0,65; 1,13) OR: 0,49 (0,13; 1,82)	0,3503 0,2843	-
	ITT-ZVT-2	RR: 0,78 (0,54; 1,13) OR: 0,33 (0,06; 1,92)	0,7941 0,2187	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	ITT-ZVT-1	RR: 0,35 (0,12; 1,00) OR: 0,25 (0,07; 0,96)	0,0559 0,0432	gering
	ITT-ZVT-2	RR: 0,11 (0,01; 0,83) OR: 0,07 (0,01; 0,65)	0,0099 0,0194	
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	ITT-ZVT-1	RR: 0,20 (0,02; 1,64) OR: 0,17 (0,02; 1,62)	0,1575 0,1236	-
	ITT-ZVT-2	NBB	-	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse				
Malignität inklusive weißer Hautkrebs	ITT-ZVT-1	NB	-	-
	ITT-ZVT-2	NB	-	
Post-Infusion Systemische Reaktionen	ITT-ZVT-1	RR: 1,17 (0,21; 6,49) OR: 1,19 (0,18; 7,73)	>0,9999 0,8556	-
	ITT-ZVT-2	RR: 2,00 (0,23; 17,34) OR: 2,17 (0,20; 23,25)	0,6350 0,5231	
Infektionen von besonderem Interesse	ITT-ZVT-1	RR: 0,78 (0,12; 5,17) OR: 0,77 (0,10; 5,86)	>0,9999 0,7979	-
	ITT-ZVT-2	RR: 0,33 (0,03; 3,34) OR: 0,30 (0,02; 3,67)	0,5508 0,3462	
Depression/ Suizid/ Selbstverletzung	ITT-ZVT-1	RR: 0,26 (0,03; 2,35) OR: 0,24 (0,02; 2,43)	0,3094 0,2249	-
	ITT-ZVT-2	NBB	-	
¹ Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für Belimumab im Vergleich zur Kontrolle				
² p-Werte <0,05 sind fett dargestellt				
³ LS Mean Difference basierend auf einem ANCOVA Model mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Alter zu Baseline (5-11 vs. 12-17), ParentGA zu Baseline und SELENA SLEDAI Score zu Baseline (<13 vs. ≥13)				
* Die Einzelkomponenten des PRINTO/ACR sind in Kapitel 4.3 dargestellt				
RR=Relatives Risiko; MWD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio				
NBB=nicht berechenbar (weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel)				
NB=nicht berechnet (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel)				

Tabelle 4-2: BEL114055 (PLUTO) – Belimumab vs. Standardtherapie in der ITT-Population

BEL114055 (PLUTO):		
ITT: Belimumab (N=53) vs. Kontrolle (N=40)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert²
Mortalität		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	NB	-
Morbidität		
SRI Responder	RR: 0,80 (0,52; 1,25) OR: 0,65 (0,28; 1,50)	0,4030 0,3075
Einzelkomponenten des SRI		
SELENA SLEDAI Responder	RR: 0,78 (0,50; 1,20) OR: 0,59 (0,25; 1,37)	0,2969 0,2215
PGA Responder	RR: 0,89 (0,69; 1,16) OR: 0,61 (0,23; 1,56)	0,4855 0,3000
BILAG Responder	RR: 0,85 (0,64; 1,13) OR: 0,53 (0,21; 1,34)	0,2683 0,1802
Varianten des SRI		
SRI6 Responder	RR: 0,82 (0,47; 1,43) OR: 0,73 (0,31; 1,73)	0,5206 0,4807
SRI SLEDAI-2K Responder	RR: 0,80 (0,52; 1,25) OR: 0,65 (0,28; 1,50)	0,4030 0,3075
Anhaltende SRI Responder	RR: 0,92 (0,57; 1,50) OR: 0,89 (0,38; 2,08)	0,8329 0,7904
Schübe nach SFI		
Schübe nach SFI (Anteil)	RR: 0,90 (0,65; 1,24) OR: 0,72 (0,30; 1,72)	0,6675 0,4588
Schwere Schübe nach SFI (Anteil)	RR: 0,53 (0,29; 0,98) OR: 0,35 (0,14; 0,89)	0,0458 0,0276
Zeit bis zum ersten Schub	HR: 0,63 (0,37; 1,08)	0,0950
Zeit bis zum ersten schweren Schub	HR: 0,39 (0,18; 0,84)	0,0166
Renale Schübe (Anteil)	NB	-

BEL114055 (PLUTO):		
ITT: Belimumab (N=53) vs. Kontrolle (N=40)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert²
Verbesserung der Organbeteiligung		
Mukokutan	RR: 0,85 (0,59; 1,23) OR: 0,68 (0,28; 1,66)	0,3798 0,3961
Muskuloskelettal	RR: 0,72 (0,49; 1,07) OR: 0,37 (0,13; 1,07)	0,1341 0,0668
Immunologisch	RR: 1,10 (0,43; 2,82) OR: 1,17 (0,35; 3,90)	>0,9999 0,8027
Prednison Reduktion	RR: 1,05 (0,46; 2,41) OR: 1,22 (0,40; 3,73)	>0,9999 0,7250
ParentGA- Veränderung von Baseline	MWD ³ : -0,80 (-1,67; 0,06)	0,0685
Anhaltende ParentGA Responder	RR: 0,61 (0,35; 1,06) OR: 0,28 (0,10; 0,82)	0,0884 0,0198
PRINTO/ACR – Definition 1 *	RR: 0,58 (0,36; 0,93) OR: 0,35 (0,15; 0,83)	0,0212 0,0178
PRINTO/ACR – Definition 2 *	RR: 0,52 (0,30; 0,91) OR: 0,33 (0,13; 0,81)	0,0195 0,0153
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)		
Veränderung von Baseline	MWD ³ : -0,17 (-6,47; 6,14)	0,9583
Responder	RR: 1,02 (0,71; 1,45) OR: 1,13 (0,46; 2,75)	>0,9999 0,7878
PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala	MWD ³ : -0,84 (-8,05; 6,37)	0,8174
Nebenwirkungen		
Unerwünschte Ereignisse	RR: 0,96 (0,79; 1,17) OR: 0,81 (0,28; 2,32)	0,7941 0,6944
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,49 (0,23; 1,01) OR: 0,38 (0,14; 1,00)	0,0552 0,0499
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	RR: 0,45 (0,11; 1,78) OR: 0,42 (0,09; 1,87)	0,2830 0,2554
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		

BEL114055 (PLUTO):		
ITT: Belimumab (N=53) vs. Kontrolle (N=40)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert²
Malignität inklusive weißer Hautkrebs	NBB	-
Post-Infusion Systemische Reaktionen	RR: 1,01 (0,24; 4,25) OR: 1,01 (0,21; 4,78)	>0,9999 0,9932
Infektionen von besonderem Interesse	RR: 1,76 (0,49; 6,39) OR: 1,88 (0,45; 7,77)	0,5066 0,3849
Depression/ Suizid/ Selbstverletzung	RR: 0,19 (0,02; 1,62) OR: 0,17 (0,02; 1,61)	0,1611 0,1235
¹ Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für Belimumab im Vergleich zur Kontrolle ² p-Werte <0,05 sind in fett dargestellt ³ LS Mean Difference basierend auf einem ANCOVA Model mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Alter zu Baseline (5-11 vs. 12-17), ParentGA zu Baseline und SELENA SLEDAI Score zu Baseline (<13 vs. ≥13) * Die Einzelkomponenten des PRINTO/ACR sind in Kapitel 4.3 dargestellt RR=Relatives Risiko; MWD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio NBB=nicht berechenbar (weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel) NB=nicht berechnet (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel)		

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen der ITT-ZVT-1-Population und ITT-ZVT-2-Population und sowie ergänzend die der ITT-Population, zur Gesamteinordnung, grafisch (als Forest-Plots) dargestellt. Zur besseren Übersicht wird bei binären Endpunkten nur das Relative Risiko dargestellt.

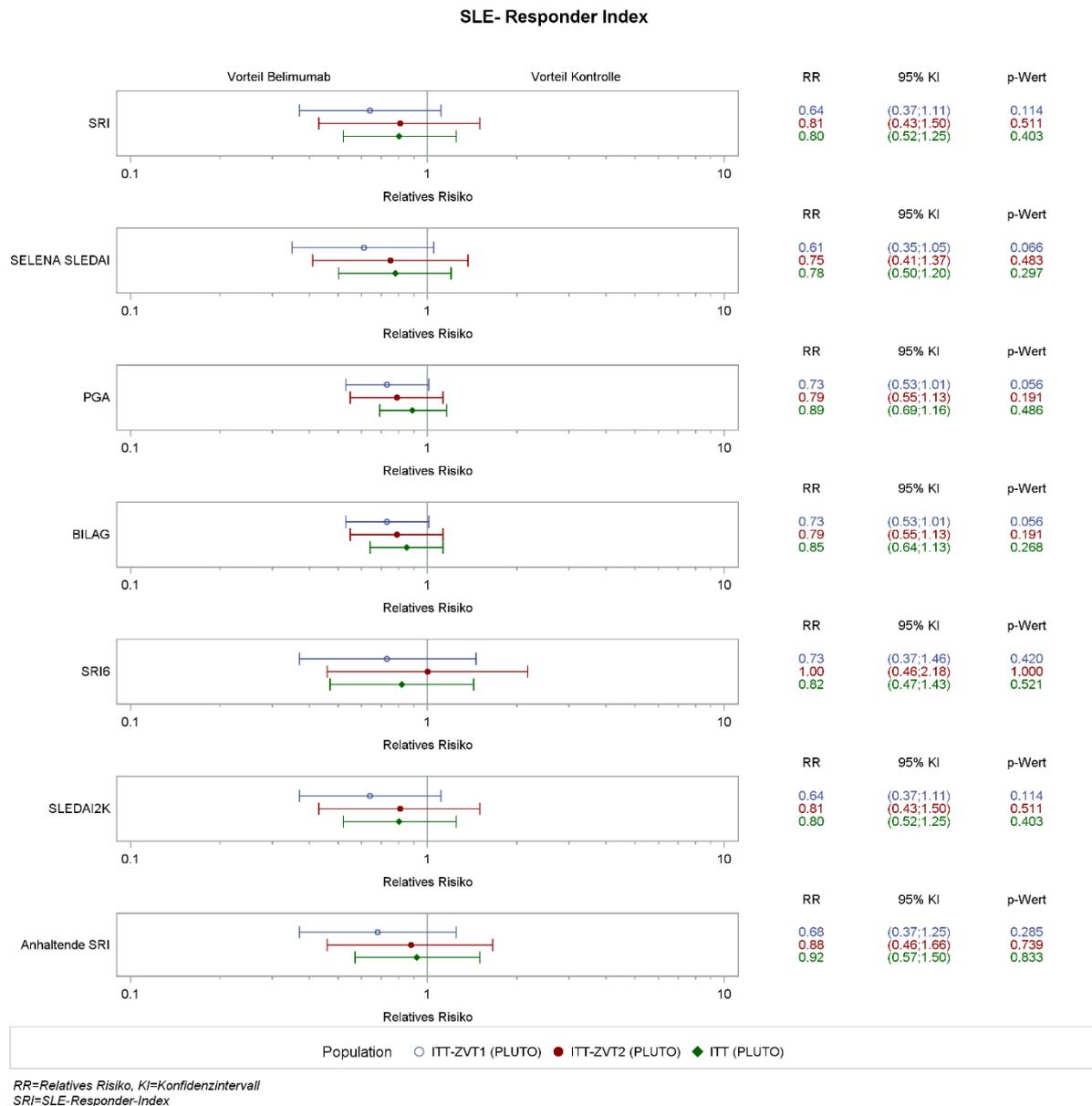


Abbildung 4-1: Ergebnisse SLE-Responder Index der ITT-ZVT-1-Population, ITT-ZVT-2-Population und ITT Population

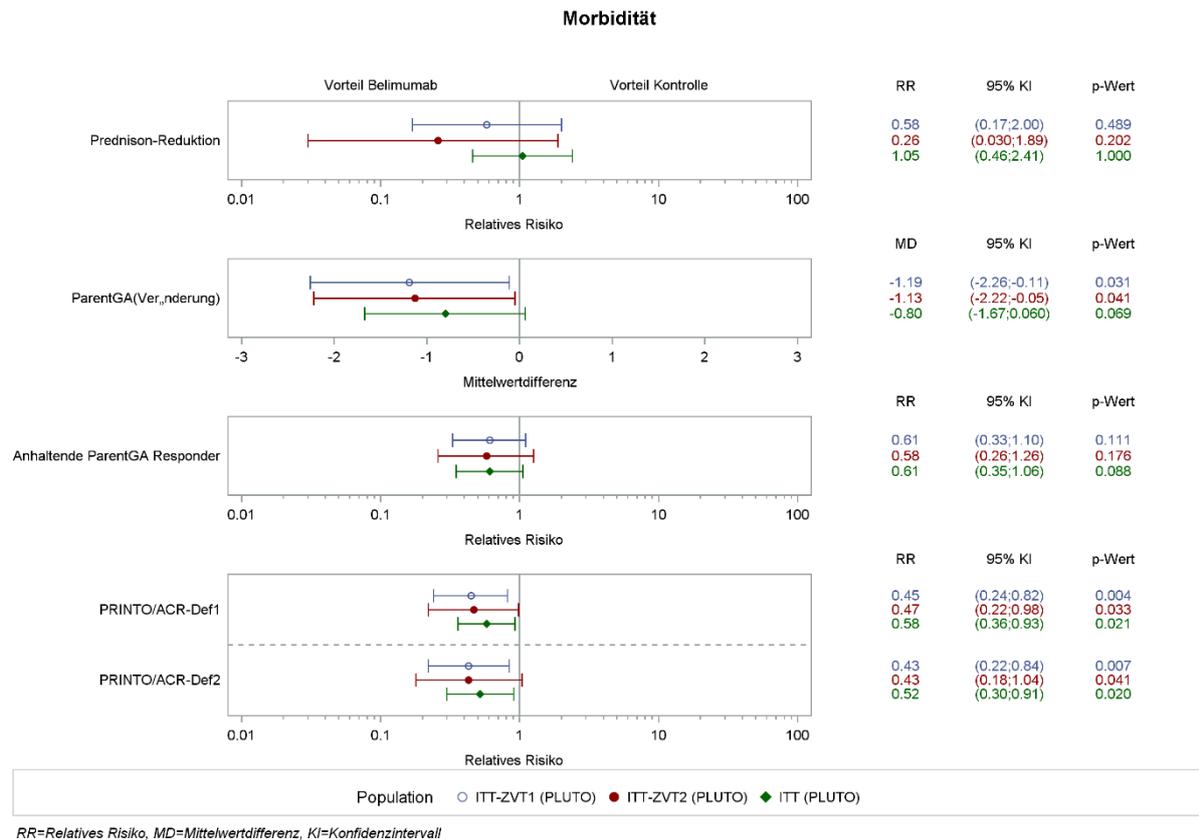


Abbildung 4-2: Ergebnisse Morbidity der ITT-ZVT-1-Population, ITT-ZVT-2-Population und ITT-Population

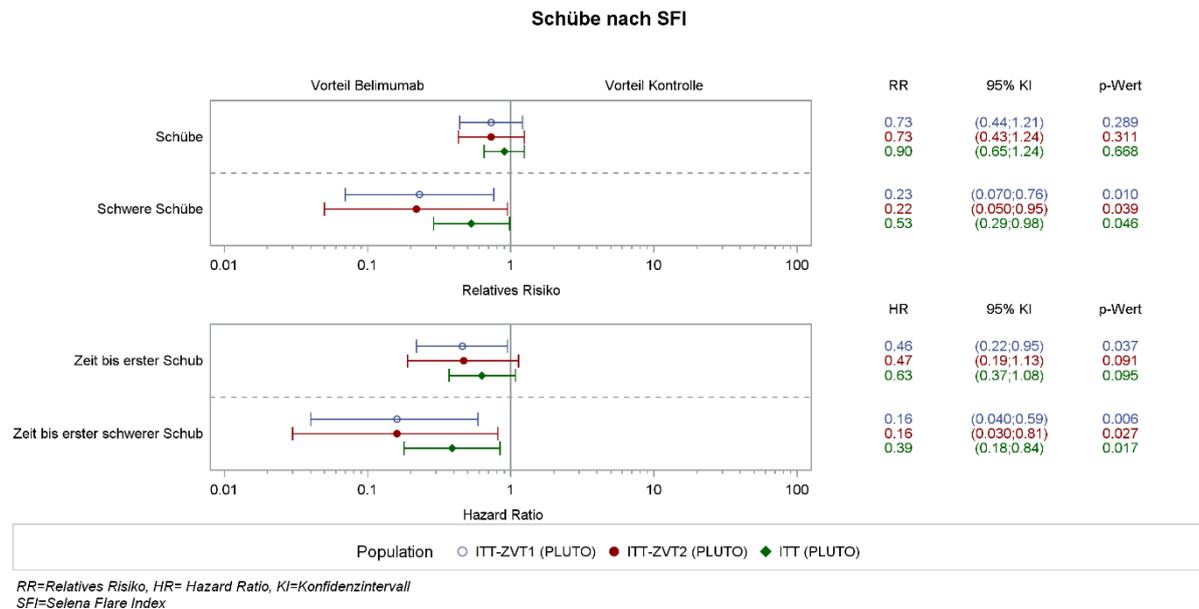


Abbildung 4-3: Ergebnisse Schübe nach SFI der ITT-ZVT-1-Population, ITT-ZVT-2-Population und ITT-Population

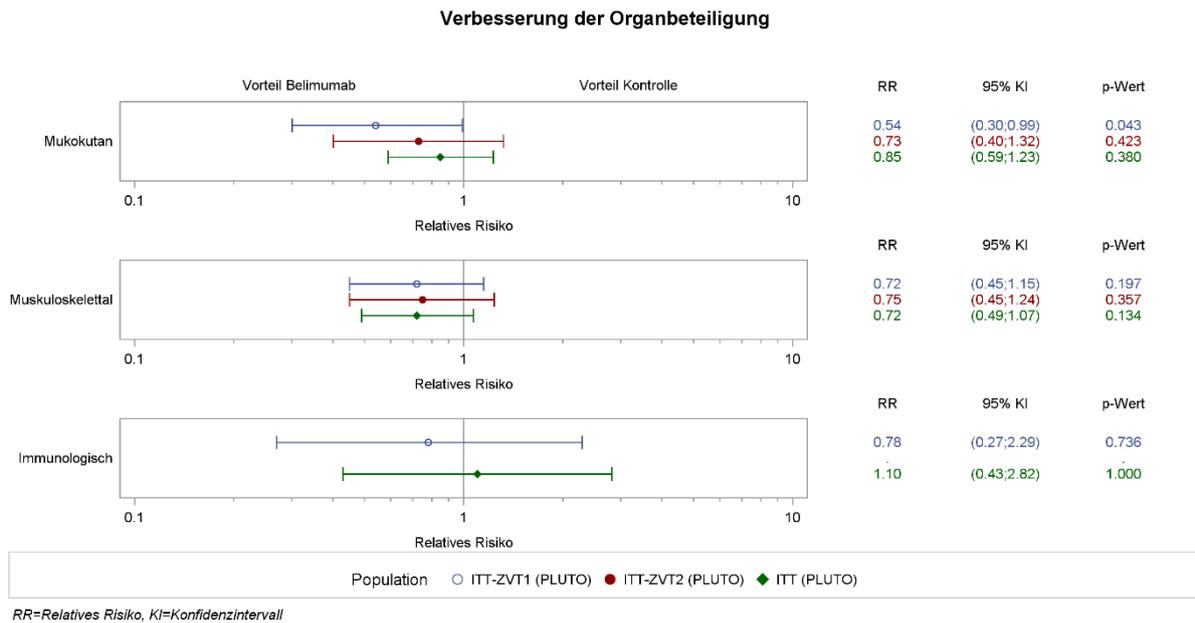


Abbildung 4-4: Ergebnisse Verbesserung der Organbeteiligung der ITT-ZVT-1-Population, ITT-ZVT-2-Population und ITT-Population

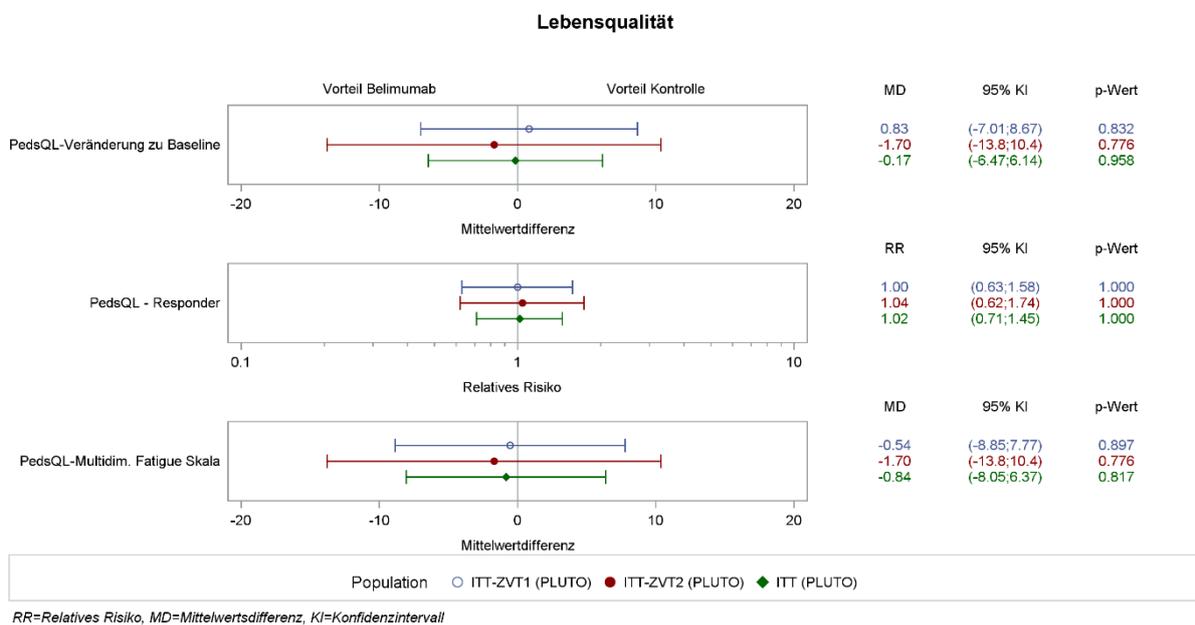


Abbildung 4-5: Ergebnisse Lebensqualität der ITT-ZVT-1-Population, ITT-ZVT-2-Population und ITT-Population

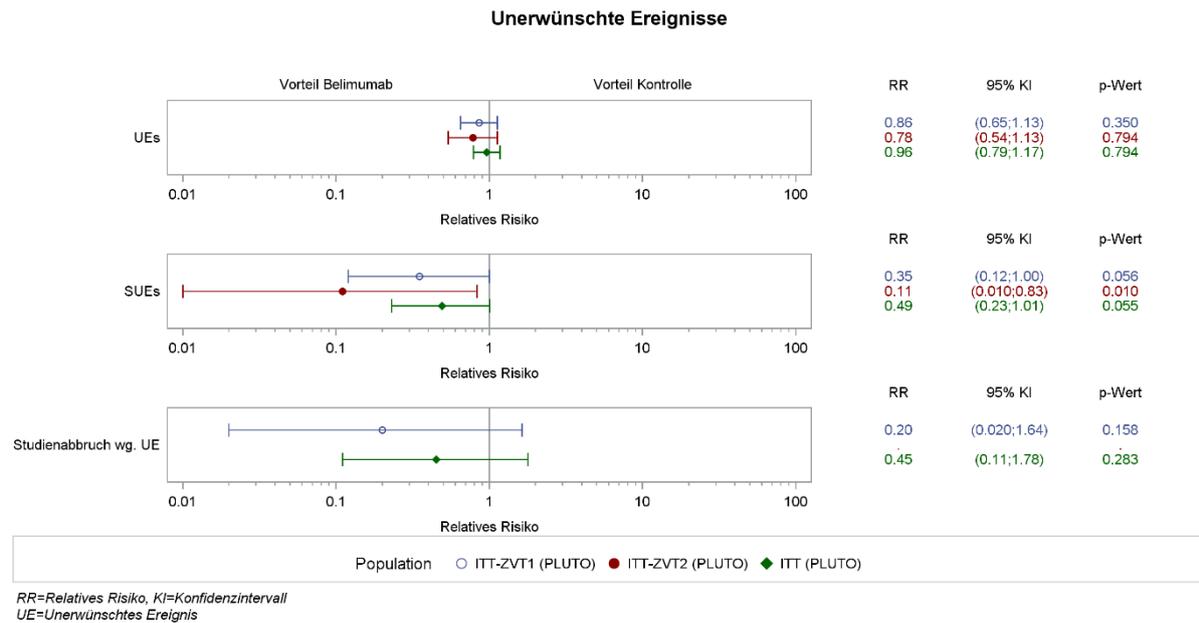


Abbildung 4-6: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse der ITT-ZVT-1-Population, ITT-ZVT-2-Population und ITT-Population

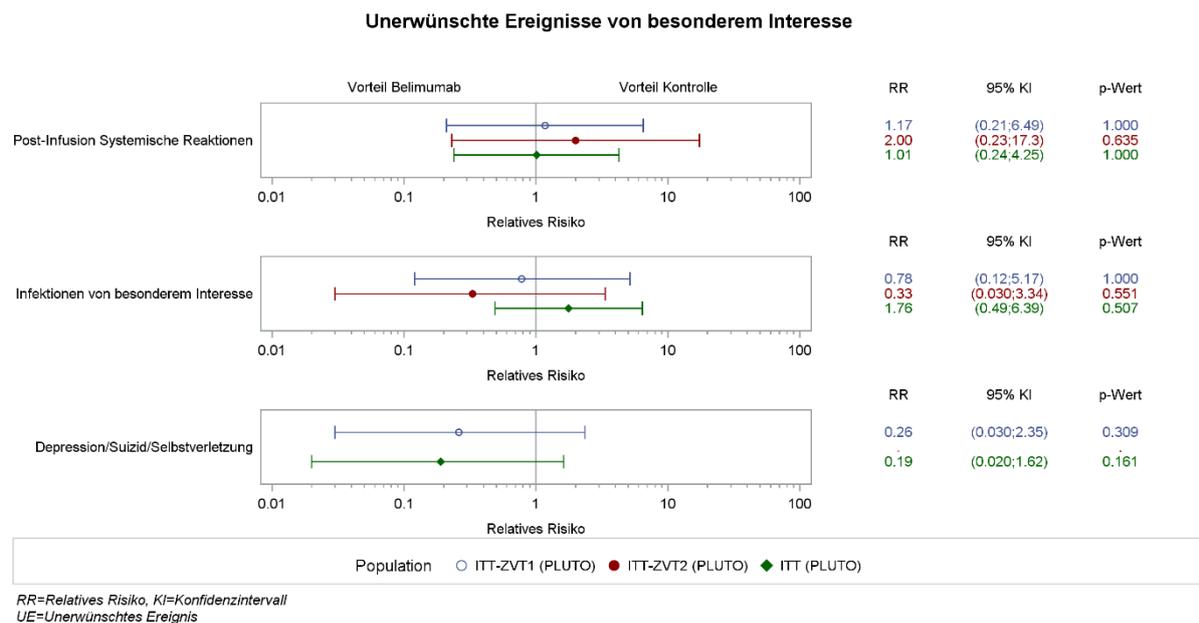


Abbildung 4-7: Ergebnisse unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse der ITT-ZVT-1-Population, ITT-ZVT-2-Population und ITT-Population

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der medizinische Zusatznutzen von Belimumab bei Kindern und Jugendlichen mit aktivem, systemischen Lupus Erythematodes, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, im Vergleich zur ZVT wurde in einer randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie untersucht. In die 52-wöchige Studie BEL114055 (PLUTO) wurden 93 Patienten eingeschlossen (ITT-Population), um zu untersuchen, ob Belimumab einer individuell optimierten SLE-Standardtherapie hinsichtlich des primären Endpunktes „SRI Ansprechen“ überlegen ist.

Zur Bewertung des Zusatznutzens wird die ITT-ZVT-1-Population sowie die ITT-ZVT-2-Population herangezogen, die alle Patienten der ITT-Population der Studie enthalten, deren Therapie während der Studie den Vorgaben der ZVT entsprach. Die ITT-ZVT-1-Population umfasst 57 Patienten, von denen 32 dem Interventionsarm und 25 dem Kontrollarm der Studie angehören. Die ITT-ZVT-2-Population umfasst 35 Patienten, von denen 21 dem Interventionsarm und 14 dem Kontrollarm der Studie angehören. Ergänzend wird die ITT-Population mit 93 Patienten, 53 im Interventionsarm und 40 in der Kontrollgruppe, dargestellt. Die Studie BEL114055 (PLUTO) beinhaltet patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen.

Bei den folgenden patientenrelevanten Endpunkten zeigten sich in mindestens einer der beiden relevanten ZVT-Populationen statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zugunsten von Belimumab im Vergleich zur Standardtherapie:

Morbidität

- Einzelkomponenten des SRI:
 - PGA Responder
 - BILAG Responder
- PRINTO/ACR:
 - Definition 1 & 2
- Anteil schwerer Schübe
- Zeit bis zum ersten Schub
- Zeit bis zum ersten schweren Schub
- Verbesserung der mukokutanen Organbeteiligung
- ParentGA
 - Veränderung von Baseline
 - Anhaltende ParentGA Responder

Nebenwirkungen

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Das beobachtete Nebenwirkungs- und Verträglichkeitsprofil gab keine Hinweise auf ein Schadenspotenzial im Vergleich zur ZVT, war konsistent mit dem in der erwachsenen Population beobachteten und zeigte keine neuen Sicherheitssignale. Vielmehr zeigt sich, dass unter der zusätzlichen Behandlung mit Belimumab der Anteil an Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis deutlich niedriger war als unter alleiniger Standardtherapie, in den beiden ITT-ZVT-Kollektiven sogar signifikant niedriger. Dies erstreckte sich über die meisten Systemorganklassen und diverse Merkmale und schloss auch niedrigere Raten an Infektionen und parasitären Erkrankungen ein. Dies spricht im Gesamtblick dafür, dass dies einerseits auf das häufiger erreichte Therapieziel einer insgesamt beruhigten Erkrankung zurückzuführen ist und andererseits der hochselektive Wirkmechanismus auch das gesamte Sicherheitsprofil positiv beeinflusst.

Die zugrundeliegende Evidenz ist belastbar, da sie auf patientenrelevanten Endpunkten aus einer Studie des höchsten Evidenzgrades und mit niedrigem Verzerrungspotenzial beruht. Der Zusatznutzen von Belimumab im Vergleich zur ZVT besteht in einer relevanten Reduktion der Krankheitsaktivität und in einer reduzierten Last schwerer Nebenwirkungen.

Die Robustheit und Konsistenz der gezeigten Ergebnisse wird durch die Gesamt-Studienergebnisse der PLUTO-Studie bestätigt. Für diese in Tabelle 4-2 und in Abbildungen Abbildung 4-1 bis Abbildung 4-6 dargestellte Gesamtauswertung wurden die Daten aller Patienten der ITT-Population herangezogen. Bei allen o.g. patientenrelevanten Endpunkten, bei denen ein signifikanter Vorteil von Belimumab gezeigt wurde, liegen in der Gesamtpopulation ähnliche Effekte vor.

Für Kinder und Jugendliche mit aktivem, systemischen Lupus Erythematodes, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen ergibt sich somit ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** im Vergleich zur ZVT.

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

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

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.

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist es, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Belimumab für die von der Indikationserweiterung betroffene Patientengruppe (Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 5 bis < 18 Jahren mit aktivem, systemischen Lupus erythematodes (SLE)) bezüglich patientenrelevanter Endpunkte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen und zu bewerten.

Bei dem zu bewertenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Erweiterung des ursprünglichen Anwendungsgebietes bezüglich des Alters der Zielpopulation (Absenkung der Altersgrenze von ≥ 18 Jahren auf ≥ 5 Jahren). Der Zusatznutzen von Belimumab bei erwachsenen Patienten ≥ 18 Jahren wurde bereits im Beschluss des G-BA vom 02.08.2012 (Quelle: ¹G-BA, 2012) festgestellt und ist nicht unmittelbarer Gegenstand dieses Nutzendossiers.

Patientenpopulation

Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 5 bis < 18 Jahren mit aktivem, systemischen Lupus erythematodes (SLE).

Die gesamte für Belimumab in Europa zugelassene Patientenpopulation ist gemäß Fachinformation wie folgt definiert:

„Benlysta ist angezeigt als Zusatztherapie **bei Patienten ab 5 Jahren** 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 (siehe Abschnitt 5.1, ³GSK, 2019).

Intervention:

Medikamentöse Zusatztherapie mit Belimumab i.v. 10 mg/kg Körpergewicht (KG) zur Standardtherapie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 5 bis < 18 Jahren mit aktivem Autoantikörper-positivem SLE mit hoher Krankheitsaktivität.

Vergleichstherapie

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 26. September 2018 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt (²G-BA, 2018):

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Belimumab zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischen Lupus erythematoses (SLE) ist:

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

Endpunkte

Die im Folgenden gelisteten Endpunkte sind aus Sicht von GSK für das vorliegende Anwendungsgebiet als patientenrelevant zu betrachten:

Tabelle 4-3: Patientenrelevante Endpunkte

Endpunkt
Mortalität
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)
Morbidität
SRI Responder
SRI6 Responder
SRI SLEDAI-2K Responder
Anhaltende SRI Responder
SELENA-SLEDAI-Score
BILAG-Index
Arztgesamteinschätzung (Physician's Global Assessment (PGA))

Endpunkt
Schübe nach SFI (SLE Flare Index)
Schübe nach BILAG
Renale Schübe
Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)
Prednison-Reduktion
Parent Global Assessment (ParentGA)
Anhaltender Parent Global Assessment (ParentGA)
PRINTO/ACR Juvenile SLE Responder
Proteinurie
PedsQL-Domäne zur physischen Funktion
Gesundheitszustand EQ-5D VAS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)
PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala
SF-36
Unerwünschte Ereignisse
Unerwünschte Ereignisse
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Studientyp

Randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen.

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. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs

Einschlusskriterien	
E1	<p>Patientenpopulation: Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 5 bis < 18 Jahren mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Arzneimittels, die für dieses Dossier relevant ist.</p> <p>Falls neben der in Einschlusskriterium E1 definierten Population weitere Patienten in der Studienpopulation enthalten sind, für die das Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt ist, wird dies nicht als Ausschlussgrund angesehen.</p>
E2	<p>Intervention: Belimumab i.v. 10 mg/kg. für Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 5 bis < 18 Jahren</p> <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der zugelassenen Darreichungsform des Wirkstoffs, auf welche sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht.</p>
E3	<p>Vergleichstherapie: Eine patientenindividuelle Therapie bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) im Kindes- und Jugendalter</p> <p>Begründung: Entspricht der Standardtherapie im Anwendungsgebiet</p>
E4	<p>Endpunkte: Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen <p>Begründung: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll, nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Am-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 Verfo des G-BA, auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität

Einschlusskriterien	
	<ul style="list-style-type: none"> • Morbidität • Lebensqualität Bezug genommen werden.
E5	<p>Studientyp: Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs).</p> <p>Begründung: Randomisierten kontrollierten Studien und systematischen Übersichten von RCTs wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet (gemäß Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerfO).</p>
E6	<p>Studiendauer: Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen.</p> <p>Begründung: Effekte auf patientenrelevante Endpunkte lassen sich ab einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen verlässlich belegen.</p>

Ausschlusskriterien	
A1	Unvollständige Studieninformation (keine Vollpublikation, kein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht).
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation.
A3	Duplikat.
Außer aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien konnten Studien ausgeschlossen werden, die die Einschlusskriterien E1-E6 nicht erfüllten.	

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 erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ 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. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Substanz Belimumab wurde am 30.09.2019 eine Literaturrecherche in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline und Embase durchgeführt.

Für die Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials wurde die Suchoberfläche Cochrane Library verwendet. Diese Suche nutzt, soweit vorhanden, Schlagwörter in Form von Medical Subject Headings (MeSH) als auch Freitextbegriffe.

Für die Datenbank Medline wurde die Suchoberfläche PubMed verwendet. Diese Suche nutzt soweit vorhanden Schlagwörter in Form von Medical Subject Headings (MeSH) als auch Freitextbegriffe.

Für die Datenbank Embase wurde die Suchoberfläche Elsevier Embase verwendet. Diese Suche nutzt sowohl Emtree Terms (Embase subject headings) als auch Freitextbegriffe.

Die detaillierten Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken sind in Anhang 4-A1 dargestellt.

Im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-A\Anhang-4-A1 sind die RIS-Dateien zur bibliografischen Literaturrecherche abgelegt.

- M4A_Cochrane_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 30.09.2019 in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)
- M4A_Medline_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 30.09.2019 in der Datenbank Medline identifiziert wurden.)
- M4A_Embase_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 30.09.2019 in der Datenbank Embase identifiziert wurden.)

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer

Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Zur Darstellung der aktuellen Studienlage wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff in folgenden Studienregistern durchgeführt.

- clinicaltrials.gov
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (PharmNet.Bund)

Die detaillierten Recherchestrategien sind in Anhang 4-B1 dargestellt.

Die Studienregistersuchen erfolgten am 30.09.2019.

Im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-B\Anhang-4-B1 sind die RIS-Dateien zur Studienregisterrecherche abgelegt.

- M4A_clinicaltrials.gov_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 30.09.2019 in der Datenbank clinicaltrials.gov identifiziert wurden.)
- M4A_EU-CTR_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 30.09.2019 in der Datenbank EU Clinical Trials Register identifiziert wurden.)
- M4A_WHO ICTRP_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 04.12.2017 in der Datenbank WHO ICTRP identifiziert wurden.)
- M4A_PharmNet.Bund_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 30.09.2019 in der Datenbank PharmNet.Bund identifiziert wurden.)

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.

Die über die bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand ihrer Titel und, sofern vorhanden, ihrer Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen.

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-F):

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 der behandelnden Personen
- 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 der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Analyse des Verzerrungspotenzials erfolgt anhand der o.g. Kriterien und Aspekte anhand der Checkliste aus Anhang 4-F.

Das Verzerrungspotenzial wird als relevant angesehen, wenn es nicht mehr gesichert erscheint, dass sich die betreffenden Ergebnisse bei Modifikation des potentiell verzerrenden Aspektes nicht qualitativ verändern könnten.

Studien bzw. Endpunkte mit relevantem Verzerrungspotenzial im Bewertungsergebnis können deshalb nicht die alleinige Grundlage für Belege des Nutzens- bzw. Zusatznutzens sein. Ob das Verzerrungspotenzial relevant ist, wird im Einzelfall pro Endpunkt im jeweiligen Abschnitt des Nutzendossiers und im Anhang 4-F diskutiert, sofern „unklares“ oder „hohes“ Verzerrungspotenzial vorliegt. „Niedriges“ Verzerrungspotenzial wird per se als irrelevantes Verzerrungspotenzial eingestuft.

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 kontrollierten Studie erfolgt analog den Anforderungen des CONSORT-Statements. Alle Items von 2b bis 14b werden, zusammen mit einem Flow-Chart, komplett im Anhang 4-E unten dargestellt.

Die Methodik der Studien wird vorwiegend basierend auf dem Studienprotokoll und dem Studienbericht beschrieben.

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 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 patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als

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.

patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

4.2.5.2.1 Relevante Patientenpopulation

Für diese Nutzenbewertung wird, die durch die Recherche identifizierte Studie BEL114055 (PLUTO), herangezogen. Diese stellt die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens von Belimumab im Vergleich zur ZVT dar.

Bei der Studie BEL114055 (PLUTO) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Parallelgruppen-Studie mit 52-wöchiger Behandlungszeit. In dieser klinischen Phase 2-Studie wurden die Patienten in drei Kohorten zu einem der zwei folgenden Behandlungsarme randomisiert: Belimumab 10 mg/kg i.v. + Standard SLE-Therapie oder Placebo + Standard SLE-Therapie. In den Kohorten 1 (erste 12 Patienten von 12-17 Jahren) und 2 (mindestens 10 Patienten von 5-11 Jahren) wurden Patienten im Verhältnis 5:1 (Belimumab:Placebo) randomisiert und in Kohorte 3 (mindestens 48 Patienten von 5-17 Jahren) im Verhältnis 1:1 (Belimumab:Placebo).

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden zwei Subpopulationen herangezogen, die innerhalb des Dossiers als „ITT-ZVT-1“ und „ITT-ZVT-2“ bezeichnet werden. Diese Subpopulation enthält alle Patienten der ITT-Population, die gemäß der ZVT behandelt wurden. In diesem Dossier werden sowohl die Ergebnisse für die beiden ZVT-Populationen, sowie ergänzend für die gesamte Studienpopulation (ITT-Population), dargestellt.

Eine detaillierte Darstellung der Fallzahlen für die ITT-Population und die ZVT-Populationen (ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2) erfolgt im 4.3.1.2.

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie werden folgende Baseline-Patientencharakteristika im Dossier dargestellt:

- Alter (<12 Jahre; ≥12 Jahre)
- Alter bei Screening (Mittelwert)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Schweregrad SELENA-SLEDAI- Score zu Baseline (<13; ≥13)
- Region (Europa und Nordamerika; Rest der Welt (ROW))
- Ethnie (Kaukasisch; Asiatisch; Schwarz/Afrikanisch-Amerikanisch; Alaska/Amerikanisch Indianisch; Multi-ethnisch)
- BMI (Mittelwert)

- Dauer der Erkrankung in Jahren (Mittelwert)
- Organbeteiligung nach BILAG-Index
- SELENA-SLEDAI-Score (Mittelwert)
- PGA (Mittelwert)
- ParentGA (Mittelwert)
- Anti-dsDNA positiv (≥ 30 IU/ml)
- niedriger C3-Spiegel (< 90 mg/dL)
- niedriger C4-Spiegel (< 10 mg/dL)
- Proteinurie (Mittelwert)

Darüber hinaus enthält der Studienbericht weitere Daten zu Baseline-Charakteristika.

4.2.5.2.3 Endpunkte

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der folgenden Endpunkte dargestellt:

Tabelle 4-5: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte

Endpunkt	Details
Mortalität	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	Häufigkeiten
Morbidität	
SRI Responder	Responderrate
SRI6 Responder	Responderrate
SRI SLEDAI-2K Responder	Responderrate
Anhaltende SRI Responder	Responderrate
Schübe nach SFI (SLE Flare Index)	Häufigkeiten, Zeit bis zum ersten Ereignis, Häufigkeiten im Zeitverlauf
Renale Schübe	Häufigkeiten, Häufigkeiten im Zeitverlauf
Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA SLEDAI)	Häufigkeiten
Prednison-Reduktion $\geq 25\%$	Responderrate
Parent Global Assessment (ParentGA)	Veränderung von Baseline
Anhaltender Parent Global Assessment (ParentGA) Responder	Responderrate

Endpunkt	Details
PRINTO/ACR Juvenile SLE Responder	Responderrate
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)	Veränderung von Baseline, Responderrate
PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala	Veränderung von Baseline
Unerwünschte Ereignisse	
Unerwünschte Ereignisse	Häufigkeiten
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Häufigkeiten
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Häufigkeiten
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Häufigkeiten

Für die patientenrelevanten Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen wurden jeweils alle Ereignisse, die während der Behandlung mit Studienmedikation („treatment-emergent“) aufgetreten sind, berücksichtigt. Die exakte, endpunktspezifische Definition des dafür relevanten Zeitraums findet sich in den jeweiligen Beschreibungen der Operationalisierung für den jeweiligen Endpunkt in Abschnitt 4.3.1.3.1.14.

Mortalität

Informationen zu Todesfällen wurden im Rahmen der (S)UE Dokumentation erhoben. In Übereinstimmung mit dem RAP wurde Folgendes analysiert (⁴GSK, 2018):

- Anzahl an tödlichen schwerwiegenden Ereignissen zwischen dem Tag der ersten Einnahme von Studienmedikation und dem Ende der Follow-Up Phase (8 Wochen). Bei einer Teilnahme an Part B bis zur ersten Einnahme der Studienmedikation für diesen Part und bei Teilnahme an Part C bis zur ersten zugehörigen Visite.

Die Auswertung wurde für die 52-wöchige Studienphase von Part A durchgeführt.

Für diesen Endpunkt wurden innerhalb der Studie keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.1 beschrieben.

SRI

Die Krankheitsaktivität des SLE steht im Kern des Krankheitsprozesses und damit ist ihre Senkung das primäre therapeutische Ziel, über das die nachgeschalteten Ziele, wie beispielsweise die Verhinderung von Krankheitsschüben, ein reduzierter Kortikosteroid-

Bedarf, weniger kumulierende Organschäden und eine besserer gesundheitsbezogene Lebensqualität erreicht werden sollen. Die Krankheitsaktivität des SLE stellt damit auch nach Einschätzung des G-BA einen patientenrelevanten Endpunkt dar (²G-BA, 2018).

Die Reduktion der Krankheitsaktivität war primärer Endpunkt der Studie BEL114055 (PLUTO) und wurde anhand des SLE-Responder-Index „SRI“ in Woche 52 gemessen. Der SRI umfasst die Reduktion der Krankheitsaktivität, die Verschlechterungen von Organsystemen und die Gesamtbeurteilung durch den Arzt in den folgenden Dimensionen:

- klinisch relevante Verbesserung der Krankheitsaktivität (SELENA-SLEDAI-Score)
- keine relevante Verschlechterung eines Organsystems (BILAG)
- keine relevante Verschlechterung in der Arzt-Beurteilung (PGA)

Der PGA Score wird auf einer 10 cm visuellen Analogskala (VAS) erhoben und wird anschließend durch Multiplikation mit 3/10 auf eine Skala von 0 - 3 neu skaliert.

Beim SRI handelt es sich um ein validiertes Messinstrument, welches vom G-BA bei der Bewertung von Belimumab, im Anwendungsgebiet für erwachsene Patienten mit aktivem Autoantikörper-positivem SLE, berücksichtigt wurde (¹G-BA, 2012;⁵Furie, et al., 2009).

Im Dossier werden folgende Operationalisierungen des SRI ausgewertet:

- SRI-Responder (alle 3 folgenden Parameter müssen erfüllt sein)
 - SELENA-SLEDAI-Score (≥ 4 Punkte Reduktion)
 - BILAG (im Vergleich zum Ausgangsstatus keine neue Organbeteiligung, die als BILAG A bewertet wird, und keine 2 neuen Organbeteiligungen, die als BILAG B bewertet werden)
 - PGA (keine Verschlechterung der Gesamtbeurteilung durch den Arzt (Anstieg um $< 0,30$ gegenüber dem Ausgangswert auf einer Skala von 0-3))
- SRI6-Responder (alle 3 folgenden Parameter müssen erfüllt sein)
 - SELENA-SLEDAI-Score (≥ 6 Punkte Reduktion)
 - BILAG (im Vergleich zum Ausgangsstatus keine neue Organbeteiligung, die als BILAG A bewertet wird, und keine 2 neuen Organbeteiligungen, die als BILAG B bewertet werden)
 - PGA (keine Verschlechterung der Gesamtbeurteilung durch den Arzt (Anstieg um $< 0,30$ gegenüber dem Ausgangswert auf einer Skala von 0–3))
- SRI SLEDAI-2K Responder
 - SELENA-SLEDAI-Score (≥ 4 Punkte Reduktion) unter Verwendung der SLEDAI-2K Proteinurie-Bewertung

- BILAG (im Vergleich zum Ausgangsstatus keine neue Organbeteiligung, die als BILAG A bewertet wird, und keine 2 neuen Organbeteiligungen, die als BILAG B bewertet werden)
- PGA (keine Verschlechterung der Gesamtbeurteilung durch den Arzt (Anstieg um $<0,30$ gegenüber dem Ausgangswert auf einer Skala von 0–3))
- Anhaltende SRI-Responder
Patienten die zu allen drei Zeitpunkten, Woche 44, 48 und 52, als SRI-Responder beurteilt wurden

Darüber hinaus werden die drei Einzelkomponenten des SRI analog zu den Kriterien für SRI-Responder separat ausgewertet.

Weiterführende und detaillierte Erläuterungen zum Endpunkt SRI, seiner klinischen Bedeutung, seinen drei Komponenten und zur Operationalisierung, wurden im Studienprotokoll (⁶GSK, 2016) sowie im Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens von Belimumab für erwachsene Patienten im Anwendungsgebiet Systemischen Lupus Erythematoses (SLE) vom 27.01.2012 dargelegt (⁷GSK, 2012).

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.2 - 4.3.1.3.1.4 beschrieben.

Schübe nach SFI (SLE Flare Index)

SLE-bedingte Krankheitsschübe werden nach SFI als „mild oder moderat“ bzw. „schwer“ kategorisiert. Diese Kategorisierung basiert auf 5 Variablen (⁸Buyon, et al., 2005;⁹Petri, 2001;¹⁰Petri, et al., 2005):

- Kürzliche Veränderung im SELENA-SLEDAI
- Veränderung in Anzeichen und Symptomen der Krankheitsaktivität
- Veränderungen der Prednison-Dosis
- Hinzunahme neuer Medikation bzw. Hospitalisierung aufgrund gesteigerter Krankheitsaktivität
- Veränderung im PGA

Die Vermeidung von Schüben nach SFI in der Behandlung des SLE wurde vom G-BA bereits als patientenrelevant gewertet (²G-BA, 2018) und die Vermeidung von schweren Schüben nach SFI wurde bei der Bewertung von Belimumab, im Anwendungsgebiet für erwachsene Patienten mit aktivem Autoantikörper-positivem SLE, berücksichtigt (¹G-BA, 2012).

Die Kategorisierung der Schübe in die unterschiedlichen Schweregrade erfolgt anhand der folgenden Kriterien, von denen jeweils mindestens ein Kriterium erfüllt sein muss um den Schub der entsprechenden Kategorie zuzuordnen:

Tabelle 4-6: Definition von mild/moderaten und schweren Schüben nach SFI

Milde/Moderate Schübe	Schwere Schübe
Veränderung im SELENA-SLEDAI um mehr als 3 Punkte (aber nicht mehr als auf 12 Punkte) oder	Veränderung im SELENA-SLEDAI auf mehr als 12 Punkte* oder
Neu oder verschlechtert: Diskoider, photosensitiver, profunder Lupus oder kutane Vaskulitis oder bullöser Lupus oder nasopharyngeale Ulzera oder Pleuritis oder Perikarditis oder Arthritis oder Fieber (SLE), oder	Neu oder verschlechtert: ZNS-SLE Vaskulitis Nephritis Myositis Thrombopenie <60.000 Hämolytische Anämie mit Hb <70 g/l oder einer Verringerung des Hb um >3 g/l Mit Notwendigkeit zur: Verdoppelung der Prednison-Dosierung oder Erhöhung der Prednison-Dosierung auf >0,5 mg/kg/Tag oder Hospitalisierung oder
Erhöhung der Prednison-Dosierung auf höchstens 0,5 mg/kg/Tag, oder	Erhöhung der Prednison-Dosierung auf mehr als 0,5 mg/kg/Tag, oder
Zusätzlich NSAR oder Hydroxychloroquin wegen der SLE-Aktivität, oder	Neue Gabe von Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat oder Mycophenolat wegen der SLE-Aktivität, oder
Erhöhung des PGA Scores um ≥ 1 , aber auf maximal 2,5	Hospitalisierung wegen SLE-Aktivität, oder
	Erhöhung des PGA Scores auf $\geq 2,5$
* Schwere Schübe, die nur auf Grund einer Veränderung im SELENA-SLEDAI auf mehr als 12 Punkte basieren, werden für die Auswertung nicht als schwere Schübe gewertet	

Adaptiert nach (⁸Buyon, et al., 2005;¹⁰Petri, et al., 2005;¹¹Petri, et al., 1999)

Der verwendete modifizierte SELENA-SLEDAI SLE-Flare-Index (SFI) schließt solche schweren Schübe aus, die nur durch eine Erhöhung des SELENA-SLEDAI auf >12 Punkte gewertet würden (d.h. mindestens eines der anderen SFI-Kriterien für einen schweren Schub muss präsent sein).

Die Auswertung erfolgt für alle Schübe und separat für schwere Schübe.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.5 beschrieben.

Renale Schübe

Ein renaler Schub ist definiert als das Auftreten von mindestens einem der folgenden Kriterien an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten:

- Ein reproduzierbarer Anstieg des 24 Stunden Gesamt-Proteins im Urin auf
 - >1 g wenn Baselinewert <0,2 g
 - >2 g wenn Baselinewert $\geq 0,2$ g und ≤ 1 g, oder
 - Mehr als verdoppelter Baselinewert, wenn dieser >1 g ist
- Eine reproduzierbare Abnahme der GFR >20% begleitet von Proteinurie (>1 g/24h Äquivalent) und/oder Zellzylindern (Erythrozyten oder Leukozyten) (¹²Alarcón-Segovia, et al., 2003)

Diese Definition verwendet Proteinurie mit der Einheit g/24-Stunden. Proteinurie wird unter Verwendung des Protein/Kreatinin-Verhältnisses (P/C-Ratio) im Urin in mg/mg, als direktes Äquivalent für Proteinurie in g/24-Stunden, erhoben.

Reproduzierbar heißt hier, dass das betreffende Kriterium an zwei aufeinanderfolgenden Visiten erfüllt sein muss.

Für diesen Endpunkt wurden innerhalb der Studie keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.6 beschrieben.

Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA SLEDAI)

Eine Beurteilung der Verbesserungen der Organbeteiligung, basierend auf der individuellen Bewertung der Organsysteme mittels des SELENA-SLEDAI, wurde bei den Patienten durchgeführt, die zu Studienbeginn eine Beteiligung in dem entsprechenden Organsystem aufwiesen. Eine Verbesserung („Ansprechen“) war gegeben, wenn zum Beobachtungszeitpunkt eine Abnahme des SELENA SLEDAI Scores desselben, von der Krankheit betroffenen Organsystems, vorlag.

Es wurden 8 Organsysteme erfasst und bewertet: mukokutan, muskuloskelettal, immunologisch, renal, serös (Pleuritis, Perikarditis), hämatologisch, ZNS, vaskulär. Für die Bewertung einer Verbesserung werden die Punkte der beteiligten Organsysteme separat betrachtet. Bis auf das vaskuläre System hat jedes der Organsysteme mehrere Items, die sich addieren. Die für jedes der Merkmale in den einzelnen Organsystemen vergebenen Punkte, falls eine Organbeteiligung vorliegt, sind wie folgt gestaffelt:

- je 8 Punkte für Merkmale des ZNS und vaskulären Systems
- je 4 Punkte für Merkmale des renalen und muskuloskelettalen Systems
- je 2 Punkte für Merkmale der Haut, Schleimhäute, serösen Häute und immunologische Elemente
- je 1 Punkt für hämatologische Merkmale (inklusive des konstitutionellen Organsystems, s.u.)

Der SELENA-SLEDAI, der hier benutzt wurde, ist eine leicht modifizierte Version des SLEDAI (⁸Buyon, et al., 2005; ¹⁰Petri, et al., 2005), bei der der zerebrovaskuläre Insult nicht unter dem Organsystem ZNS, sondern unter dem vaskulären System geführt wird, sowie das konstitutionelle Organsystem gelöscht und seine einzige Komponente, Fieber, unter Hämatologie eingeordnet wurde. In Abschnitt 17.4 des Analyseplans der Studie ist die Aufteilung nach Organsystemen mit der Beschreibung der Art der Organbeteiligung, sowie der Bewertungspunkte detailliert dargestellt (⁴GSK, 2018).

Für diesen Endpunkt wurden innerhalb der Studie keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.7 beschrieben.

Prednison-Reduktion

Ein zentrales Problem bei der Behandlung des SLE stellt die Akkumulation von Organschäden durch die persistierende oder rezidivierende Krankheitsaktivität dar. Ein Review zeigte, dass in allen untersuchten longitudinalen Kohorten die Organschäden über die Zeit zunahmen (¹³Sutton, et al., 2013). Dabei spielt die Gabe von Kortikosteroiden eine entscheidende Rolle, denn nach über 10 Jahren mit SLE sind mindestens 80% der Organschäden möglicherweise oder definitiv mit der Glukokortikoid-Therapie assoziiert. Schon nach einem Jahr sind nur 42% der entstandenen Schäden sicher SLE-assoziiert, während bei 58% eine Verbindung zur Kortikosteroid-Gabe zumindest möglich ist (¹⁴Gladman, et al., 2003).

Die Reduktion und, wo immer möglich, das Absetzen von Kortikosteroiden ist daher ein zentrales und patientenrelevantes Behandlungsziel (¹⁵Van Vollenhoven, et al., 2014; ¹⁶Fanouriakis, et al., 2019).

Für die Berechnung der Prednison-Reduktion wird die Dosierung aller Kortikosteroide, die i.v., intramuskulär, subkutan, intradermal und oral verabreicht werden, in eine Prednison Äquivalenzdosis umgewandelt (mg/Tag). Deshalb beziehen sich alle Analysen auf die

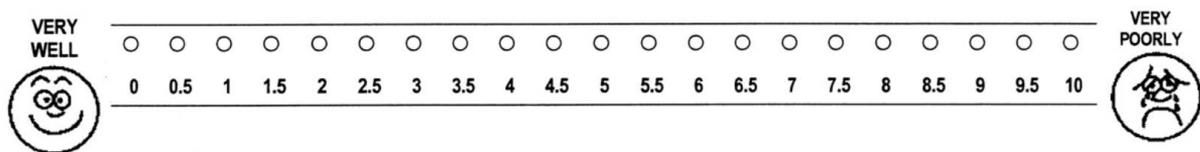
durchschnittliche tägliche Prednison-Äquivalenzdosis anstatt auf die durchschnittliche tägliche Steroiddosis.

Responder für die Analyse Prednison-Reduktion sind Patienten, die eine Reduktion der durchschnittlichen täglichen Prednison-Äquivalenzdosis von $\geq 25\%$ im Vergleich zu Baseline erreichen.

Für diesen Endpunkt wurden innerhalb der Studie keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.8 beschrieben.

Parent Global Assessment (ParentGA)

Mit dem Parent Global Assessment (ParentGA) wird das aktuelle allgemeine Wohlbefinden der Patienten, unter Berücksichtigung aller Aspekte der Krankheit, durch die Eltern beurteilt (¹⁷Ardalan, et al., 2016). Diese geben ihre Bewertung über das momentane Wohlbefinden ihres Kindes auf einer visuellen Analog-Skala (VAS) ab, die mit 21 Bewertungsstufen von 0 „very well“ bis 10 „very poorly“ reicht:



Für das ParentGA wird sowohl die Veränderung von Baseline, als auch der Anteil der Patienten mit einem anhaltenden Ansprechen im ParentGA, definiert als Verbesserung $>0,7$ in Woche 44, 48 und 52 im Vergleich zur Baseline, ausgewertet.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.9 und 4.3.1.3.1.10 beschrieben.

PRINTO/ACR Juvenile SLE

Der Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO)/ACR Juvenile SLE Response Evaluation ist ein zusammengesetzter Score, der zur Erfassung der Krankheitsaktivität in der Indikation des juvenilen SLE entwickelt wurde (¹⁸Ruperto, et al., 2005). Ziel des PRINTO/ACR Juvenile SLE ist es, einheitliche Kriterien zum Vergleich der Krankheitsaktivität und zur Beurteilung von Therapieerfolgen zu definieren. In Anlehnung an die ACR-Kriterien wurde ein Kernsatz an Variablen für die Untersuchung von Kindern mit SLE entwickelt. Er umfasst Messinstrumente zur Erhebung der Krankheitsaktivität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der generellen Gesundheit.

Der PRINTO/ACR Juvenile SLE ist ein mehrfach validierter und seitens EMA und FDA akzeptierter Endpunkt zur Messung des Therapieansprechens bzw. der Krankheitsverbesserung

bei Jugendlichen mit SLE (¹⁹Ruperto, et al., 2006). Die Ergebnisse der Validierungsstudie zeigten eine gute Reliabilität und Validität für die Domänen des Scores. Zudem konnten die Ergebnisse der Validierungsstudie eine gute Konstruktvalidität sowie interne Konsistenz zeigen.

Folgende fünf Kriterien wurden in der Studie zur Bestimmung des PRINTO/ACR Juvenile SLE eingesetzt:

- Globales Arzturteil zur Krankheitsaktivität des Patienten (PGA)
- Globale Krankheitsaktivität des juvenilen SLE mittels des SELENA-SLEDAI
- Nierenbeteiligung, 24-Stunden-Proteinurie
- Allgemeines Wohlbefinden des Patienten durch Elterneinschätzung (ParentGA)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, PedsQL-Domäne zur physischen Funktion

Die durchgeführten Auswertungen beziehen sich auf den Anteil der Patienten, die eine Verbesserung des PRINTO/ACR Juvenile SLE zeigten. Es wurden zwei verschiedene Kriterien für eine Verbesserung untersucht:

- Mindestens 50% Verbesserung in 2 der 5 obenstehenden Endpunkte und keine Verschlechterung in mehr als einem der übrigen um mehr als 30%
- Mindestens 30% Verbesserung in 3 der 5 obenstehenden Endpunkte und keine Verschlechterung in mehr als einem der übrigen um mehr als 30%.

Bei dieser Auswertung wurde für jeden der 5 Endpunkte jeweils die prozentuale Veränderung im Vergleich zu Baseline betrachtet.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.11 beschrieben.

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Um die Lebensqualität in der pädiatrischen SLE-Population während des vergangenen Monats zu bewerten, wird der PedsQL Generic Core verwendet. Der PedsQL ist eine generische Lebensqualitätsskala, die für die pädiatrische Bevölkerung validiert wurde und aus 23 Elementen besteht, die 4 Gesundheitsbereiche umfassen: Körperliche Funktionen (8 Elemente), Emotionale Funktionen (5 Elemente), Soziale Funktionen (5 Elemente) und Schulfunktionen (5 Elemente) (²⁰Varni, et al., 2002). Der PedsQL ist sowohl in der gesunden Population, als auch bei Patienten mit akuten oder chronischen Erkrankungen anwendbar. Für verschiedene Altersstufen stehen Fragebogenversionen zur Selbsteinschätzung und bzw. Proxy-Versionen für die Eltern zur Verfügung. Aus den Rohwerten der 23 Items kann ein Gesamtergebnis und

einzelne Domain-Scores berechnet werden. Die Gesamt- und Domänenwerte werden jeweils auf 0 bis 100 Punkte übersetzt, wobei höhere Werte auf eine höhere Lebensqualität hindeuten.

Patienten ≥ 8 Jahre vervollständigen den PedsQL selbstständig. Bei Patienten im Alter von 5-7 Jahren vervollständigt ein Erziehungsberechtigter die Elternberichtsversion des PedsQL im Namen des Kindes. Der PedsQL wurde im Rahmen der Studie nur an jene Personen verteilt, für die eine validierte Übersetzung in ihrer Sprache existiert.

In seiner Niederschrift zu dem Beratungsgespräch vom 26. September 2018 (²G-BA, 2018) hat der G-BA ausgeführt, dass der Einsatz des PedsQL im vorliegenden Anwendungsgebiet angemessen erscheint, da der PedsQL in zahlreichen Validierungsstudien untersucht und dabei die psychometrischen Eigenschaften (Reliabilität, Validität, Responsiveness) in verschiedenen Populationen (gesunde und chronisch kranke Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene) umfassend dargelegt wurden. Jedoch fehlen Informationen zur klinischen Relevanz von Veränderungen.

Im Rahmen des Dossiers werden sowohl die Veränderung des PedsQL, als auch PedsQL Responder, für die ein MCID für die Veränderung von Baseline zu Woche 52 von 4,4 (Selbstreport) bzw. 4,5 (Elternreport) verwendet wurde, untersucht.

In Abschnitt 17.10 des Analyseplans der Studie ist der Fragebogen in englischer Sprache dargestellt (⁴GSK, 2018).

Für diesen Endpunkt wurden innerhalb der Studie keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.12 beschrieben.

PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala

Krankheitsbedingte Ermüdungserscheinungen (Fatigue) werden vom G-BA als relevantes Symptom des SLE angesehen (²G-BA, 2018). Die aus 18 Items bestehende PedsQL Multidimensional Fatigue Skala umfasst die Generelle Fatigue Skala (6 Punkte), Schlaf/Ruhe Fatigue Skala (6 Elemente) und Kognitive Fatigue Skala (6 Elemente) (²¹Varni, et al., 2004). Sie wurde konzipiert zur Messung der Müdigkeit und deren Auswirkungen auf den Alltag von pädiatrischen Patienten und fragt dies für den Zeitraum des vergangenen Monats ab. Die PedsQL Multidimensional Fatigue Skala zeigte nicht nur eine hohe interne Konsistenz, sondern weist auch eine starke Korrelation mit der Schwere der Krankheit auf (²¹Varni, et al., 2004).

Patienten ≥ 8 Jahre vervollständigen die Fragen zur PedsQL-Fatigue Skala selbstständig. Bei Patienten im Alter von 5 bis 7 Jahren vervollständigt ein Erziehungsberechtigter die Elternberichtsversion der PedsQL Fatigue im Namen des Kindes. Die PedsQL-Fatigue Skala wurde im Rahmen der Studie an jene Personen verteilt, für die eine validierte Übersetzung in ihrer Sprache vorlag. In Abschnitt 17.11 des Analyseplans der Studie ist der Fragebogen in englischer Sprache dargestellt (⁴GSK, 2018).

Im Rahmen des Dossiers wird die absolute Veränderung in der PedsQL-Fatigue Skala untersucht.

Für diesen Endpunkt wurden innerhalb der Studie keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung des Endpunktes, sind in Kapitel 4.3.1.3.1.13 beschrieben.

Unerwünschte Ereignisse

Das Auftreten von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist somit auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert. Dabei gibt es für die unerwünschten Ereignisse, basierend auf der Schwere, den Ursachen, sowie den Folgen der Ereignisse, eine Vielzahl an Kategorisierungen. Die folgenden Kategorien unerwünschter Ereignisse, die während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten sind, werden im Rahmen des Dossiers dargestellt:

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Ergänzend wurden Übersichten für alle Kategorien der unerwünschten Ereignisse, geordnet nach MedDRA System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT), erstellt (²²GSK, 2019, Tabell 303.13 - 303.18).

Für diese Endpunkte wurden innerhalb der Studie keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung der unerwünschten Ereignisse, sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.14 beschrieben.

4.2.5.2.4 Statistische Methodik

Für die Darstellung der Ergebnisse der untersuchten Endpunkte wurden die Effektschätzer jeweils so berechnet, dass ein Wert <1 einen Behandlungsunterschied zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels Belimumab bedeutet.

Die für die einzelnen Endpunkte verwendete statistische Methodik wird in der jeweiligen Ergebnistabelle detailliert beschrieben.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. 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 Effekten⁴ 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 sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos 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 verwendet⁵ 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 Heterogenität⁶ 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 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.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ 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.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung nur eine direkt vergleichende Studie identifiziert werden konnte, entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. 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.

Im Analyseplan der Studie BEL114055 (PLUTO) (⁴GSK, 2018) wurden folgende Sensitivitätsanalysen basierend auf der ITT-Studienpopulation geplant und für den Studienbericht (²³GSK, 2018) durchgeführt:

Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt „SRI Responder“:

- Auswertung mit einem logistischen Regressionsmodell ohne Adjustierung durch Kovariablen.
- LOCF Analyse mit einem logistischen Regressionsmodell analog zur primären Auswertung. Alle Patienten, die eine gemäß Protokoll verbotene Medikation erhielten, oder die eine erlaubte Medikation erhielten, die zu einem Therapieversagen vor Woche 52 führte, wurden für diese Auswertung als Non-Responder gewertet. Für alle anderen Patienten, die nicht aus anderen Gründen als Non-Responder klassifiziert wurden, die die Studie vor Woche 52 abgebrochen haben oder die Visite an Woche 52 nicht durchgeführt haben, wird im Fall von fehlenden Daten das LOCF Prinzip angewendet und die letzten verfügbaren Daten in die Auswertung einbezogen.
- Auswertung mit einem logistischen Regressionsmodell analog zur primären Auswertung basierend auf der „Completer“ Population. Diese Population schließt nur Patienten ein, die für 52 Wochen, die gesamte Studiendauer von Part A, in der Studie verblieben sind.
- Auswertung mit einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen Behandlung, Alter zu Baseline (5-11 Jahre vs. 12-17 Jahre) und der Kovariable SELENA SLEDAI score zu Baseline (≤ 7 vs. ≥ 8), anstatt der Kovariablen SELENA SLEDAI score zu Baseline (< 13 vs. ≥ 13) wie bei der primären Auswertung.

- Auswertung mit einem logistischen Regressionsmodell analog zur primären Auswertung, bei der nur Patienten die die Studie vor dem regulären Ende nach 365 Tagen (52 Wochen) abgebrochen haben und die keine Visite innerhalb von ± 28 Tagen von Tag 365 hatten, zusätzlich als Non-Responder klassifiziert wurden, nicht jedoch Therapieversager, nach der entsprechenden Definition im Studienprotokoll.

Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen, die auf Basis der ITT-Population im Rahmen der Studiauswertung durchgeführt wurden, sind im Studienbericht ausführlich dargestellt (²³GSK, 2018).

Weitere Sensitivitätsanalysen waren vorgesehen für:

- die Per Protokoll (PP) Population, falls mehr als 15% der Patienten eine Protokollverletzung mit einem möglichen Effekt auf den primären Endpunkt aufweisen.
- die „As-Treated“ Population, falls mehr als 15% der Patienten im Verlauf der Studie nicht immer die korrekte Studienmedikation erhalten haben.

Da der Anteil der Patienten, die diese Bedingungen jeweils erfüllten deutlich unterhalb der vordefinierten Schwelle lag, wurden diese jedoch nicht durchgeführt.

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-Regressionsen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen 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.

Im Protokoll und im Analyseplan der Studie BEL114055 (PLUTO) (⁴GSK, 2018; ⁶GSK, 2016) wurden für den primären Endpunkt, SRI (SLE Responder Index) zur Woche 52, Subgruppenauswertungen mit folgenden Subgruppen für die ITT-Population geplant:

- Alter (5-11; 12-17 Jahre)
- SELENA SLEDAI score zu Baseline:
 - (<13; ≥13)
 - (≤9; ≥10)
 - (≤7; ≥8)
- Krankheitslast (niedriger C3-Spiegel (<90 mg/dL) und/oder niedriger C4-Spiegel (<10 mg/dL), und Anti-dsDNA positiv (≥30 IU/ml))

Diese Subgruppenanalysen wurden für den Studienbericht, ausschließlich für die ITT-Population, deskriptiv ausgewertet, es wurden keine p-Werte für den Behandlungsunterschied oder für die Interaktionsterme berechnet und im Studienbericht dargestellt (²³GSK, 2018). Die Subgruppenauswertungen für Alter und SELENA SLEDAI (<13; ≥13) wurden entsprechend den Anforderungen für das Dossier, wie unten detailliert beschrieben, für die ITT- und soweit möglich für die beiden ZVT-Populationen wiederholt.

Weiter wurden für die ITT-Population deskriptive Auswertungen für folgende Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen erstellt:

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Gruppiert nach Alter (5-11; 12-17 Jahre) und Alter in Kombination mit Kohorte (5-11 Jahre und Kohorte 2; 12-17 Jahre und Kohorte 1+3; 12-17 Jahre und Kohorte 3).

Diese Subgruppenanalysen wurden für den Studienbericht, ausschließlich für die ITT-Population, deskriptiv ausgewertet, es wurden keine p-Werte für den Behandlungsunterschied oder für die Interaktionsterme berechnet und im Studienbericht dargestellt (²³GSK, 2018). Die Subgruppenauswertungen für Alter (5-11; 12-17 Jahre) wurden den Anforderungen für das Dossier entsprechend, wie unten detailliert beschrieben, für die ITT- und soweit möglich für die beiden ZVT-Populationen (ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2) wiederholt.

Für das Dossier wurden für die dargestellten Populationen (ITT, ITT-ZVT-1, ITT-ZVT-2) folgende spezifischen Subgruppenauswertungen durchgeführt:

für die Endpunkte:

- Mortalität (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich))
- SRI Responder (mit Einzelkomponenten: SELENA SLEDAI, PGA und BILAG)
- SRI6 Responder
- SRI SLEDAI-2K Responder
- Anhaltende SRI Responder
- Schübe nach SFI (SLE Flare Index)
- Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA SLEDAI)
- Prednison Reduktion $\geq 25\%$
- Parent Global Assessment (ParentGA)
- Anhaltende Parent Global Assessment (ParentGA) Responder
- PRINTO/ACR Juvenile SLE Responder
- Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)
- PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala
- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

wurden die Subgruppen:

- Alter (<12; ≥ 12)
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)

- Region (Europa & Nord Amerika: Kanada, Spanien, Polen, Vereinigtes Königreich und USA; Rest der Welt: Argentinien, Japan, Mexico, Peru und Russland)
- SELENA SLEDAI score zu Baseline (<13; ≥13)

untersucht.

Die Subgruppenanalysen wurden analog zu den a-priori-geplanten Hauptauswertungen für den jeweiligen Endpunkt durchgeführt. Wurde dabei ein statistisches Modell mit Kovariablen verwendet, dann wurde das gleiche Modell mit den gleichen Kovariablen auch für die Subgruppenanalysen angewandt. In einzelnen Fällen wurden Kovariablen aus dem Modell ausgeschlossen um valide Schätzungen zu sicherzustellen. Kovariablen, die der untersuchten Subgruppe entsprachen (z.B. Alter oder SELENA SLEDAI score zu Baseline) wurden bei der Berechnung für die jeweilige Subgruppe stets aus dem Modell ausgeschlossen. Da diese Kovariablen bei der Auswertung der entsprechenden Subgruppe nur eine Ausprägung aufweisen, hätte ihre Verwendung keine Auswirkungen auf die berechneten Ergebnisse.

Für den Interaktionstest auf eine mögliche Effektmodifikation wurde der p-Wert des Interaktionsterms der Behandlungsgruppe mit der untersuchten Subgruppe im verwendeten statistischen Modell herangezogen und für jede Subgruppe separat berechnet. Dafür wurden jeweils dieser Interaktionsterm sowie die Subgruppenvariable als Kovariablen zusätzlich in das statistische Modell aufgenommen. Bei Endpunkten die ohne Verwendung eines statistischen Modells ausgewertet wurden (z.B. alle Arten von unerwünschten Ereignissen) wurde der p-Wert für den Interaktionsterm mit Hilfe eines einfachen logistischen Regressionsmodells mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, untersuchte Subgruppe und Interaktionsterm der Behandlungsgruppe mit der untersuchten Subgruppe berechnet. Weitere Details zu den verwendeten statistischen Modellen und Kovariablen sind in den jeweiligen Ergebnistabellen der Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.3.1.3.2 beschrieben.

Bei der Betrachtung der Subgruppenergebnisse sind darüber hinaus jedoch stets die Limitationen, wie auch im IQWiG Methodenpapier ausgeführt (²⁴IQWiG, 2017), bedingt durch große Anzahl der durchgeführten Subgruppenauswertungen (multiples Testen), sowie die generell geringe Power und die, auf Grund nicht entsprechend stratifizierter Randomisierung, eingeschränkte Vergleichbarkeit der untersuchten Patientengruppen zu beachten.

Im Einklang mit der im IQWiG Methodenpapier angeführten Mindestanzahl von 10 Personen in jeder Subgruppe beziehungsweise mindestens 10 Ereignissen bei binären Ereignissen in einer Subgruppe als eine ausreichende Basis für die Durchführung von Interaktionstests wurde auf die entsprechenden Subgruppenauswertungen verzichtet, die diese Bedingungen nicht erfüllen.

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 möglich⁷. 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“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, 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 ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue 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.*

⁷ 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.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² 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.

- *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.*

Da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung nur eine direkt vergleichende Studie identifiziert werden konnte, entfällt die Durchführung eines indirekten Vergleiches.

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

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, 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“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor 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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
BEL114055 (PLUTO)	ja	ja	Part A - abgeschlossen; Part B/C - laufend	52 Wochen (Part A)	- Belimumab i.v. 10 mg/kg KG - Placebo
BEL110751/HGS-1006-C1056 (BLISS-76)	ja	ja	abgeschlossen	76 Wochen	- Belimumab i.v. 1 mg/kg KG - Belimumab i.v. 10 mg/kg KG - Placebo
BEL110752/HGS1006-C1057 (BLISS-52)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	- Belimumab i.v. 1 mg/kg KG - Belimumab i.v. 10 mg/kg KG - Placebo
LBSL02	ja	nein	abgeschlossen	76 Wochen (52 Wochen Placebo-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 - Placebo

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 soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus wurde zum 30. September 2019 abgebildet.

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
BEL110751/HGS-1006-C1056 (BLISS-76)	E1
BEL110752/HGS1006-C1057 (BLISS-52)	E1
LBSL02	E1

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. 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 Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

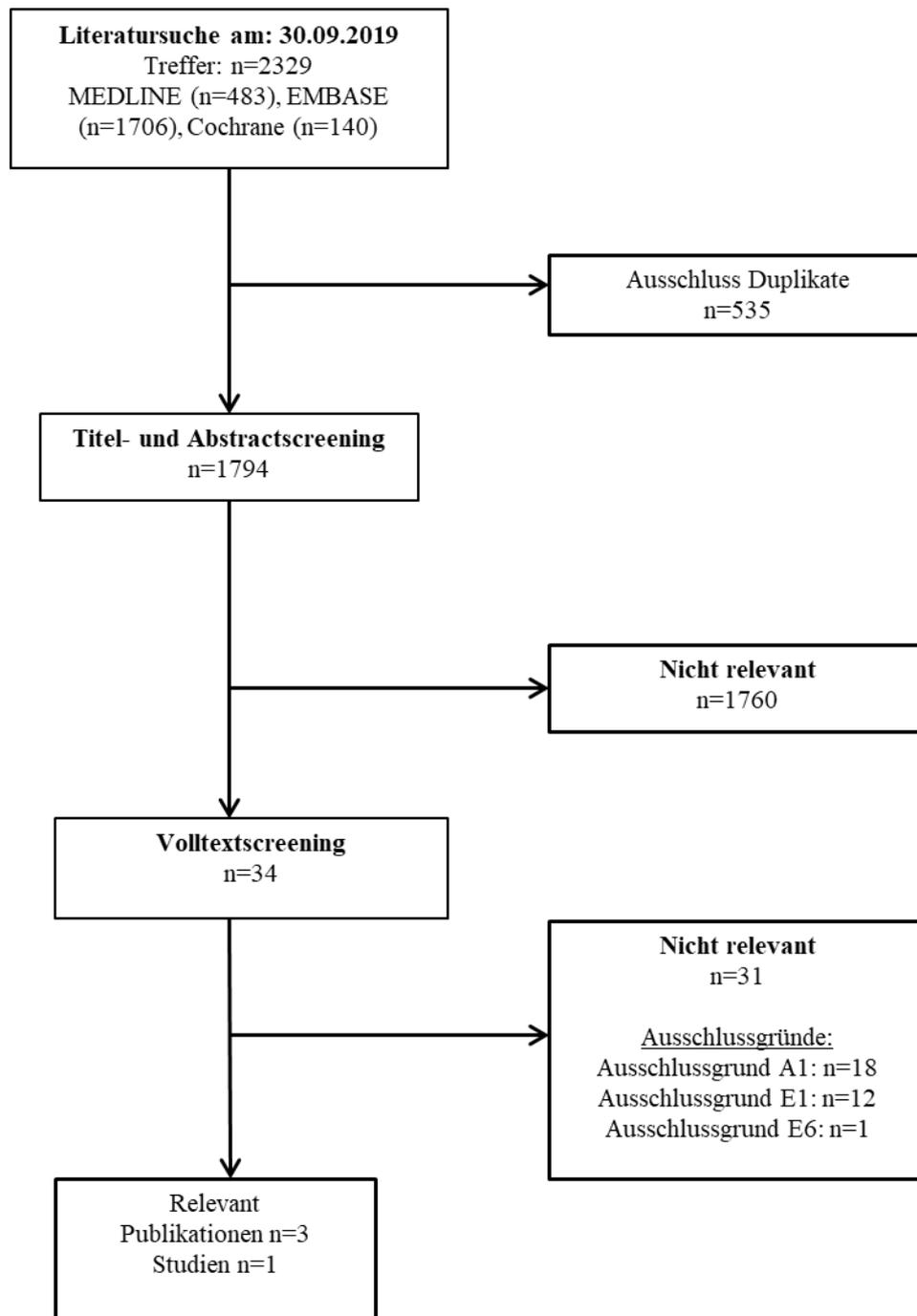


Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 30.09.2019 in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline und Embase. Anhang 4-A1 beschreibt die Suchstrategie und Zahl der identifizierten Publikationen pro Datenbank. Das Flussdiagramm zeigt den Selektionsprozess im Rahmen der Literaturrecherche. Insgesamt ergaben sich aus den

drei Datenbanken 2329 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (535) wurden 1794 Publikationen einem Titel-/Abstractscreening unterzogen. Aufgrund dieses Screenings wurden 1760 Studien ausgeschlossen.

Die verbleibenden 34 Publikationen wurden einem Volltextscreening unterzogen. Zwei Reviewer sichteten unabhängig voneinander die ausgewählten Publikationen. 31 Publikationen wurden nach dem Volltextscreening aus den folgenden Gründen ausgeschlossen: Unvollständige Studieninformation (n=18), Patientenpopulation (n=12), Studiendauer (n=1). Insgesamt erfüllten 3 Publikationen (1 Studie) die Ein- und Ausschlusskriterien.

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. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[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 (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
BEL114055 (PLUTO)	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT01649765 (²⁵ ClinicalTrials.gov, 2018) <u>EU-CTR:</u> 2011-000368-88 (²⁶ EUCTR, 2012) <u>WHO ICTRP:</u> NCT01649765 (²⁵ ClinicalTrials.gov, 2018) PER-059-12 (²⁷ ICTRP, 2019) 2011-000368-88 (²⁸ ICTRP, 2014)	ja	ja	abgeschlossen (Part A)
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus wurde zum 30. September 2019 abgebildet.

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 (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. 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 (Placebo, 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 Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gespon-serte 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						
Placebo-kontrolliert						
BEL114055 (PLUTO)	Ja	Ja	Nein	Ja (²³ GSK, 2018)	Ja <u>clinicaltrials.gov:</u> NCT01649765 (²⁵ ClinicalTrials.gov, 2018) <u>EU-CTR:</u> 2011-000368-88 (²⁶ EUCTR, 2012) <u>WHO ICTRP:</u> NCT01649765 (²⁵ ClinicalTrials.gov, 2018) PER-059-12 (²⁷ ICTRP, 2019) 2011-000368-88 (²⁸ ICTRP, 2014) <u>Pharmnet.Bund:</u> -	Ja <u>Cochrane*:</u> EUCTR2011-000368-88-GB (²⁹ ICTRP, 2014); EUCTR2011-000368-88-Outside-EU/EEA (³⁰ ICTRP, 2014) NCT01649765 (²⁵ ClinicalTrials.gov, 2018)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>* Die gelisteten Registereinträge wurden bei der bibliografischen Literaturrecherche innerhalb der Datenbank: „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ identifiziert</p>						

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-E zu hinterlegen.

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
BEL114055 (PLUTO)	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, parallele Phase II Studie	Kinder und Jugendliche mit aktivem SLE (5-17 Jahre) - Erfüllen/Erfüllten ≥ 4 der 11ACR Kriterien - SELENA-SLEDAI ≥ 6 zum Screeningzeitpunkt - Vorliegen zweier eindeutig positiver Tests für antinukleäre Antikörper und/oder Anti-dsDNA zu zwei verschiedenen Zeitpunkten, davon mindestens einer in der Screening Phase liegend - stabile SLE- Basistherapie mindestens 30 Tage vor Tag 0 (Behandlungsbeginn) - keine neue SLE Medikation außer Kortikosteroiden innerhalb von 60 Tagen vor Tag 0	Belimumab (10 mg/kg) N=53 Kontrolle N=40	Teil A: - Screeningperiode bis zu 35 Tage - Behandlungsphase 52 Wochen (letzte Dosis nach 48 Wochen) Teil B: Langzeit Belimumab Open Label Sicherheits-Follow- Up jedes Patienten, der Teil A abgeschlossen hat Teil C: Langzeit Sicherheits- Follow-Up jedes Patienten, der zu irgendeiner Zeit aus Teil A oder B ausgeschieden ist	29 Zentren in 10 Ländern (Argentinien, Japan, Kanada, Mexico, Peru, Polen, Russland, Spanien, UK, USA) Studienzeitraum: 09/2012 – 01/2018 (Teil A abgeschlossen, Teil B & C laufend)	<u>Primärer Endpunkt:</u> SLE Responder Index (SRI) Ansprechrates <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Einzelkomponenten SRI, PRINTO/ACR & Einzelkomponenten, Anhaltender SRI Responder, anhaltender ParentGA Responder, Organbeteiligung, Schübe nach SFI (Responder, time to und Zeitverlauf), renale Schübe (Responder, time to und Zeitverlauf), Proteinurie, Prednison- Reduktion, PedsQL, PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala, sicherheitsrelevante Endpunkte

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

Studie	Verumarm	Kontrollarm	Behandlungscharakteristika
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab i.v. 10 mg/kg KG + Standard SLE Therapie	Placebo + Standard SLE Therapie	Infusion an Tagen 0, 14, 28 und danach alle 28 Tage bis Woche 48

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – BEL114055 (PLUTO)

Studie Population Behandlungsarm	N	Alter (Jahre)		Geschlecht		Schweregrad SELENA SLEDAI zu Baseline		Region ¹	
		<12 n (%)	≥12 n (%)	Männlich n (%)	Weiblich n (%)	<13 n (%)	≥13 n (%)	Europa und Nordamerika n (%)	Rest der Welt n (%)
BEL114055 (PLUTO) ITT-ZVT-1									
Belimumab	32	3 (9,4)	29 (90,6)	3 (9,4)	29 (90,6)	28 (87,5)	4 (12,5)	12 (37,5)	20 (62,5)
Kontrolle	25	1 (4,0)	24 (96,0)	1 (4,0)	24 (96,0)	21 (84,0)	4 (16,0)	10 (40,0)	15 (60,0)
BEL114055 (PLUTO) ITT-ZVT-2									
Belimumab	21	3 (14,3)	18 (85,7)	2 (9,5)	19 (90,5)	20 (95,2)	1 (4,8)	5 (23,8)	16 (76,2)
Kontrolle	14	1 (7,1)	13 (92,9)	1 (7,1)	13 (92,9)	12 (85,7)	2 (14,3)	6 (42,9)	8 (57,1)
BEL114055 (PLUTO) ITT									
Belimumab	53	10 (18,9)	43 (81,1)	4 (7,5)	49 (92,5)	43 (81,1)	10 (18,9)	23 (43,4)	30 (56,6)
Kontrolle	40	3 (7,5)	37 (92,5)	1 (2,5)	39 (97,5)	34 (85,0)	6 (15,0)	15 (37,5)	25 (62,5)

¹ Europa und Nordamerika: Spanien, Polen, Großbritannien, Kanada, USA; Rest der Welt: Argentinien, Japan, Mexiko, Peru, Russland
SD=Standard Deviation (Standardabweichung), NBB=nicht berechenbar
Quellen: (3)GSK, 2019, Tabellen 301.01, 301.02, 301.13)

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

Studie Population Behandlungsarm	N	Alter bei Screening	Ethnie					BMI (kg/m ²)
			Mittelwert (SD)	Kaukasisch n (%)	Asiatisch n (%)	Schwarz/Afrikanisch- Amerikanisch n (%)	Alaska/Amerika- nisch Indianisch n (%)	
BEL114055 (PLUTO) ITT-ZVT-1								
Belimumab	32	14,1 (2,45)	17 (53,1)	5 (15,6)	2 (6,3)	8 (25,0)	0	22,42 (4,771)
Kontrolle	25	15,2 (1,73)	13 (52)	3 (12,0)	2 (8,0)	7 (28,0)	0	21,76 (3,990)
BEL114055 (PLUTO) ITT-ZVT-2								
Belimumab	21	13,6 (2,73)	12 (57,1)	2 (9,5)	1 (4,8)	6 (28,6)	0	22,97 (4,856)
Kontrolle	14	14,8 (1,93)	9 (64,3)	1 (7,1)	0	4 (28,6)	0	21,27 (4,288)
BEL114055 (PLUTO) ITT								
Belimumab	53	13,5 (2,59)	27 (50,9)	8 (15,1)	3 (5,7)	15 (28,3)	0	21,99 (4,485)
Kontrolle	40	14,8 (2,17)	21 (52,5)	6 (15,0)	2 (5,0)	11 (27,5)	0	22,06 (4,303)

SD=Standard Deviation (Standardabweichung), NBB=nicht berechenbar
Quellen: ²³GSK, 2018, Tabelle 1.8, 1.9;³¹GSK, 2019, Tabellen 301.03, 301.04, 301.14, 301.15)

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

Studie Population Behandlungsarm	N	Krankheitslast			
		Dauer der Erkrankung in Jahren	Organbeteiligung nach BILAG	SELENA SLEDAI Score	PGA
		Mittelwert (SD)	Mindestens 1A oder 2B Bewertungen n (%)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
BEL114055 (PLUTO) ITT-ZVT-1					
Belimumab.	32	2,41 (2,229)	20 (62,5)	9,6 (3,11)	1,372 (0,3832)
Kontrolle	25	2,74 (1,992)	17 (68,0)	10,3 (3,91)	1,448 (0,4667)
BEL114055 (PLUTO) ITT-ZVT-2					
Belimumab.	21	2,31 (2,370)	11 (52,4)	8,9 (2,50)	1,397 (0,3164)
Kontrolle	14	2,81 (1,932)	9 (64,3)	9,9 (3,60)	1,378 (0,4339)
BEL114055 (PLUTO) ITT					
Belimumab.	53	2,16 (1,993)	37 (69,8)	10,3 (3,34)	1,341 (0,4264)
Kontrolle	40	2,66 (1,831)	29 (72,5)	10,4 (3,63)	1,382 (0,4185)

SD=Standard Deviation (Standardabweichung), NBB=nicht berechenbar
Quellen: ²³GSK, 2018, Tabelle 1.17;³¹GSK, 2019, Tabellen 301.05; 301.16)

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

Studie Population Behandlungsarm	N	Krankheitslast				
		ParentGA	Anti-dsDNA positiv (≥30 IU/ml)	niedriger C3-Spiegel (<90 mg/dL)	niedriger C4-Spiegel (<10 mg/dL)	Proteinurie
		Mittelwert (SD)	n (%)	n (%)	n (%)	Mittelwert (SD)
BEL114055 (PLUTO) ITT-ZVT-1						
Belimumab.	32	4,39 (2,498)	23 (71,9)	11 (34,4)	10 (31,3)	0,1724 (0,15469)
Kontrolle	25	4,98 (2,275)	19 (76,0)	10 (40,0)	9 (36,0)	0,3530 (0,57063)
BEL114055 (PLUTO) ITT-ZVT-2						
Belimumab.	21	4,50 (2,632)	14 (66,7)	5 (23,8)	6 (28,6)	0,1615 (0,10878)
Kontrolle	14	4,71 (1,997)	10 (71,4)	5 (35,7)	5 (35,7)	0,3214 (0,61641)
BEL114055 (PLUTO) ITT						
Belimumab.	53	4,26 (2,497)	38 (71,7)	20 (37,7)	21 (39,6)	0,2106 (0,24557)
Kontrolle	40	4,58 (2,411)	27 (67,5)	12 (30,0)	15 (37,5)	0,5429 (1,12003)

SD=Standard Deviation (Standardabweichung), NBB=nicht berechenbar
Quellen: ²³GSK, 2018, Tabellen 1.17, 1.24, 1.25;³¹GSK, 2019, Tabellen 301.05, 301.08, 301.09, 301.16, 301.19, 301.20)

Tabelle 4-14: SLE-Basismedikation zu Studienbeginn

BEL114055 (PLUTO)	ITT-ZVT-1		ITT-ZVT-2		ITT	
Behandlungsgruppe	Belimumab	Kontrolle	Belimumab	Kontrolle	Belimumab	Kontrolle
N (%)	32 (100)	25 (100)	21 (100)	14 (100)	53 (100)	40 (100)
Prednison						
Mittlere Prednison-Dosis, MW(SD) [1]	9,00 (3,838)	12,80 (9,446)	8,77 (4,179)	14,64 (10,913)	9,11 (5,580)	12,20 (8,709)
Kortikosteroide, n (%)	31 (96,9)	23 (92,0)	20 (95,2)	13 (92,9)	50 (94,3)	38 (95,0)
Deflazacort, n (%)	1 (3,1)	0	1 (4,8)	0	1 (1,9)	0
Meprednison, n (%)	0	1 (4,0)	0	0	0	1 (2,5)
Methylprednisolon, n (%)	0	1 (4,0)	0	0	0	2 (5,0)
Prednisolon, n (%)	7 (21,9)	5 (20)	5 (23,8)	2 (14,3)	9 (17,0)	9 (22,5)
Prednison, n (%)	23 (71,9)	15 (60,0)	14 (66,7)	10 (71,4)	40 (75,5)	25 (62,5)
Prednison-Acetat, n (%)	0	1 (4,0)	0	1 (7,1)	0	1 (2,5)
Antimalariamittel, n (%)	27 (84,4)	19 (76,0)	18 (85,7)	12 (85,7)	44 (83,0)	31 (77,5)
Chloroquin, n (%)	0	2 (8,0)	0	1 (7,1)	3 (5,7)	4 (10,0)
Hydrochloroquin, n (%)	26 (81,3)	16 (64,0)	17 (81,0)	11 (78,6)	40 (75,5)	25 (62,5)
Hydrochloroquin Sulfat, n (%)	1 (3,1)	1 (4,0)	1 (4,8)	0	1 (1,9)	2 (5,0)
Immunsuppressiva, n (%)	15 (46,9)	12 (48,0)	4 (19,0%)	3 (21,4%)	33 (62,3)	27 (67,5)
Azathioprin, n (%)	4 (12,5)	3 (12,0)	4 (19,0%)	3 (21,4%)	5 (9,4)	5 (12,5)
Leflunomid, n (%)	0	0	0	0	1 (1,9)	1 (2,5)
Methotrexat, n (%)	0	0	0	0	13 (24,5)	10 (25,0)
Mycophenolat-Mofetil, n (%)	5 (15,6)	5 (20,0)	0	0	9 (17,0)	9 (22,5)
Mycophenolat-Natrium, n (%)	1 (3,1)	2 (8,0)	0	0	1 (1,9)	2 (5,0)

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

Mycophenolsäure, n (%)	5 (15,6)	2 (8,0)	0	0	6 (11,3)	5 (12,5)
Tacrolimus, n (%)	0	0	0	0	2 (3,8)	4 (10,0)
Aspirin, n (%)	4 (12,5)	3 (12,0)	4 (19,0)	3 (21,4)	7 (13,2)	4 (10,0)
Acetylsalicylsäure, n (%)	4 (12,5)	3 (12,0)	4 (19,0)	3 (21,4)	7 (13,2)	4 (10,0)
NSAR, n (%)	6 (18,8)	6 (24,0)	6 (28,6)	5 (35,7)	11 (20,8)	12 (30,0)
Diclofenac, n (%)	3 (9,4)	1 (4,0)	3 (14,3)	1 (7,1)	4 (7,5)	1 (2,5)
Ibuprofen, n (%)	1 (3,1)	0	1 (4,8)	0	1 (1,9)	0
Loxoprofen-Natrium, n (%)	0	0	0	0	0	1 (2,5)
Meloxicam, n (%)	0	0	0	0	0	1 (2,5)
Naproxen, n (%)	3 (9,4)	4 (16,0)	3 (14,3)	4 (28,6)	7 (13,2)	8 (20,0)
Nimesulid, n (%)	0	1 (4,0)	0	0	0	1 (2,5)
Mehrfachnennungen pro Patient sind möglich						
[1] Kortikosteroide wurden in ein Prednison Äquivalent umgewandelt						
Quellen: ²³ GSK, 2018, Tabelle 1.28; ³¹ GSK, 2019, Tabelle 301.10, 301.21)						

Tabelle 4-15: Begleitmedikation während der Studie

BEL114055 (PLUTO)	ITT-ZVT-1		ITT-ZVT-2		ITT	
Behandlungsgruppe	Belimumab	Kontrolle	Belimumab	Kontrolle	Belimumab	Kontrolle
N (%)	32 (100)	25 (100)	21 (100)	14 (100)	53 (100)	40 (100)
Kortikosteroide						
Deflazacort, n (%)	1 (3,1)	0	1 (4,8)	0	1 (1,9)	0
Meprednison, n (%)	0	1 (4,0)	0	0	0	1 (2,5)
Methylprednisolon, n (%)	1 (3,1)	6 (24,0)	0	3 (21,4)	4 (7,5)	10 (25,0)
Prednisolon, n (%)	7 (21,9)	5 (20,0)	5 (23,8)	2 (14,3)	10 (18,9)	9 (22,5)
Prednison, n (%)	24 (75,0)	17 (68,0)	15 (71,4)	11 (78,6)	41 (77,4)	27 (67,5)
Prednisolon-Acetat, n (%)	0	1 (4,0)	0	1 (7,1)	0	1 (2,5)
Antimalariamittel						
Chloroquin, n (%)	1 (3,1)	2 (8,0)	0	1 (7,1)	4 (7,5)	5 (12,5)
Hydroxychloroquin, n (%)	26 (81,3)	16 (64,0)	17 (81,0)	11 (78,6)	40 (75,5)	26 (65,0)
Hydroxychloroquin-Sulfat, n (%)	1 (3,1)	1 (4,0)	1 (4,8)	0	1 (1,9)	3 (7,5)
Immunsuppressiva						
Azathioprin, n (%)	4 (12,5)	3 (12,0)	4 (19,0)	3 (21,4)	5 (9,4)	6 (15,0)
Leflunomid, n (%)	0	0	0	0	1 (1,9)	1 (2,5)
Methotrexat, n (%)	0	0	0	0	16 (30,2)	14 (35,0)
Mycophenolat-Mofetil, n (%)	5 (15,6)	6 (24,0)	0	0	9 (17,0)	10 (25,0)
Mycophenolat-Natrium, n (%)	1 (3,1)	2 (8,0)	0	0	2 (3,8)	2 (5,0)
Mycophenolsäure, n (%)	5 (15,6)	3 (12,0)	0	0	8 (15,1)	6 (15,0)
Tacrolimus, n (%)	0	0	0	0	7 (13,2)	4 (10,0)

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

Aspirin, n (%)						
Acetylsalicylsäure, n (%)	4 (12,5)	3 (12,0)	4 (19,0)	3 (21,4)	9 (17,0)	4 (10,0)
NSAR, n (%)						
Diclofenac, n (%)	3 (9,4)	4 (16,0)	3 (14,3)	3 (21,4)	7 (13,2)	4 (10,0)
Ibuprofen, n (%)	3 (9,4)	4 (16,0)	1 (4,8)	3 (21,4)	6 (11,3)	4 (10,0)
Loxoprofen-Natrium, n (%)	0	1 (4,0)	0	0	0	2 (5,0)
Meloxicam, n (%)	0	1 (4,0)	0	1 (7,1)	1 (1,9)	2 (5,0)
Naproxen, n (%)	5 (15,6)	5 (20,0)	4 (19,0)	5 (35,7)	10 (18,9)	9 (22,5)
Nimesulid, n (%)	3 (9,4)	2 (8,0)	2 (9,5)	1 (7,1)	3 (5,7)	2 (5,0)
Mehrfachnennungen pro Patient sind möglich Quellen: ²³ GSK, 2018, Tabelle 1.31; ³¹ GSK, 2019, Tabelle 301.12, 301.23)						

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Bei der Studie BEL114055 (PLUTO) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Parallelgruppen Studie mit 52-wöchiger Behandlungszeit (Teil A), sowie einem Langzeit Open Label Sicherheits-Follow-Up (Teil B). Patienten, die aus Teil A oder B der Studie ausgeschieden sind, werden in einem Langzeit Sicherheits-Follow-Up beobachtet (Teil C).

In dieser klinischen Phase 2-Studie wurden die Patienten in drei Kohorten in zwei Behandlungsarme randomisiert. In Kohorten 1 (Erste 12 Patienten von 12-17 Jahren) und 2 (mindestens 10 Patienten von 5-11 Jahren) wurden Patienten im Verhältnis 5:1 (Belimumab:Placebo) randomisiert und in Kohorte 3 (mindestens 48 Patienten von 5-17 Jahren) im Verhältnis 1:1 (Belimumab:Placebo). Die Patienten erhielten entweder Belimumab 10 mg/kg i.v. + Standard SLE-Therapie oder Placebo + Standard SLE-Therapie. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 5- 17 Jahren mit aktivem SLE. Da Teil B und C der Studie noch laufen, wird im folgenden Ergebnisteil nur Bezug auf den 52-wöchigen doppelblinden Studienteil (Teil A) genommen.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
BEL114055 (PLUTO)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie BEL114055 (PLUTO) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte parallele Phase II Studie. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten. Das Studiendesign erfüllt damit alle Voraussetzungen für ein niedriges Verzerrungspotenzial. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar.

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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT/ ITT-ZVT-1/ ITT-ZVT-2

Studie	Mortalität	SRI Responder	SRI6 Responder	SRI SLEDAI-2K Responder	Anhaltende SRI Responder
BEL114055 (PLUTO)	ja	ja	ja	ja	ja
	Schübe nach SFI	Renale Schübe	Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)	Prednison Reduktion	ParentGA
	ja	ja	ja	ja	ja
	Anhaltender ParentGA Responder	PRINTO/ACR	PedsQL	PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala	UEs
	ja	ja	ja	ja	ja
	SUEs	Studienabbruch wegen UEs	UEs von besonderem Interesse		
ja	ja	ja			

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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 sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen 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). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Im folgenden Ergebnisteil werden die Therapiearme „Belimumab + Standard SLE-Therapie“ und „Placebo + Standard SLE-Therapie“ miteinander verglichen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird in den folgenden Abschnitten nur von „Belimumab“ für den Verumarm und „Kontrolle“ für den Kontrollarm gesprochen.

4.3.1.3.1 Endpunkt: Mortalität - RCT

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
BEL114055 (PLUTO)	Der patientenrelevante Endpunkt Mortalität, operationalisiert als tödliches schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) das während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten ist, wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEL114055 (PLUTO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie BEL114055 (PLUTO) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Mortalität wurde als Sicherheitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevanten Populationen ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2 hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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 4-20: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Mortalität – 52 Wochen	
	BELIMUMAB	Kontrolle
BEL114055 (PLUTO)		
	ITT-ZVT-1	
Population		
N	32	25
Tödliches SUE während Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	1 (4,0)
Absolute Risikoreduktion (%), Relatives Risiko und Odds Ratio konnten auf Grund der geringen Fallzahl nicht berechnet werden		

Studie	Ergebnisse für Mortalität – 52 Wochen		
BEL114055 (PLUTO)	BELIMUMAB	Kontrolle	
	Population	ITT-ZVT-2	
	N	21	14
	Tödliches SUE während Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
	Absolute Risikoreduktion (%), Relatives Risiko und Odds Ratio wurden auf Grund der geringen Fallzahl nicht berechnet		
Population	ITT		
N	53	40	
Tödliches SUE während Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	1 (2,5)	
Absolute Risikoreduktion (%), Relatives Risiko und Odds Ratio konnten auf Grund der geringen Fallzahl nicht berechnet werden			
Quelle: (²² GSK, 2019, Tabelle 303.01, 303.05, 303.23)			

In der Studie BEL114055 (PLUTO) ist es sowohl in der ITT-Population als auch in der ITT-ZVT-1-Population zu einem Todesfall in der Kontrollgruppe und keinem Todesfall unter Belimumab gekommen. In der ITT-ZVT-2-Population kam es zu keinem Todesfall.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt: SRI Responder - RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von SRI Responder

Studie	Operationalisierung
BEL114055 (PLUTO)	<p>Der 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 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 oder Therapieversagen bei den SRI-Endpunkten und seinen Komponenten wurden als Nichtansprechen gewertet.</p> <p>Der Verlauf des Responderanteils über den Zeitraum von 52 Wochen ist als Grafik dargestellt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SRI Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEL114055 (PLUTO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie BEL114055 (PLUTO) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Fehlende Daten oder Therapieversagen bei den SRI-Endpunkten und seinen Komponenten wurden als Nichtansprechen gewertet. In der ITT-Population gab es einen Patienten in der Kontrollgruppe, bei dem keine Angaben zu Baseline vorlagen (²³GSK, 2018, Tabelle 2.1). Dies, sowie die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Subpopulationen ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2 hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Für die Analyse des Endpunktes SRI Responder ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

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 4-23: Ergebnisse für SRI Responder bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für SRI Responder- 52 Wochen		
BEL114055 (PLUTO)		BELIMUMAB	Kontrolle
	Population	ITT-ZVT-1	
	N	32	25
	SRI Responder, n (%)	20 (62,5)	10 (40,0)
	Behandlungsunterschied zu Belimumab		
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,23	
	95% Konfidenzintervall	(-0,03; 0,48)	
	Relatives Risiko	0,64	
	95% Konfidenzintervall	(0,37; 1,11)	
	p-Wert [1]	0,1139	
	Odds Ratio	0,38	
	95% Konfidenzintervall	(0,13; 1,14)	
	p-Wert [2]	0,0852	
	Population	ITT-ZVT-2	
	N	21	14
	SRI Responder, n (%)	13 (61,9)	7 (50,0)
	Behandlungsunterschied zu Belimumab		
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,12	
	95% Konfidenzintervall	(-0,22; 0,45)	

Studie	Ergebnisse für SRI Responder- 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	BELIMUMAB	Kontrolle
Relatives Risiko	0,81	
95% Konfidenzintervall	(0,43; 1,50)	
p-Wert [1]	0,5108	
Odds Ratio	0,60	
95% Konfidenzintervall	(0,15; 2,37)	
p-Wert [2]	0,4628	
Population	ITT	
N	53	40
SRI Responder, n (%)	28 (52,8)	17 (42,5)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,10	
95% Konfidenzintervall	(-0,10; 0,31)	
Relatives Risiko	0,80	
95% Konfidenzintervall	(0,52; 1,25)	
p-Wert [1]	0,4030	
Odds Ratio	0,65	
95% Konfidenzintervall	(0,28; 1,50)	
p-Wert [2]	0,3075	
statistische Methodik: [1] Fisher's Exact Test [2] Logistisches Regressionsmodell mit Kovariablen Behandlungsgruppe, Alter zu Baseline (5-11 vs. 12-17) und SELENA SLEDAI Score zu Baseline (<13 vs. ≥13)		
Quelle: (³² GSK, 2019, Tabellen 302.01, 302.05, 302.142)		

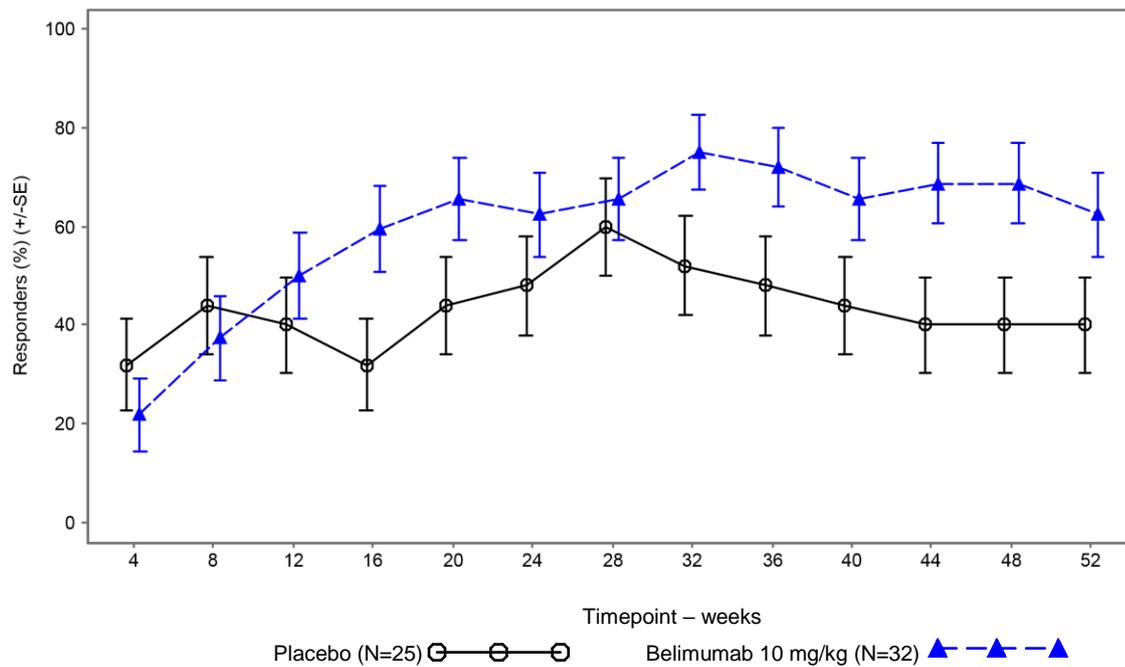


Abbildung 4-9: SRI Responder im Zeitverlauf- ITT-ZVT-1-Population - BEL114055 (PLUTO) (³³GSK, 2019, Abbildung 302.01)

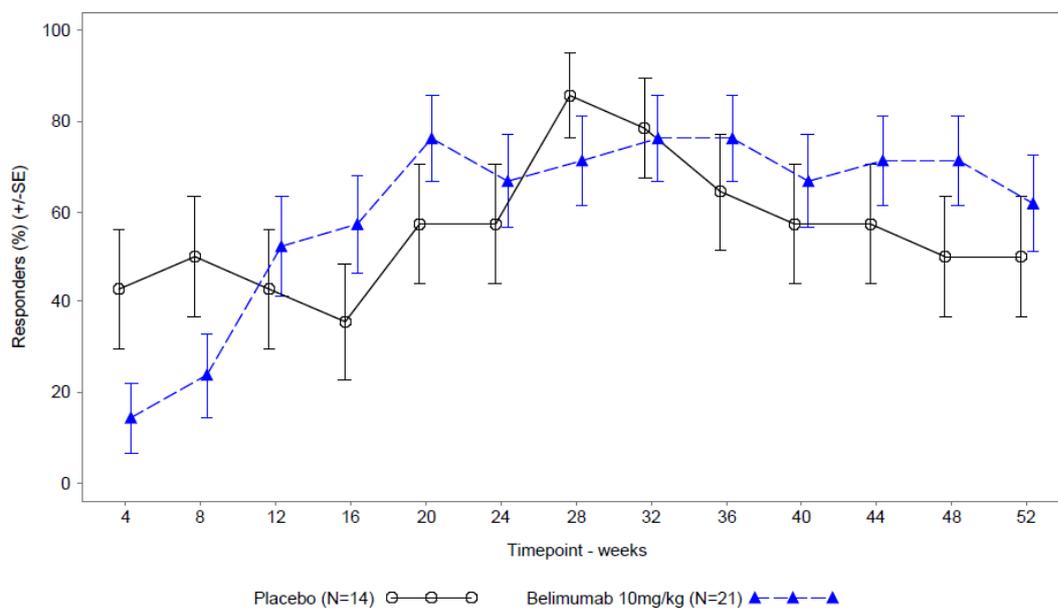


Abbildung 4-10: SRI Responder im Zeitverlauf- ITT-ZVT-2-Population - BEL114055 (PLUTO) (³³GSK, 2019, Abbildung 302.16)

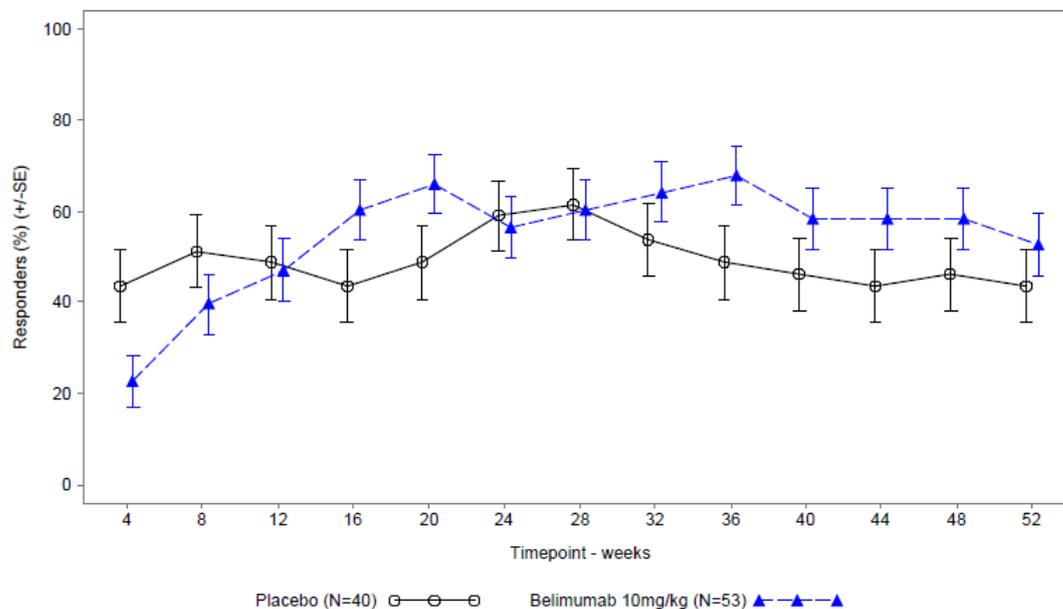


Abbildung 4-11: SRI Responder im Zeitverlauf- ITT-Population - BEL114055 (PLUTO) (²³GSK, 2018, Abbildung 2.1)

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt SRI Responder keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p \geq 0,05$).

Der Anteil der SRI Responder im Zeitverlauf ist in allen 3 Populationen ähnlich. Im ersten Halbjahr des Studienzeitraums alterniert der Anteil der SRI Responder im Belimumab- und im Kontrollarm, wohingegen der Anteil der SRI Responder im Belimumab-Arm ab Woche 36 höher ist als im Kontrollarm.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.3.1.2.1 Endpunkte: Einzelkomponenten des SRI - RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung der Einzelkomponenten des SRI

Studie	Operationalisierung
BEL114055 (PLUTO)	<p>Das Erfüllen der Einzelkomponente SELENA SLEDAI des primären Endpunkts SRI ist definiert als (jeweils zur Woche 52):</p> <p>Reduktion des Krankheitsaktivitäts-Instruments SS um ≥ 4 Punkte vom Ausgangswert.</p> <p>Fehlende Daten oder Therapieversagen bei den SRI-Endpunkten und seinen Komponenten wurden als Nichtansprechen gewertet.</p> <p>Das Erfüllen der Einzelkomponente Physician Global Assessment (PGA) des primären Endpunkts SRI ist definiert als (jeweils zur Woche 52):</p> <p>Die Zunahme im PGA-Score musste $< 0,30$ Punkte vom Ausgangswert betragen (d.h. keine Verschlechterung im Arzt-Gesamturteil PGA).</p> <p>Fehlende Daten wurden jeweils als Nichtansprechen gewertet</p> <p>Das Erfüllen der Einzelkomponente BILAG Responder des primären Endpunkts SRI ist definiert als (jeweils zur Woche 52):</p> <p>Keine neue A- oder keine 2 neuen B-Bewertungen für Organbeteiligungen nach BILAG.</p> <p>Fehlende Daten wurden jeweils als Nichtansprechen gewertet</p> <p>Der Verlauf des jeweiligen Responderanteils über den Zeitraum von 52 Wochen ist als Grafik dargestellt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Einzelkomponenten des SRI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEL114055 (PLUTO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Fehlende Daten oder Therapieversagen bei den SRI-Endpunkten und seinen Komponenten wurden als Nichtansprechen gewertet. In der ITT-Population gab es einen Patienten in der Kontrollgruppe, bei dem keine Angaben zu Baseline vorlagen (²³GSK, 2018, Tabelle 2.1). Dies, sowie die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Subpopulationen ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2 hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Für die Analyse der Einzelkomponenten des SRI ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

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 4-26: Ergebnisse für Einzelkomponenten des SRI bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Einzelkomponenten des SRI - 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	BELIMUMAB	Kontrolle
SELENA SLEDAI Responder		
	Population	ITT-ZVT-1
	N	32
	SELENA SLEDAI Responder, n (%)	21 (65,6)
	Absolute Risikoreduktion	0,26
	95% Konfidenzintervall	(0,00; 0,51)
	Relatives Risiko	0,61
	95% Konfidenzintervall	(0,35; 1,05)
	p-Wert [1]	0,0658
	Odds Ratio	0,33
	95% Konfidenzintervall	(0,11; 1,00)
	p-Wert [2]	0,0506
	Population	ITT-ZVT-2
	N	21
	SELENA SLEDAI Responder, n (%)	14 (66,7)
	Absolute Risikoreduktion	0,17
	95% Konfidenzintervall	(-0,16;0,50)

Studie	Ergebnisse für Einzelkomponenten des SRI - 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	BELIMUMAB	Kontrolle
Relatives Risiko	0,75	
95% Konfidenzintervall	(0,41; 1,37)	
p-Wert [1]	0,4830	
Odds Ratio	0,48	
95% Konfidenzintervall	(0,12; 1,94)	
p-Wert [2]	0,3001	
Population	ITT	
N	53	40
SELENA SLEDAI Responder, n (%)	29 (54,7)	17 (42,5)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,12	
95% Konfidenzintervall	(-0,08; 0,33)	
Relatives Risiko	0,78	
95% Konfidenzintervall	(0,50; 1,20)	
p-Wert [1]	0,2969	
Odds Ratio	0,59	
95% Konfidenzintervall	(0,25; 1,37)	
p-Wert [2]	0,2215	
statistische Methodik	[1] Fisher's Exact Test [2] Logistisches Regressionsmodell mit Kovariablen Behandlungsgruppe, Alter zu Baseline (5-11 vs. 12-17) und SELENA SLEDAI Score zu Baseline (<13 vs. ≥13)	
PGA Responder		
Population	ITT-ZVT-1	
N	32	25
PGA Responder, n (%)	28 (87,5)	16 (64,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,24	
95% Konfidenzintervall	(0,01; 0,46)	
Relatives Risiko	0,73	
95% Konfidenzintervall	(0,53; 1,01)	
p-Wert [1]	0,0559	
Odds Ratio	0,22	
95% Konfidenzintervall	(0,06; 0,89)	
p-Wert [2]	0,0336	

Studie	Ergebnisse für Einzelkomponenten des SRI - 52 Wochen		
BEL114055 (PLUTO)	BELIMUMAB	Kontrolle	
	Population	ITT-ZVT-2	
	N	21	14
	PGA Responder, n (%)	19 (90,5)	10 (71,4)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,19	
	95% Konfidenzintervall	(-0,08; 0,46)	
	Relatives Risiko	0,79	
	95% Konfidenzintervall	(0,55; 1,13)	
	p-Wert [1]	0,1907	
	Odds Ratio	0,23	
	95% Konfidenzintervall	(0,03 1,61)	
	p-Wert [2]	0,1384	
	Population	ITT	
	N	53	40
	PGA Responder, n (%)	40 (75,5)	27 (67,5)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,08	
	95% Konfidenzintervall	(-0,11; 0,27)	
	Relatives Risiko	0,89	
	95% Konfidenzintervall	(0,69; 1,16)	
p-Wert [1]	0,4855		
Odds Ratio	0,61		
95% Konfidenzintervall	(0,23; 1,56)		
p-Wert [2]	0,3000		
statistische Methodik	[1] Fisher's Exact Test [2] Logistisches Regressionsmodell mit Kovariablen Behandlungsgruppe, PGA Score zu Baseline Alter zu Baseline (5-11 vs. 12-17) und SELENA SLEDAI score zu Baseline (<13 vs. ≥13)		
BILAG Responder			
Population	ITT-ZVT-1		
N	32	25	
BILAG Responder, n (%)	28 (87,5)	16 (64,0)	
Absolute Risikoreduktion (%)	0,24		
95% Konfidenzintervall	(0,01; 0,46)		
Relatives Risiko	0,73		
95% Konfidenzintervall	(0,53; 1,01)		

Studie	Ergebnisse für Einzelkomponenten des SRI - 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	BELIMUMAB	Kontrolle
	p-Wert [1]	0,0559
	Odds Ratio	0,25
	95% Konfidenzintervall	(0,06; 0,96)
p-Wert [2]	0,0441	
	Population	ITT-ZVT-2
N	21	14
BILAG Responder, n (%)	19 (90,5)	10 (71,4)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,19	
95% Konfidenzintervall	(-0,08; 0,46)	
Relatives Risiko	0,79	
95% Konfidenzintervall	(0,55; 1,13)	
p-Wert [1]	0,1907	
Odds Ratio	0,24	
95% Konfidenzintervall	(0,03; 1,68)	
p-Wert [2]	0,1514	
	Population	ITT
N	53	40
BILAG Responder, n (%)	39 (73,6)	25 (62,5)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,11	
95% Konfidenzintervall	(-0,08; 0,30)	
Relatives Risiko	0,85	
95% Konfidenzintervall	(0,64; 1,13)	
p-Wert [1]	0,2683	
Odds Ratio	0,53	
95% Konfidenzintervall	(0,21; 1,34)	
p-Wert [2]	0,1802	
statistische Methodik	[1] Fisher's Exact Test [2] Logistisches Regressionsmodell mit Kovariablen Behandlungsgruppe, Organbeteiligung nach BILAG zu Baseline, Alter zu Baseline (5-11 vs. 12-17) und SELENA SLEDAI Score zu Baseline (<13 vs. ≥13)	
Quelle: (32)GSK, 2019, Tabellen 302.07, 302.11, 302.13, 302.17, 302.19, 302.23, 302.144, 302.146, 302.148)		

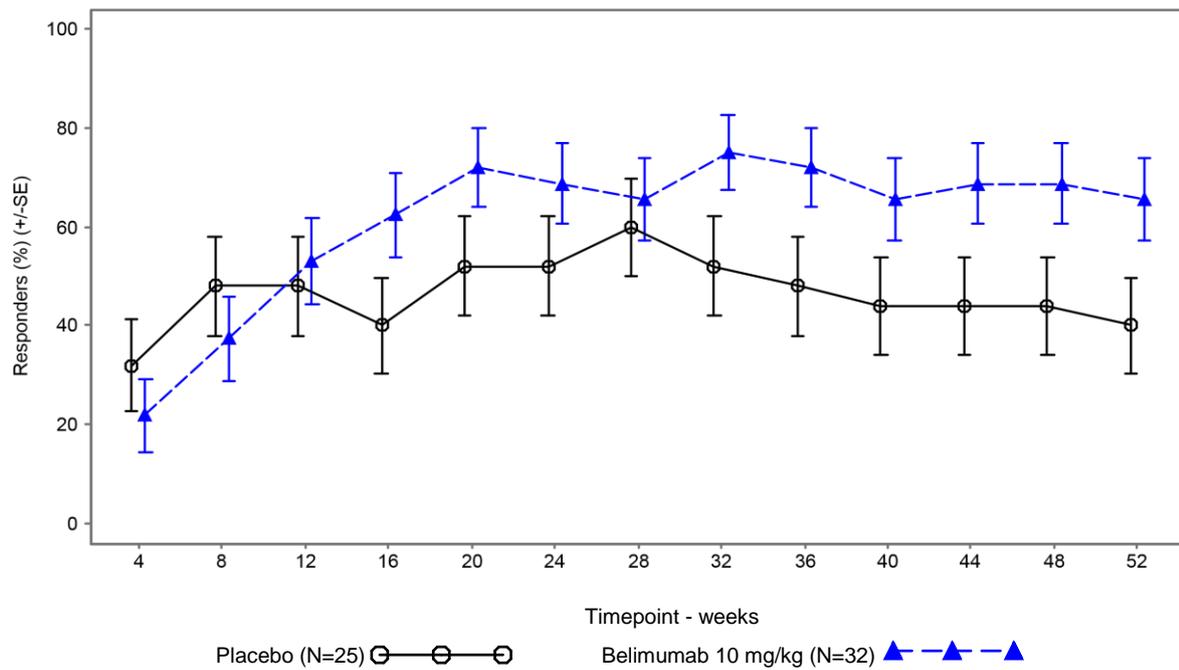


Abbildung 4-12: SELENA SLEDAI Reduktion um ≥ 4 Punkte je Visite - ITT-ZVT-1-Population - BEL114055 (PLUTO) (³³GSK, 2019, Abbildung 302.02)

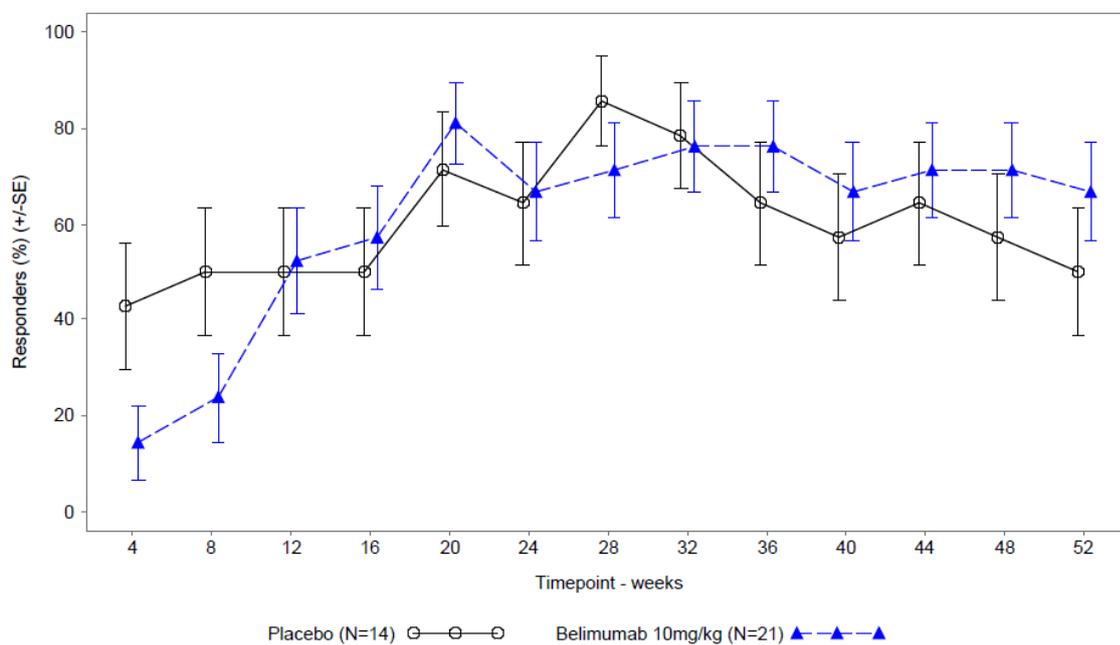


Abbildung 4-13: SELENA SLEDAI Reduktion um ≥ 4 Punkte je Visite - ITT-ZVT-2-Population - BEL114055 (PLUTO) (³³GSK, 2019, Abbildung 302.17)

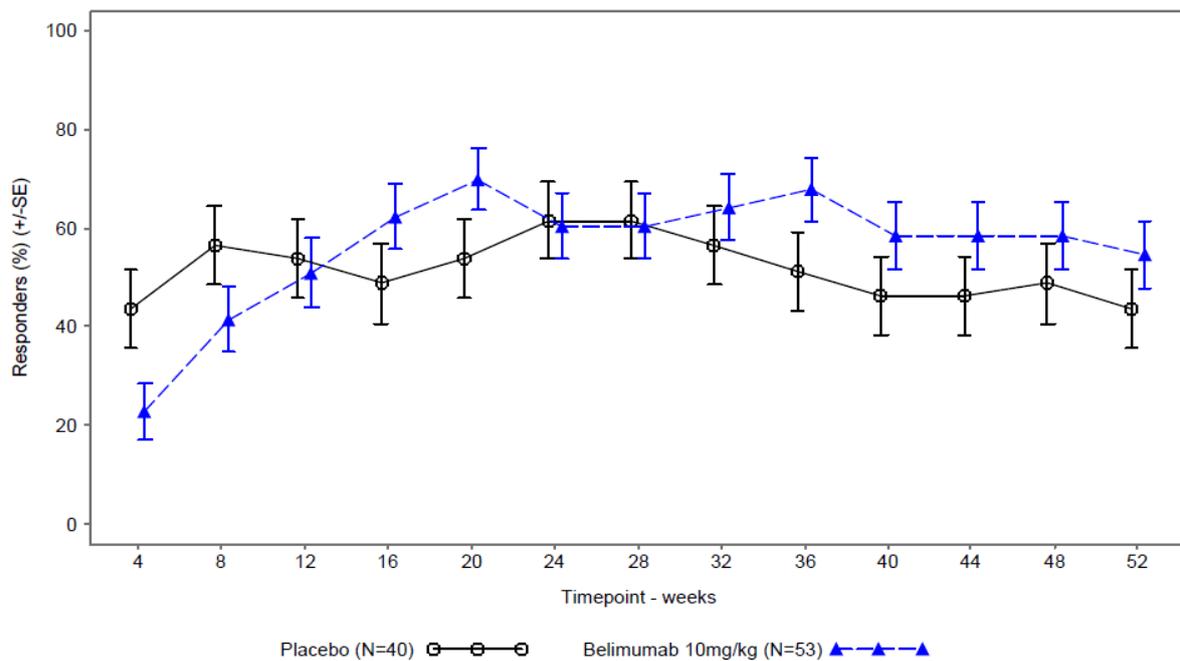


Abbildung 4-14: SELENA SLEDAI Reduktion um ≥ 4 Punkte je Visite - ITT-Population - BEL114055 (PLUTO) (²³GSK, 2018, Abbildung 2.10)

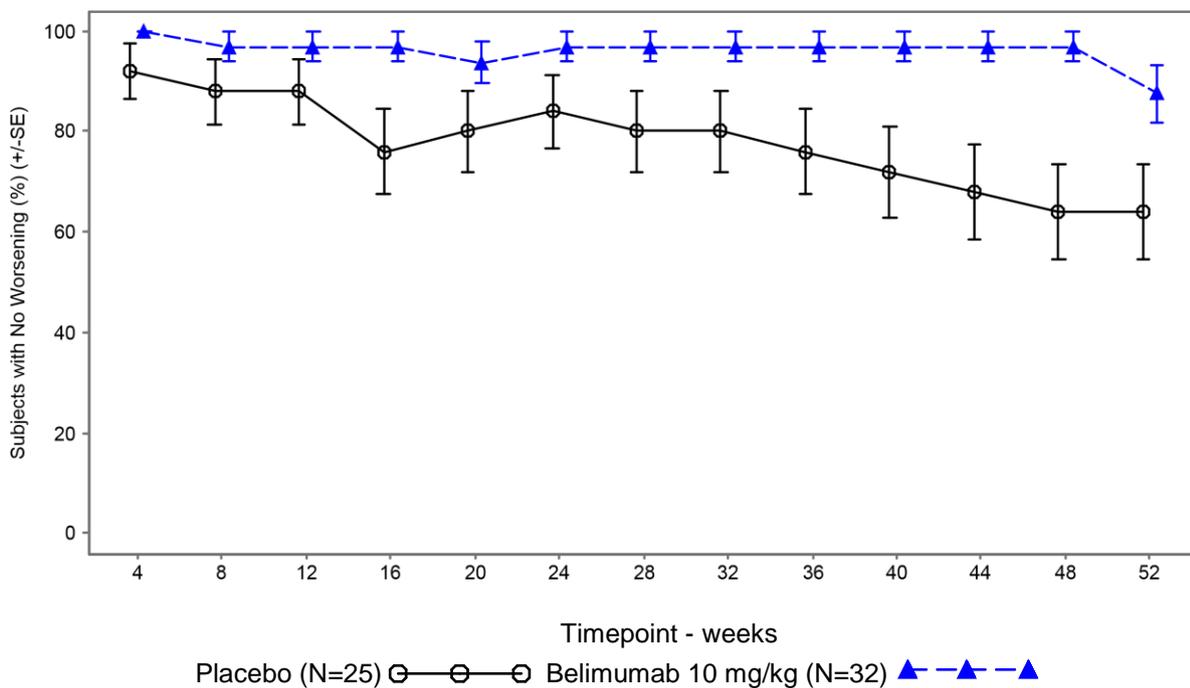


Abbildung 4-15: PGA Responder (keine Verschlechterung (Zunahme $< 0,3$ Punkte ab Baseline)) je Visite - ITT-ZVT-1-Population - BEL114055 (PLUTO) (³³GSK, 2019, Abbildung 302.03)

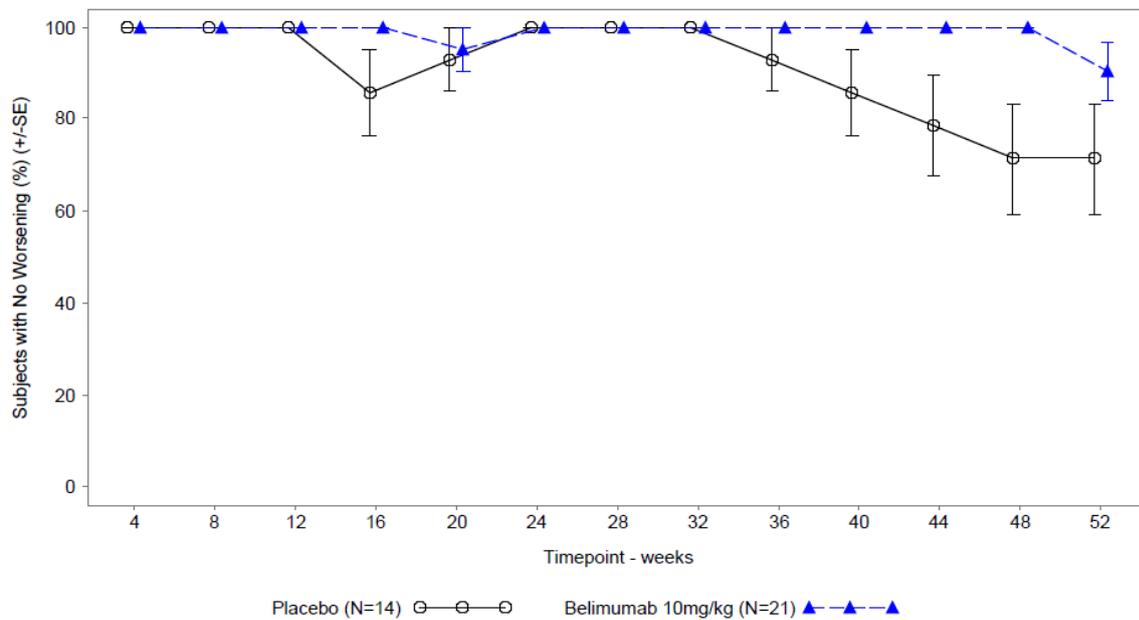


Abbildung 4-16: PGA Responder (keine Verschlechterung (Zunahme <0,3 Punkte ab Baseline)) je Visite - ITT-ZVT-2-Population - BEL114055 (PLUTO) (³³GSK, 2019, Abbildung 302.18)

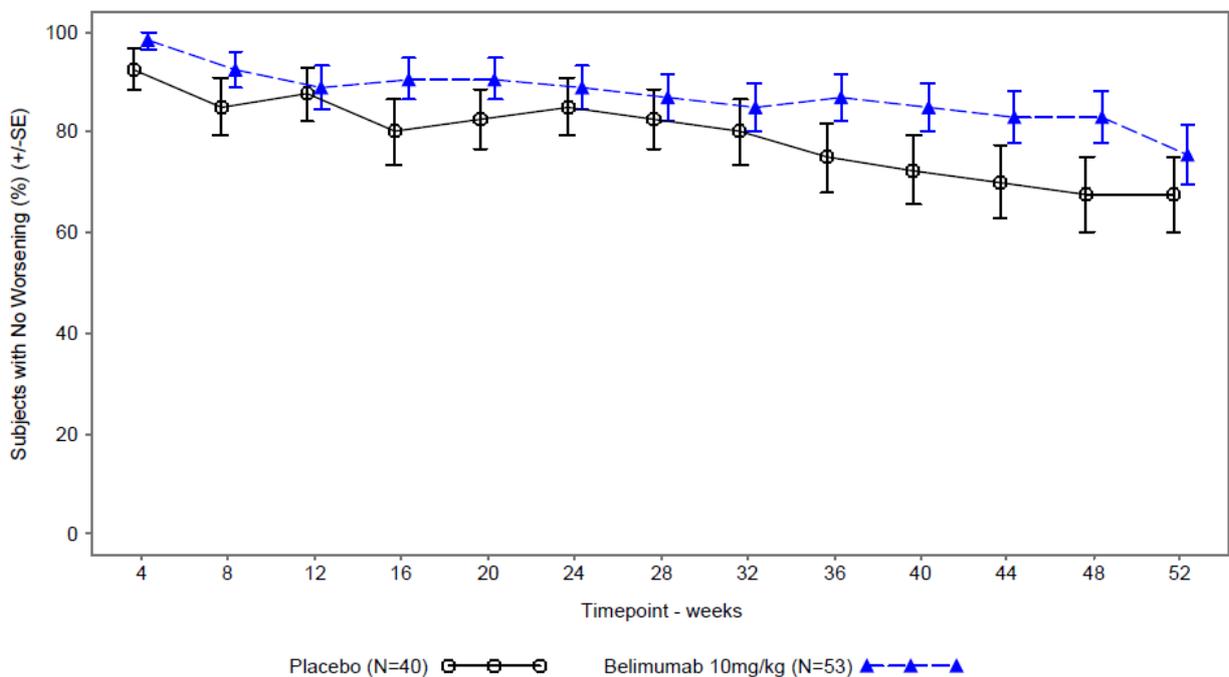


Abbildung 4-17: PGA Responder (keine Verschlechterung (Zunahme <0,3 Punkte ab Baseline)) je Visite - ITT-Population - BEL114055 (PLUTO) (²³GSK, 2018, Figure 2.15)

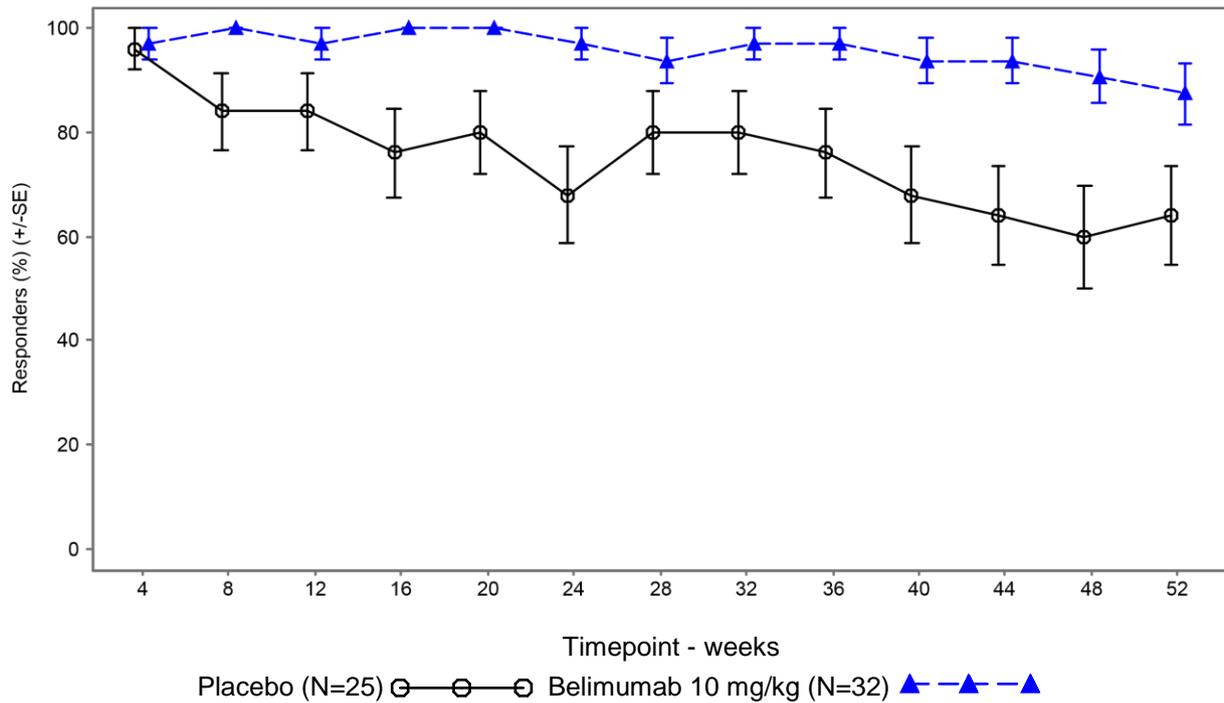


Abbildung 4-18: BILAG Responder (keine neuen 1A oder 2B Bewertungen) je Visite - ITT-ZVT-1 Population - BEL114055 (PLUTO) (³³GSK, 2019, Abbildung 302.04)

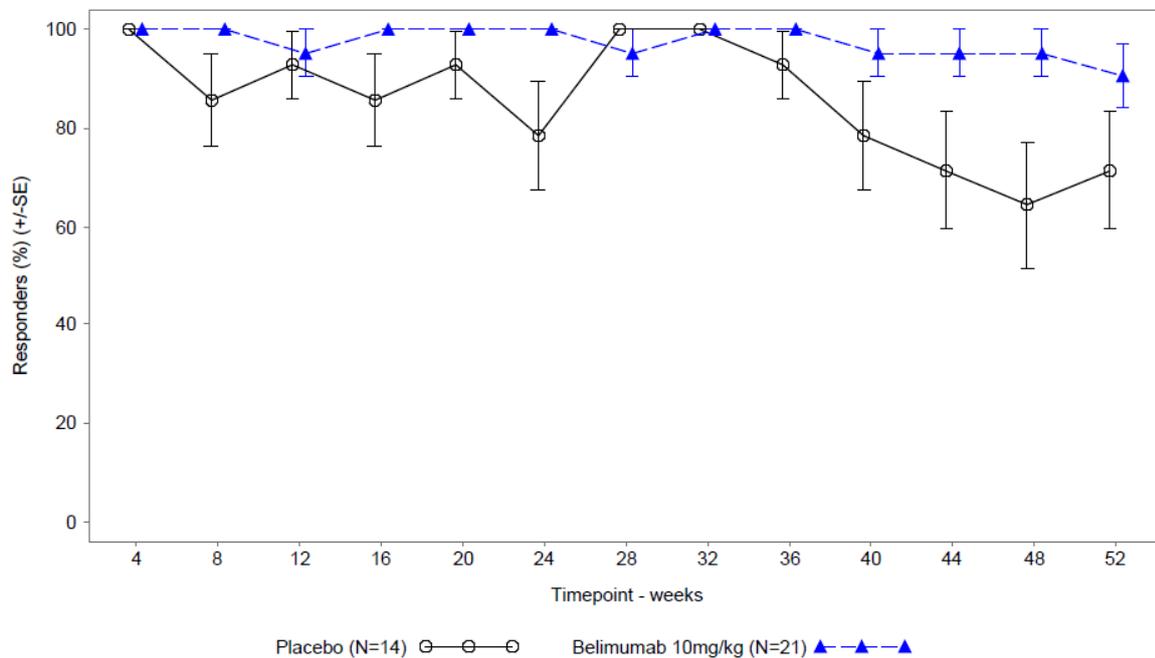


Abbildung 4-19: BILAG Responder (keine neuen 1A oder 2B Bewertungen) je Visite - ITT-ZVT-2 Population - BEL114055 (PLUTO) (³³GSK, 2019, Abbildung 302.19)

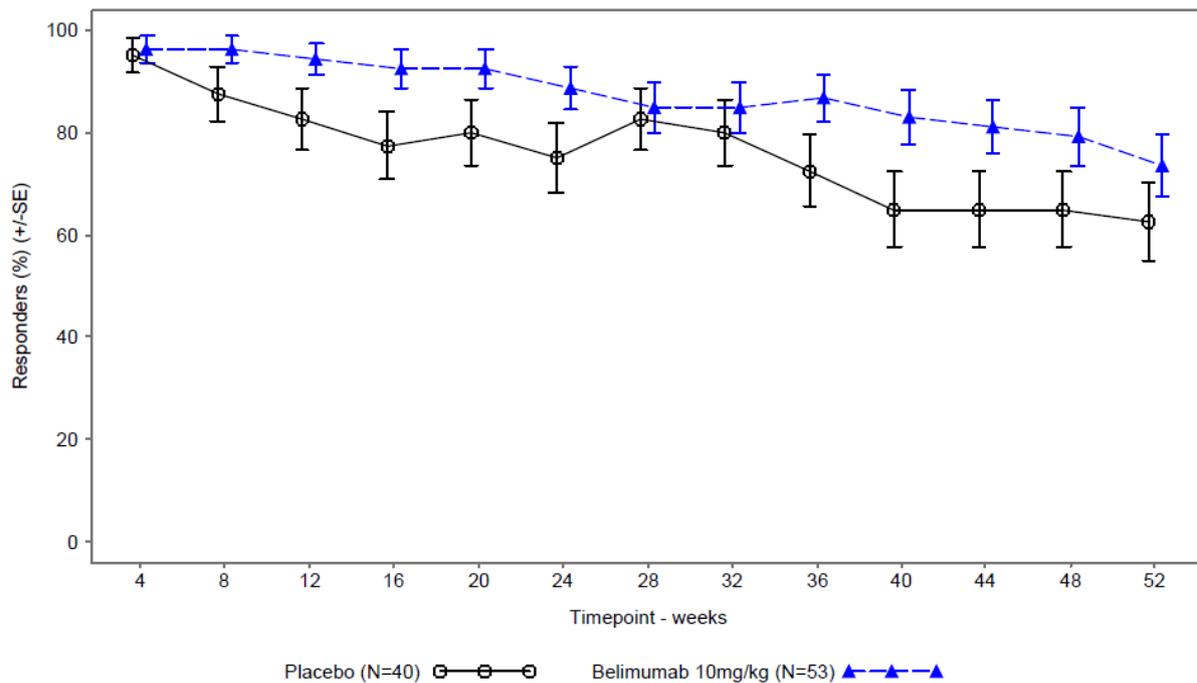


Abbildung 4-20: BILAG Responder (keine neuen 1A oder 2B Bewertungen) je Visite - ITT-Population - BEL114055 (PLUTO) (²³GSK, 2018, Abbildung 2.19)

Einzelkomponente SELENA-SLEDAI Responder

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt SELENA-SLEDAI Responder keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p \geq 0,05$).

Im Zeitverlauf zeigt sich folgendes Bild. In den 3 Populationen zeigt sich frühestens ab Woche 12 (ITT-ZVT-1) und spätesten ab Woche 36 (ITT-ZVT-2) ein höherer Anteil an SELENA-SLEDAI-Respondern im Belimumab-Arm als im Kontrollarm.

Einzelkomponente PGA Responder

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt PGA Responder einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Belimumab in der ITT-ZVT-1 Population und keinen signifikanten Behandlungsunterschied in der ITT-Population und ITT-ZVT-2 Population ($p \geq 0,05$).

Der Anteil der PGA Responder im Zeitverlauf ist in allen Populationen im Belimumab-Arm höher als oder gleich hoch wie im Kontrollarm und in beiden Armen leicht abnehmend über den Studienverlauf.

Einzelkomponente BILAG Responder

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt BILAG Responder einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Belimumab in der ITT-ZVT-1-Population und keinen signifikanten Behandlungsunterschied in der ITT-Population und ITT-ZVT-2 Population ($p \geq 0,05$).

Der Anteil der BILAG Responder im Zeitverlauf ist in allen drei Populationen außer zwischen Woche 28 und 32 in der ITT-ZVT-2 Population im Belimumab-Arm höher als im Kontrollarm und in beiden Armen leicht abnehmend über den Studienverlauf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.3.1.3 Endpunkte: Varianten des SRI - RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von SRI6 Responder und SRI SLEDAI-2K Responder

Studie	Operationalisierung
BEL114055 (PLUTO)	<p>SRI6 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 ≥ 6 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 misst die Reduktion der Krankheitsaktivität (SELENA SLEDAI Reduktion ≥ 6 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 oder Therapieversagen bei den SRI-Endpunkten und seinen Komponenten wurden als Nichtansprechen gewertet.</p> <p>Der Endpunkt war das Ansprechen nach SRI SLEDAI-2K zur Woche 52. SRI SLEDAI-2K 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 unter Verwendung der SLEDAI-2K Proteinurie Bewertung 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>Fehlende Daten oder Therapieversagen bei den SRI-Endpunkten und seinen Komponenten wurden als Nichtansprechen gewertet.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SRI6 Responder und SRI SLEDAI-2K in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEL114055 (PLUTO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie BEL114055 (PLUTO) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Fehlende Daten oder Therapieversagen bei den SRI-Endpunkten und seinen Komponenten wurden als Nichtansprechen gewertet. In der ITT-Population gab es beim Endpunkt SRI6 jeweils zwei Patienten in der Kontrollgruppe sowie der Verumgruppe, bei dem keine Angaben zu Baseline vorlagen (²³GSK, 2018, Tabelle 2.10). Beim Endpunkt SLEDAI-2K gab es in der ITT-Population einen Patienten in der Kontrollgruppe, bei dem keine Angaben zu Baseline vorlagen (²³GSK, 2018, Tabelle 2.8).

Dies, sowie die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevanten Subpopulationen ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2 hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Für die Analyse der Endpunkte SRI6 Responder und SRI SLEDAI-2K ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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 4-29: Ergebnisse für Varianten des SRI bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Varianten des SRI - 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	BELIMUMAB	Kontrolle
SRI6		
	Population	ITT-ZVT-1
N	32	25
SRI6 Responder, n (%)	14 (43,8)	8 (32,0)
Absolute Risikoreduktion (%)		0,12
95% Konfidenzintervall		(-0,13; 0,37)
Relatives Risiko		0,73
95% Konfidenzintervall		(0,37; 1,46)
p-Wert [1]		0,4203
Odds Ratio		0,61
95% Konfidenzintervall		(0,20; 1,80)
p-Wert [2]		0,3674
	Population	ITT-ZVT-2
N	21	14
SRI6 Responder, n (%)	9 (42,9)	6 (42,9)
Absolute Risikoreduktion (%)		0,00
95% Konfidenzintervall		(-0,33; 0,33)
Relatives Risiko		1,00
95% Konfidenzintervall		(0,46; 2,18)
p-Wert [1]		>0,9999
Odds Ratio		1,00
95% Konfidenzintervall		(0,25; 3,92)
p-Wert [2]		>0,9999
	Population	ITT
N	53	40
SRI6 Responder, n (%)	21 (39,6)	13 (32,5)
Absolute Risikoreduktion (%)		0,07
95% Konfidenzintervall		(-0,12; 0,27)
Relatives Risiko		0,82

Studie	Ergebnisse für Varianten des SRI - 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	BELIMUMAB	Kontrolle
	95% Konfidenzintervall	(0,47; 1,43)
	p-Wert [1]	0,5206
	Odds Ratio	0,73
	95% Konfidenzintervall	(0,31; 1,73)
	p-Wert [2]	0,4807
	Statistische Methodik: [1] Fisher's Exact Test [2] Unadjustiertes logistisches Regressionsmodell	
SRI SLEDAI-2K		
	Population	ITT-ZVT-1
	N	32 25
	SRI SLEDAI-2K Responder, n (%)	20 (62,5) 10 (40,0)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,23
	95% Konfidenzintervall	(-0,03; 0,48)
	Relatives Risiko	0,64
	95% Konfidenzintervall	(0,37; 1,11)
	p-Wert [1]	0,1139
	Odds Ratio	0,38
	95% Konfidenzintervall	(0,13; 1,14)
	p-Wert [3]	0,0852
	Population	ITT-ZVT-2
	N	21 14
	SRI SLEDAI-2K Responder, n (%)	13 (61,9) 7 (50,0)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,12
	95% Konfidenzintervall	(-0,22; 0,45)
	Relatives Risiko	0,81
	95% Konfidenzintervall	(0,43; 1,50)
	p-Wert [1]	0,5108
	Odds Ratio	0,60
	95% Konfidenzintervall	(0,15; 2,37)
	p-Wert [3,4]	0,4628
	Population	ITT
	N	53 40
	SRI SLEDAI-2K Responder, n (%)	28 (52,8) 17 (42,5)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,10

Studie	Ergebnisse für Varianten des SRI - 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	BELIMUMAB	Kontrolle
	95% Konfidenzintervall	(-0,10; 0,31)
	Relatives Risiko	0,80
	95% Konfidenzintervall	(0,52; 1,25)
	p-Wert [1]	0,4030
	Odds Ratio	0,65
	95% Konfidenzintervall	(0,28; 1,50)
	p-Wert [3]	0,3075
Statistische Methodik: [1] Fisher's Exact Test [2] unadjustiertes logistisches Regressionsmodell [3] Logistisches Regressionsmodell mit Kovariablen Behandlungsgruppe, Alter zu Baseline (5-11 vs. 12-17) und SELENA SLEDAI Score zu Baseline (<13 vs. ≥13) [4] SELENA SLEDAI Score zu Baseline wurde auf Grund von Nichtkonvergenz aus dem Modell entfernt		
Quelle: (³² GSK, 2019, Tabellen 302.84, 302.88, 302.90, 302.94, 302.174, 302.176)		

SRI6

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt SRI6 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p \geq 0,05$).

SLEDAI-2K

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt SLEDAI-2K keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p \geq 0,05$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt: Anhaltende SRI Responder - RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Anhaltende SRI Responder

Studie	Operationalisierung
BEL114055 (PLUTO)	<p>Der 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 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>Der Endpunkt Anhaltende SRI Responder erfasst Patienten mit SRI Ansprechen in den Wochen 44, 48 und 52. Gab es zu einem dieser Zeitpunkte kein Ansprechen wird der Patient als Nicht-Responder erfasst.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anhaltende SRI Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEL114055 (PLUTO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie BEL114055 (PLUTO) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-

Population. Fehlende Daten oder Therapieversagen bei den SRI-Endpunkten und seinen Komponenten wurden als Nichtansprechen gewertet. In der ITT-Population gab es einen Patienten in der Kontrollgruppe, bei dem keine Angaben zu Baseline vorlagen (²³GSK, 2018, Tabelle 2.11). Dies, sowie die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Subpopulationen ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2 hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Für die Analyse des Endpunktes Anhaltende SRI Responder ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

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 4-32: Ergebnisse für Anhaltende SRI Responder bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Anhaltende SRI Responder- 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	BELIMUMAB	Kontrolle
	ITT-ZVT-1	
Population		
N	32	25
Anhaltende SRI Responder, n (%)	17 (53,1)	9 (36,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,17	
95% Konfidenzintervall	(-0,08; 0,43)	
Relatives Risiko	0,68	
95% Konfidenzintervall	(0,37; 1,25)	
p-Wert [1]	0,2845	
Odds Ratio	0,48	
95% Konfidenzintervall	(0,16; 1,43)	
p-Wert [2]	0,1858	
	ITT-ZVT-2	
Population		
N	21	14
Anhaltende SRI Responder, n (%)	12 (57,1)	7 (50,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,07	
95% Konfidenzintervall	(-0,27; 0,41)	
Relatives Risiko	0,88	
95% Konfidenzintervall	(0,46; 1,66)	
p-Wert [1]	0,7391	
Odds Ratio	0,74	
95% Konfidenzintervall	(0,19; 2,89)	

Studie	Ergebnisse für Anhaltende SRI Responder- 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	BELIMUMAB	Kontrolle
	p-Wert [2,3]	0,6613
	Population	ITT
	N	53
	Anhaltende SRI Responder, n (%)	23 (43,4)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,03
	95% Konfidenzintervall	(-0,17; 0,24)
	Relatives Risiko	0,92
	95% Konfidenzintervall	(0,57; 1,50)
	p-Wert [1]	0,8329
	Odds Ratio	0,89
	95% Konfidenzintervall	(0,38; 2,08)
	p-Wert [2]	0,7904
	Statistische Methodik:	
	[1] Fisher's Exact Test	
	[2] Logistisches Regressionsmodell mit Kovariablen Behandlungsgruppe, Alter zu Baseline (5-11 vs. 12-17) und SELENA SLEDAI score zu Baseline (<13 vs. ≥13)	
	[3] SELENA SLEDAI Score zu Baseline wurde auf Grund von Nichtkonvergenz aus dem Modell entfernt	
	Quelle: (32)GSK, 2019, Tabellen 302.78, 302.82, 302.172)	

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt Anhaltende SRI Responder keinen statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben. Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.3.1.5 Endpunkt: Schübe nach SFI (SLE Flare Index) - RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Schübe nach SFI“

Studie	Operationalisierung
BEL114055 (PLUTO)	<p>Die Auswertung erfolgt für alle Schübe und separat für schwere Schübe für:</p> <ol style="list-style-type: none"> den Anteil der Patienten mit Schub (Definition: s.u.) die Zeit bis zum ersten Schub gemäß dem modifizierten SELENA-SLEDAI Flare (Schub) Index (SFI) Die Analyse der „Zeit bis zum ersten Schub“ erfolgte mittels Cox (proportional hazards) Modellen. der Anteil der Patienten mit Schub im Zeitverlauf <p>Der SFI kategorisiert SLE-Schübe als mild/ moderat, wenn folgendes zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung von mind. 3 (aber auf maximal 12 Punkte) im SELENA-SLEDAI von der letzten bis zur aktuellen Untersuchung <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neue Verschlimmerung: Diskoider, photosensitiver, profunder Lupus, kutane Vaskulitis, bullöser Lupus, nasopharyngeale Ulzera, Pleuritis, Perikarditis, Arthritis, Fieber <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Prednison-Dosierung: Erhöhung der Prednison Dosierung von bis zu 0,5 mg/kg/Tag <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzunahme neuer Medikation oder Krankenhauseinweisung: Zusätzliche Schmerzmedikation oder Hydroxychloroquin für die SLE Behandlung <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im PGA (Gesamteindruck des Arztes): Anstieg des PGA Scores um $\geq 1,0$ und $\leq 2,5$ <p>Der SFI kategorisiert SLE-Schübe als schwer, wenn folgendes zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung auf >12 Punkte im SELENA-SLEDAI von der letzten bis zur aktuellen Untersuchung <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neue/ Verschlimmerung: ZNS-SLE, Vaskulitis, Nephritis, Myositis, Thrombozyten <60.000, Hämolytische Anämie mit Hb <70 g/L oder Abnahme um Hb >3 g/L Bedarf: doppelte Prednison oder Prednison Anstieg zu $>0,5$ mg/kg/day, oder Hospitalisierung <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Prednison-Dosierung: Erhöhung der Prednison Dosierung um $>0,5$ mg/kg/Tag <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzunahme neuer Medikation oder Krankenhauseinweisung: Zusätzliche Schmerzmedikation oder Hydroxychloroquin für die SLE Behandlung <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im PGA (Gesamteindruck des Arztes): Anstieg des PGA Scores um $\geq 1,0$ und $\leq 2,5$

Der modifizierte SELENA-SLEDAI SLE Flare Index (SFI) wertet solche Schübe nicht als schwer, die nur durch eine Erhöhung des SELENA-SLEDAI auf >12 Punkte gewertet würden (d.h. mindestens eins der anderen SFI-Kriterien für einen schweren Schub müssen präsent sein).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schübe nach SFI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEL114055 (PLUTO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie BEL114055 (PLUTO) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevanten Populationen ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2 hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Für die Analyse der Schübe nach SFI ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

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 4-35: Ergebnisse für Schübe nach SFI (Anteil) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)

Studie	Ergebnisse für Schübe nach SFI (Anteil) – 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Schübe nach SFI		
	Population	ITT-ZVT-1
	N	32
	Patienten mit mindestens einem Schub nach SFI während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	14 (43,8)
		15 (60,0)
	Behandlungsunterschied zu Belimumab	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-0,16
	95% Konfidenzintervall	(-0,42; 0,10)
	Relatives Risiko	0,73
	95% Konfidenzintervall	(0,44; 1,21)
	p-Wert [1]	0,2889
	Odds Ratio	0,52
	95% Konfidenzintervall	(0,18; 1,52)
	p-Wert [2]	0,2326
	Population	ITT-ZVT-2
	N	21
	Patienten mit mindestens einem Schub nach SFI während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	11 (52,4)
		10 (71,4)
	Behandlungsunterschied zu Belimumab	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-0,19
	95% Konfidenzintervall	(-0,51; 0,13)
	Relatives Risiko	0,73
	95% Konfidenzintervall	(0,43; 1,24)
	p-Wert [1]	0,3109
	Odds Ratio	0,45
	95% Konfidenzintervall	(0,11; 1,92)
	p-Wert [2,3]	0,2804

Studie	Ergebnisse für Schübe nach SFI (Anteil) – 52 Wochen		
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle	
	Population	ITT	
	N	53	40
	Patienten mit mindestens einem Schub nach SFI während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	31 (58,5)	26 (65,0)
	Behandlungsunterschied zu Belimumab		
	Absolute Risikoreduktion (%)	-0,07	
	95% Konfidenzintervall	(-0,26; 0,13)	
	Relatives Risiko	0,90	
	95% Konfidenzintervall	(0,65; 1,24)	
	p-Wert [1]	0,6675	
	Odds Ratio	0,72	
	95% Konfidenzintervall	(0,30; 1,72)	
	p-Wert [2]	0,4588	
	Schwere Schübe nach SFI		
	Population	ITT-ZVT-1	
N	32	25	
Patienten mit mindestens einem schweren Schub nach SFI während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	3 (9,4)	10 (40,0)	
Behandlungsunterschied zu Belimumab			
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,31		
95% Konfidenzintervall	(-0,52; -0,09)		
Relatives Risiko	0,23		
95% Konfidenzintervall	(0,07; 0,76)		
p-Wert [1]	0,0100		
Odds Ratio [2]	0,15		
95% Konfidenzintervall	(0,03; 0,64)		
p-Wert	0,0104		
Population	ITT-ZVT-2		
N	21	14	
Patienten mit mindestens einem schweren Schub nach SFI während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	2 (9,5)	6 (42,9)	

Studie	Ergebnisse für Schübe nach SFI (Anteil) – 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,33	
95% Konfidenzintervall	(-0,62; -0,05)	
Relatives Risiko	0,22	
95% Konfidenzintervall	(0,05; 0,95)	
p-Wert [1]	0,0386	
Odds Ratio	0,13	
95% Konfidenzintervall	(0,02; 0,83)	
p-Wert [2,3]	0,0314	
Population	ITT	
N	53	40
Patienten mit mindestens einem schweren Schub nach SFI während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	12 (22,6)	17 (42,5)
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,20	
95% Konfidenzintervall	(-0,39; -0,01)	
Relatives Risiko	0,53	
95% Konfidenzintervall	(0,29; 0,98)	
p-Wert [1]	0,0458	
Odds Ratio	0,35	
95% Konfidenzintervall	(0,14; 0,89)	
p-Wert [2]	0,0276	
statistische Methodik	Statistische Methodik: [1] Fisher's Exact Test [2] Logistische Regression mit den Kovariablen Alter zu Baseline (5-11 vs. 12-17) und SELENA SLEDAI score zu Baseline (<13 vs. ≥13) [3] SELENA SLEDAI Score zu Baseline wurde auf Grund von Nichtkonvergenz aus dem Modell entfernt	
Quelle: (32)GSK, 2019, Tabellen 302.48, 302.52, 302.54, 302.58, 302.162, 302.164)		

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie BEL114055 (PLUTO)

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Schub – 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Schübe nach SFI		
	Population	ITT-ZVT-1
	N	
	32	25
Patienten mit mindestens einem Schub nach SFI während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	14 (43,8)	15 (60,0)
Median, Zeit bis zum ersten Schub [Wochen]	NBB	16
Behandlungsunterschied zu Belimumab – Hazard Ratio		
Hazard Ratio [1]	0,46	
95% Konfidenzintervall	(0,22; 0,95)	
p-Wert	0,0366	
	Population	ITT-ZVT-2
	N	
	21	14
Patienten mit mindestens einem Schub nach SFI während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	11 (52,4)	10 (71,4)
Median, Zeit bis zum ersten Schub [Wochen]	16	NBB
Behandlungsunterschied zu Belimumab – Hazard Ratio		
Hazard Ratio [1]	0,47	
95% Konfidenzintervall	(0,19; 1,13)	
p-Wert	0,0905	
	Population	ITT
	N	
	53	40
Patienten mit mindestens einem Schub nach SFI während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	31 (58,5)	26 (65,0)
Median, Zeit bis zum ersten Schub [Wochen]	40	17
Behandlungsunterschied zu Belimumab – Hazard Ratio		
Hazard Ratio [1]	0,63	
95% Konfidenzintervall	(0,37; 1,08)	
p-Wert	0,0950	

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Schub – 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Schwere Schübe nach SFI		
	Population	ITT-ZVT-1
	N	32
	Patienten mit mindestens einem schweren Schub nach SFI während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	3 (9,4)
	Median, Zeit bis zum ersten Schub [Wochen]	NBB
Behandlungsunterschied zu Belimumab – Hazard Ratio		
	Hazard Ratio [1]	0,16
	95% Konfidenzintervall	(0,04; 0,59)
	p-Wert	0,0059
	Population	ITT-ZVT-2
	N	21
	Patienten mit mindestens einem schweren Schub nach SFI während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	2 (9,5)
	Median, Zeit bis zum ersten Schub [Wochen]	NBB
Behandlungsunterschied zu Belimumab – Hazard Ratio		
	Hazard Ratio [1,2]	0,16
	95% Konfidenzintervall	(0,03; 0,81)
	p-Wert	0,0269
	Population	ITT
	N	53
	Patienten mit mindestens einem schweren Schub nach SFI während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	12 (22,6)
	Median, Zeit bis zum ersten Schub [Wochen]	NBB
Behandlungsunterschied zu Belimumab – Hazard Ratio		
	Hazard Ratio [1]	0,39
	95% Konfidenzintervall	(0,18; 0,84)
	p-Wert	0,0166

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Schub – 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
statistische Methodik	[1] Cox Proportional Hazards Model mit Kovariablen Behandlungsgruppe, Alter zu Baseline (5-11 vs. 12-17) und SELENA SLEDAI score zu Baseline (<13 vs. ≥13) [2] SELENA SLEDAI Score zu Baseline wurde auf Grund von begrenzten Daten aus dem Modell entfernt	
NBB=Nicht berechenbar (auf Grund eines Anteils von Patienten mit Ereignis unter 50%)		
Quelle: (²³ GSK, 2018, Abbildungen (Figures) 2.22, 2.23; ³² GSK, 2019, Tabellen 302.29, 302.33, 302.35, 302.39, 302.154, 302.156; ³³ GSK, 2019, Abbildung 302.08, 302.13, 302.20, 302.22)		

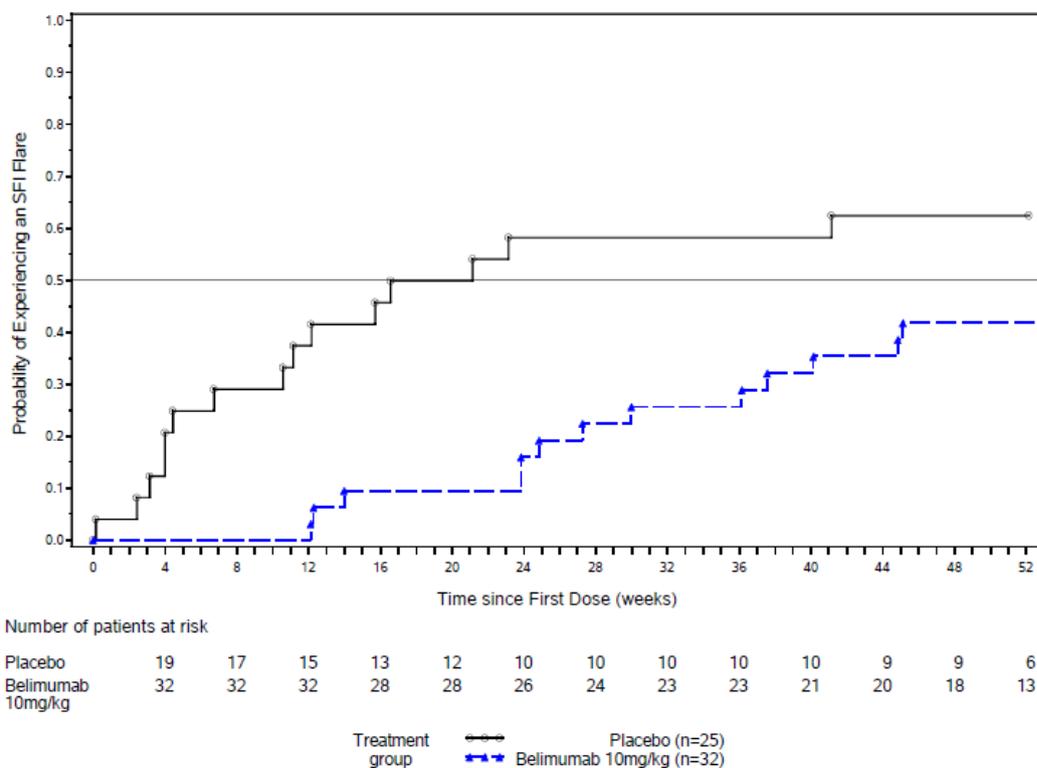


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve; Zeit bis zum ersten Schub nach SFI – ITT- ZVT-1-Population - BEL114055 (PLUTO) (³³GSK, 2019, Abbildung 302.13)

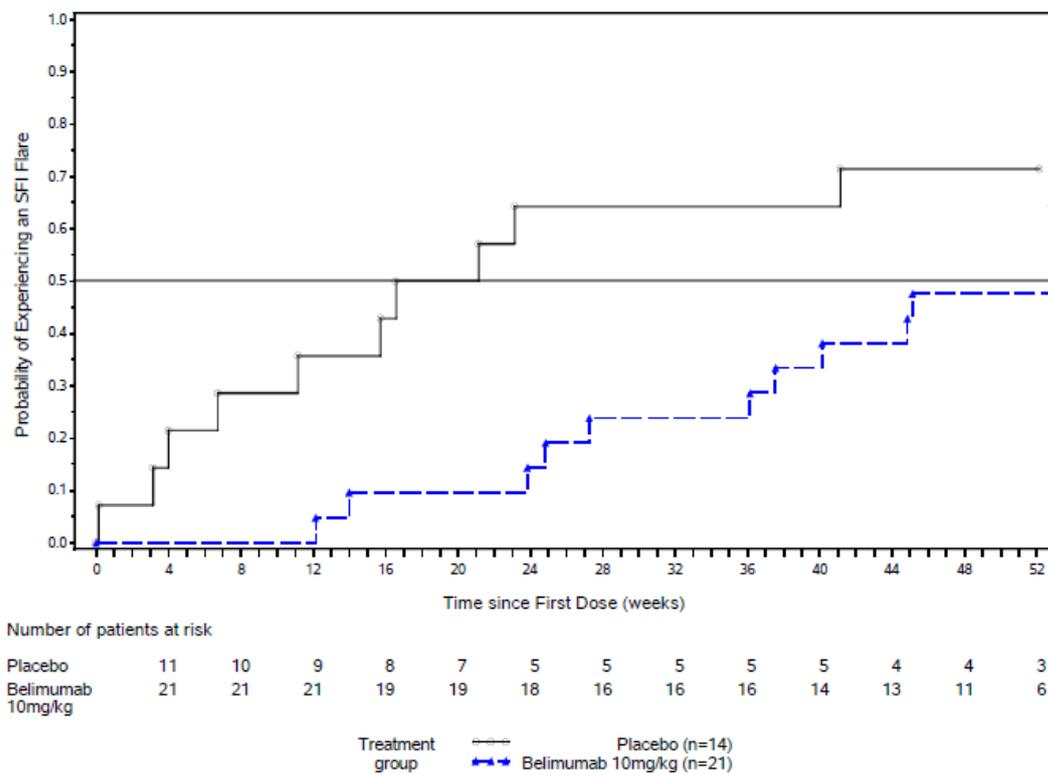


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve; Zeit bis zum ersten Schub nach SFI – ITT- ZVT-2-Population - BEL114055 (PLUTO) (GSK, 2019, Abbildungen 302.22)

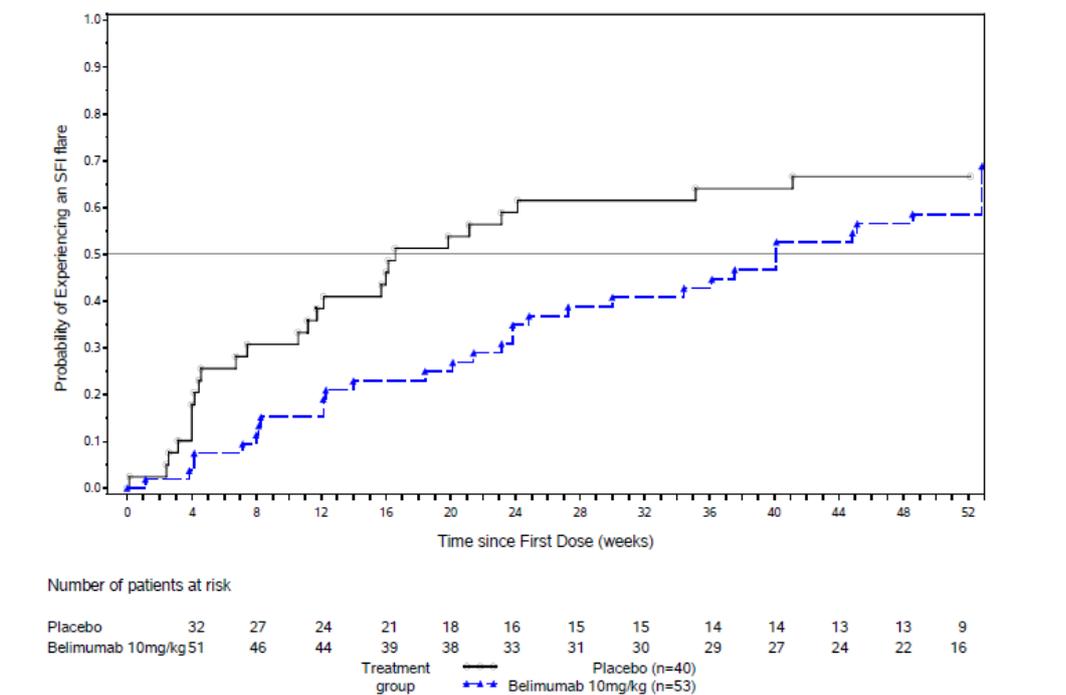


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve; Zeit bis zum ersten Schub nach SFI - ITT-Population - BEL114055 (PLUTO) (²³GSK, 2018, Abbildung 2.23)

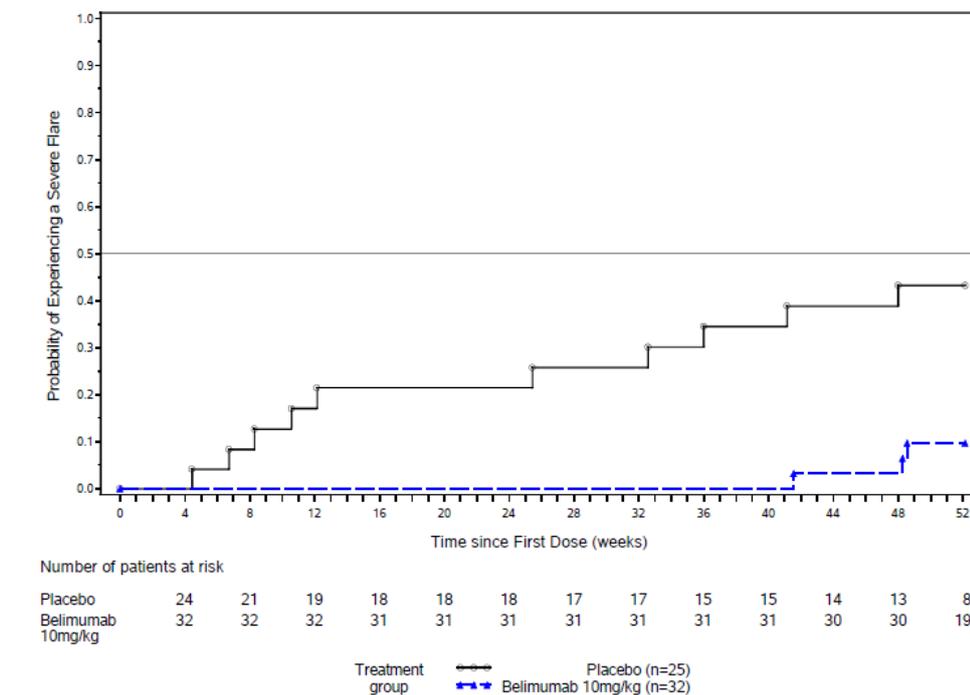


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve; Zeit bis zum ersten schweren Schub nach SFI – ITT-ZVT-1-Population - BEL114055 (PLUTO) (³³GSK, 2019, Abbildung 302.08)

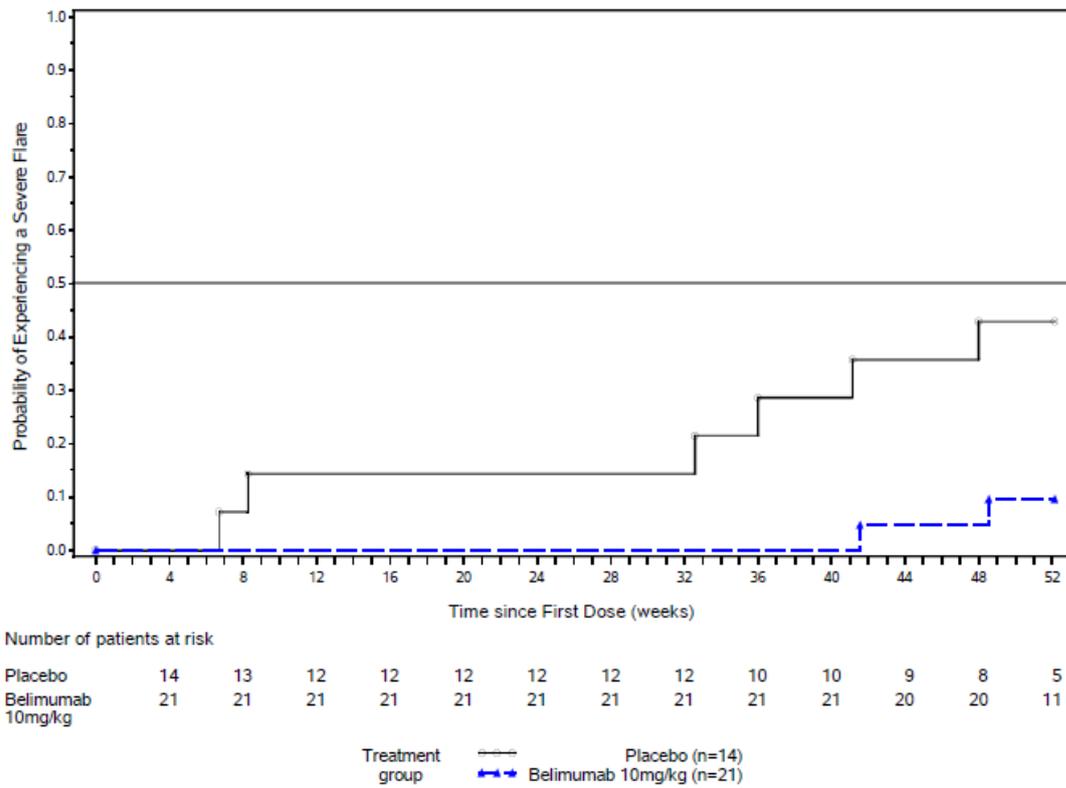


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve; Zeit bis zum ersten schweren Schub nach SFI – ITT-ZVT-2-Population - BEL114055 (PLUTO) (³³GSK, 2019, Abbildung 302.20)

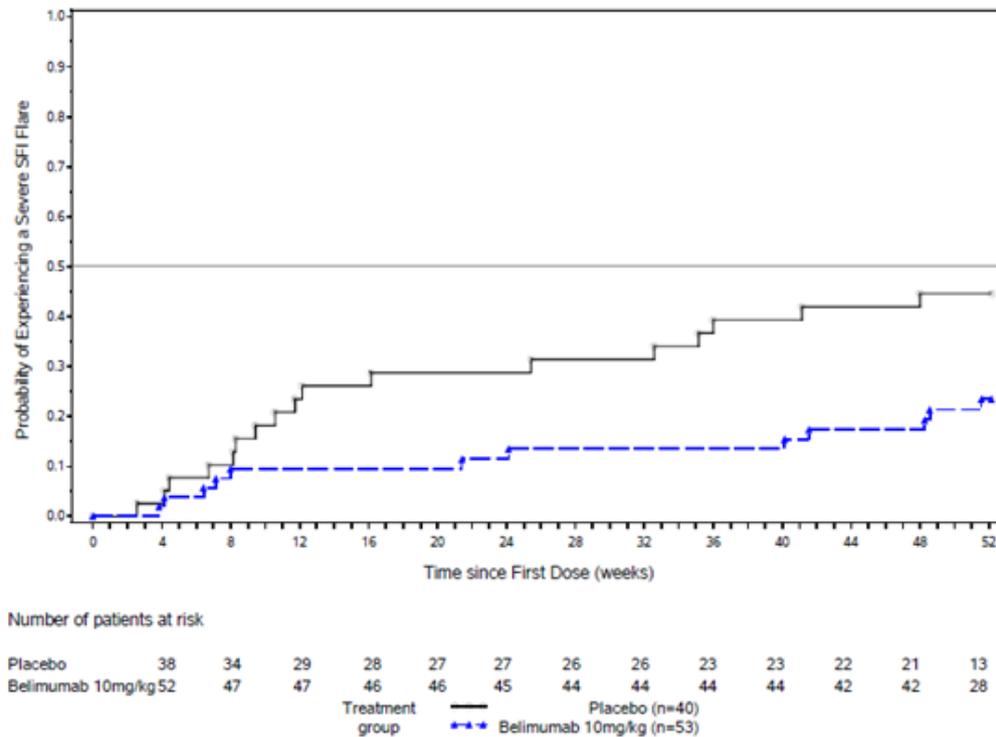


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve; Zeit bis zum ersten schweren Schub nach SFI - ITT-Population - BEL114055 (PLUTO) (²³GSK, 2018, Abbildung 2.22)

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Schübe nach SFI im Zeitverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)

Studie	Ergebnisse für Schübe nach SFI im Zeitverlauf – 52 Wochen		
BEL114055 (PLUTO)		Belimumab	Kontrolle
Schübe nach SFI im Zeitverlauf			
	Population	ITT-ZVT-1	
	N	32	25
Patienten mit einem Schub nach SFI im Zeitverlauf, n (%)	Baseline	0	3 (12,0)
	Woche 4	0	6 (24,0)
	Woche 8	0	7 (28,0)
	Woche 12	2 (6,3)	10 (40,0)
	Woche 16	3 (9,4)	12 (48,0)
	Woche 20	3 (9,4)	13 (52,0)
	Woche 24	6 (18,8)	14 (56,0)
	Woche 28	7 (21,9)	14 (56,0)
	Woche 32	8 (25,0)	14 (56,0)

Studie	Ergebnisse für Schübe nach SFI im Zeitverlauf – 52 Wochen		
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle	
	Woche 36	10 (31,3)	14 (56,0)
	Woche 40	11 (34,4)	14 (56,0)
	Woche 44	13 (40,6)	15 (60,0)
	Woche 48	13 (40,6)	15 (60,0)
	Woche 52	14 (43,8)	15 (60,0)
	Population	ITT-ZVT-2	
	N	21	14
	Baseline	0	1 (7,1)
	Woche 4	0	3 (21,4)
	Woche 8	0	4 (28,6)
	Woche 12	1 (4,8)	5 (35,7)
	Woche 16	2 (9,5)	7 (50,0)
	Woche 20	2 (9,5)	8 (57,1)
	Woche 24	4 (19,0)	9 (64,3)
	Woche 28	5 (23,8)	9 (64,3)
	Woche 32	5 (23,8)	9 (64,3)
	Woche 36	7 (33,3)	9 (64,3)
	Woche 40	8 (38,1)	9 (64,3)
	Woche 44	10 (47,6)	10 (71,4)
	Woche 48	10 (47,6)	10 (71,4)
	Woche 52	11 (52,4)	10 (71,4)
	Population	ITT	
	N	53	40
	Baseline	7 (13,2)	5 (12,5)
	Woche 4	4 (7,5)	10 (25,0)
	Woche 8	8 (15,1)	12 (30,0)
	Woche 12	11 (20,8)	16 (40,0)
	Woche 16	13 (24,5)	20 (50,0)
	Woche 20	14 (26,4)	22 (55,0)
	Woche 24	19 (35,8)	24 (60,0)
	Woche 28	20 (37,7)	24 (60,0)
	Woche 32	21 (39,6)	24 (60,0)
	Woche 36	24 (45,3)	25 (62,5)
	Woche 40	26 (49,1)	25 (62,5)

Studie	Ergebnisse für Schübe nach SFI im Zeitverlauf – 52 Wochen		
BEL114055 (PLUTO)		Belimumab	Kontrolle
	Woche 44	29 (54,7)	26 (65,0)
	Woche 48	30 (56,6)	26 (65,0)
	Woche 52	31 (58,5)	26 (65,0)
Patienten mit einem schweren Schub nach SFI im Zeitverlauf, n (%)	Population	ITT-ZVT-1	
	N	32	25
	Baseline	0	3 (12,0)
	Woche 4	0	1 (4,0)
	Woche 8	0	3 (12,0)
	Woche 12	0	5 (20,0)
	Woche 16	0	5 (20,0)
	Woche 20	0	5 (20,0)
	Woche 24	0	5 (20,0)
	Woche 28	0	6 (24,0)
	Woche 32	0	6 (24,0)
	Woche 36	0	7 (28,0)
	Woche 40	1 (3,1)	8 (32,0)
	Woche 44	1 (3,1)	9 (36,0)
	Woche 48	1 (3,1)	10 (40,0)
Woche 52	3 (9,4)	10 (40,0)	
	Population	ITT-ZVT-2	
N	21	14	
Baseline	0	1 (7,1)	
Woche 4	0	0	
Woche 8	2 (14,3)	0	
Woche 12	2 (14,3)	0	
Woche 16	2 (14,3)	0	
Woche 20	2 (14,3)	0	
Woche 24	2 (14,3)	0	
Woche 28	2 (14,3)	0	
Woche 32	2 (14,3)	0	
Woche 36	3 (21,4)	0	
Woche 40	4 (28,6)	1 (4,8)	

Studie	Ergebnisse für Schübe nach SFI im Zeitverlauf – 52 Wochen		
BEL114055 (PLUTO)		Belimumab	Kontrolle
	Woche 44	5 (35,7)	1 (4,8)
	Woche 48	6 (42,9)	1 (4,8)
	Woche 52	6 (42,9)	2 (9,5)
	Population	ITT	
	N	53	40
	Baseline	4 (7,5)	5 (12,5)
	Woche 4	2 (3,8)	3 (7,5)
	Woche 8	4 (7,5)	6 (15,0)
	Woche 12	5 (9,4)	10 (25,0)
	Woche 16	5 (9,4)	10 (25,0)
	Woche 20	5 (9,4)	11 (27,5)
	Woche 24	7 (13,2)	11 (27,5)
	Woche 28	7 (13,2)	12 (30,0)
	Woche 32	7 (13,2)	12 (30,0)
	Woche 36	7 (13,2)	13 (32,5)
	Woche 40	8 (15,1)	15 (37,5)
	Woche 44	9 (17,0)	16 (40,0)
	Woche 48	9 (17,0)	17 (42,5)
	Woche 52	12 (22,6)	17 (42,5)
Quelle: ⁽³²⁾ GSK, 2019, Tabellen 302.42, 302.43, 302.45, 302.46, 302.159, 302.160			

Schübe nach SFI

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt Schübe nach SFI keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p \geq 0,05$).

Schwere Schübe nach SFI

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt Schwere Schübe nach SFI einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Belimumab sowohl in der ITT-ZVT-1-, der ITT-ZVT-2- als auch in der ITT-Population.

Zeit bis zum ersten Schub

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Schub nach SFI einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Belimumab in der ITT-ZVT-1-Population und keinen signifikanten Behandlungsunterschied in der ITT-Population und der ITT-ZVT-2-Population ($p \geq 0,05$).

Zeit bis zum ersten schweren Schub

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schweren Schub einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Belimumab sowohl in der ITT-ZVT-1-Population und ITT-ZVT-2-Population als auch in der ITT-Population.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.3.1.6 Endpunkt: Renale Schübe - RCT

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von renalen Schüben

Studie	Operationalisierung
BEL114055 (PLUTO)	<p>Dargestellt werden:</p> <p>(a) Zeit bis zum ersten renalen Schub (b) Renale Schübe im Zeitverlauf</p> <p>Ein renaler Schub ist definiert als das Auftreten von einem oder mehr der folgenden Kriterien an zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Visiten:</p> <p>1. Ein reproduzierbarer Anstieg der 24 Stunden Urin Protein Äquivalenz Level auf</p> <p>a) >1 g wenn Baseline Wert <0,2 g b) >2 g wenn Baseline $\geq 0,2$ g und ≤ 1 g, oder c) Mehr als verdoppelter Baseline Wert, wenn dieser >1 g ist</p> <p>2. Eine reproduzierbare Abnahme der GFR >20% begleitet von Proteinurie (>1 g/24h Äquivalent) und/oder Zellzylindern (Erythrozyten oder Leukozyten)</p> <p>Reproduzierbar heißt hier, dass das betreffende Kriterium an zwei aufeinanderfolgenden Visiten erfüllt sein muss.</p> <p>Zeit bis zum ersten renalen Schub wird folgendermaßen berechnet: Zeit bis zum ersten renalen Schub (Tagen) = Datum des ersten renalen Schubs – Datum des Behandlungsstarts + 1</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für renale Schübe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEL114055 (PLUTO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie BEL114055 (PLUTO) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevanten Populationen ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2 hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Für die Analyse der renalen Schübe ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

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 Zeit bis zum ersten renalen Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie BEL114055 (PLUTO)

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zum ersten renalen Schub – 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
renale Schübe		
	ITT-ZVT-1	
Population		
N	32	25
Patienten mit mindestens einem renalen Schub während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	2 (8,0)
Median, Zeit bis zum ersten renalen Schub [Wochen]	NBB	NBB
Hazard Ratio konnten auf Grund der geringen Fallzahl nicht berechnet werden		
	ITT-ZVT-2	
Population		
N	21	14
Patienten mit mindestens einem renalen Schub während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	1 (7,1)
Median, Zeit bis zum ersten renalen Schub [Wochen]	NBB	NBB
Hazard Ratio konnten auf Grund der geringen Fallzahl nicht berechnet werden		

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zum ersten renalen Schub – 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
	Population	ITT
	N	
	53	40
	Anzahl Patienten mit mindestens einem renalen Schub während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	
	0	4 (10,0)
	Median, Zeit bis zum ersten renalen Schub [Wochen]	
	NBB	NBB
Hazard Ratio konnten auf Grund der geringen Fallzahl nicht berechnet werden		
NBB=Nicht berechenbar (auf Grund eines Anteils von Patienten mit Ereignis unter 50%)		
Quelle: (²³ GSK, 2018, Tabellen 2.34, Abbildung 2.24; ³² GSK, 2019, Tabellen 302.41, 302.158; ³³ GSK, 2019, Abbildung 302.15, 302.24)		

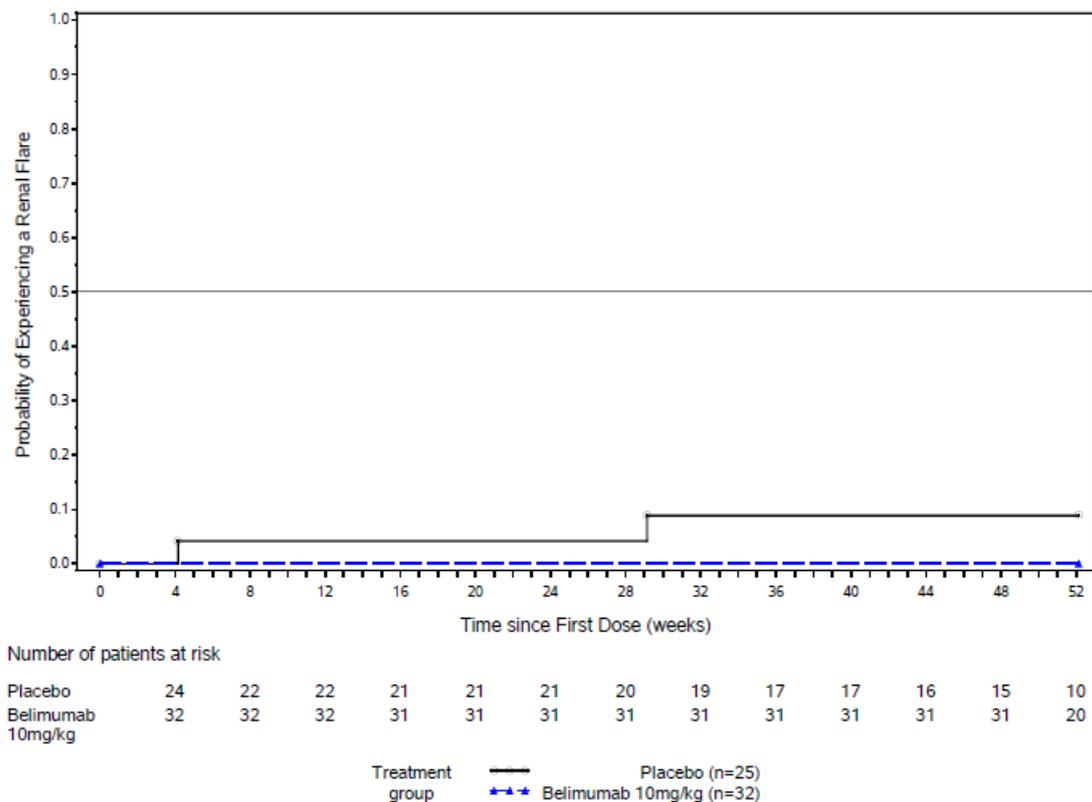


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve; Zeit bis zum ersten renalen Schub – ITT-ZVT-1-Population - BEL114055 (PLUTO) (³³GSK, 2019, Abbildung 302.15)

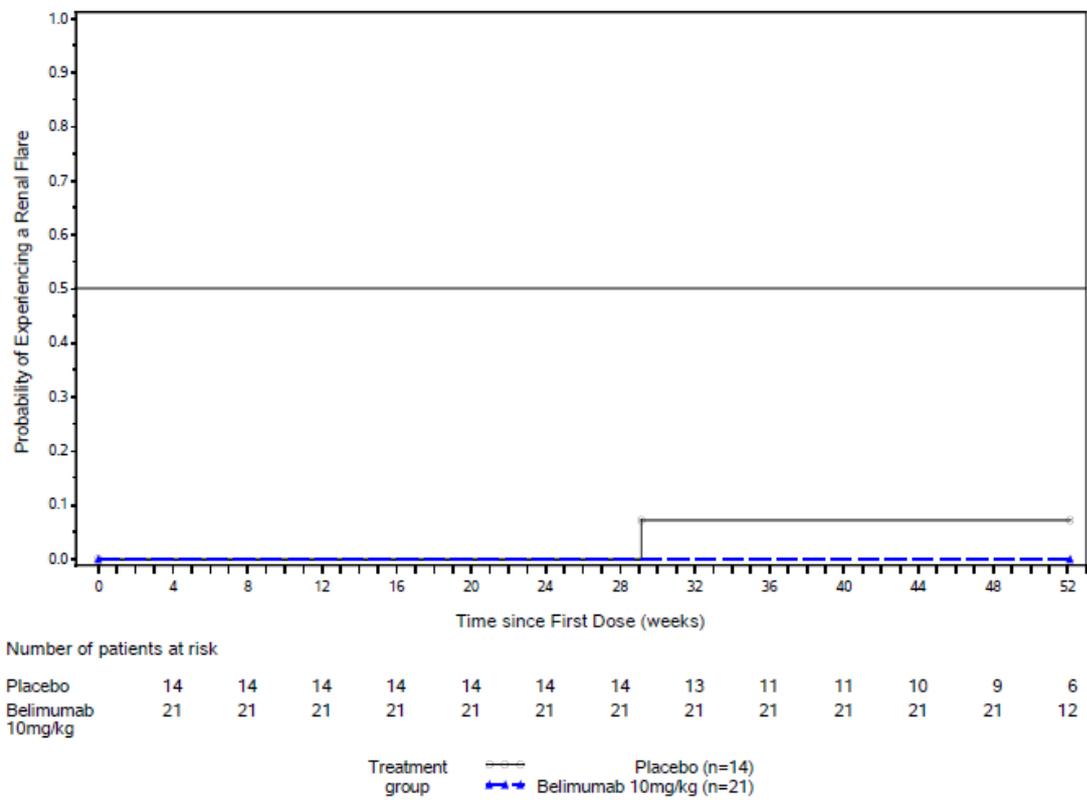


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve; Zeit bis zum ersten renalen Schub – ITT-ZVT-2-Population - BEL114055 (PLUTO) (GSK, 2019, Abbildung 302.24)

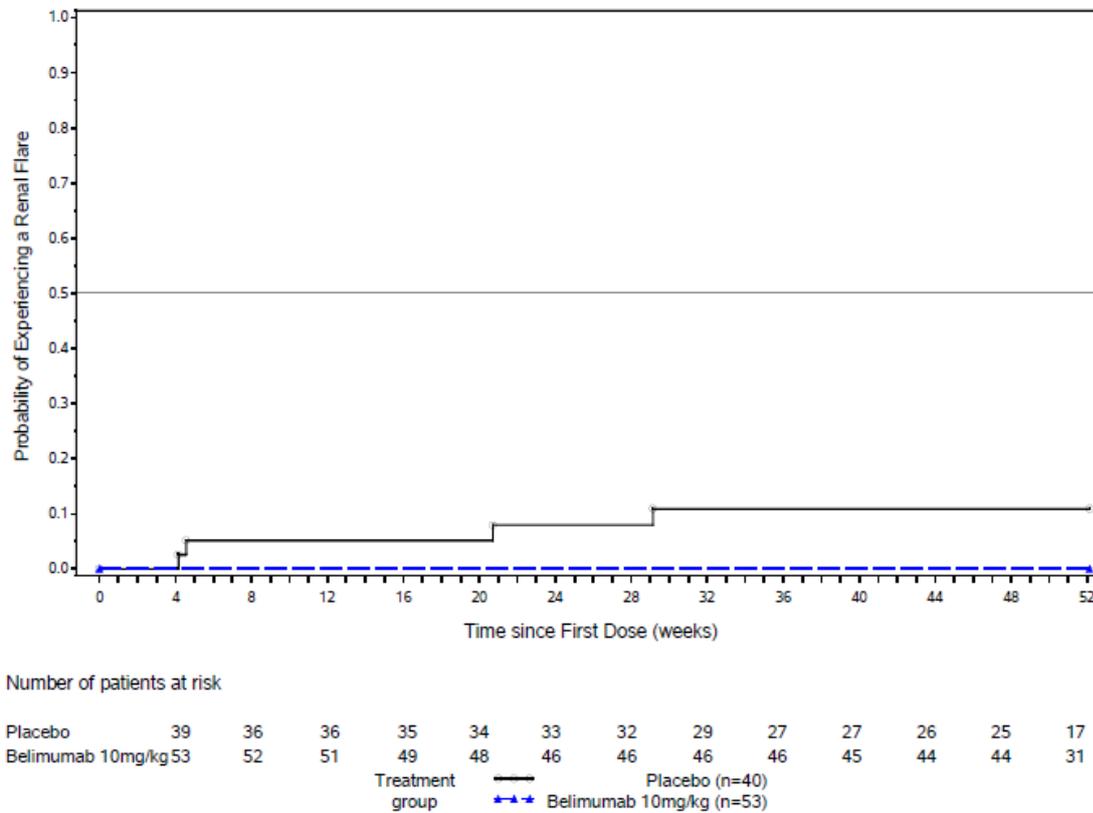


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve; Zeit bis zum ersten renalen Schub - ITT-Population - BEL114055 (PLUTO) (23GSK, 2018, Abbildung 2.24)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für renale Schübe im Zeitverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)

Studie	Ergebnisse für renale Schübe im Zeitverlauf – 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Renale Schübe im Zeitverlauf		
Population	ITT-ZVT-1	
N	32	25
Woche 4	0	1 (4,0)
Woche 8	0	1 (4,0)
Woche 12	0	1 (4,0)
Woche 16	0	1 (4,0)
Woche 20	0	1 (4,0)
Woche 24	0	1 (4,0)
Woche 28	0	2 (8,0)
Woche 32	0	2 (8,0)

Studie	Ergebnisse für renale Schübe im Zeitverlauf – 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Woche 36	0	2 (8,0)
Woche 40	0	2 (8,0)
Woche 44	0	2 (8,0)
Woche 48	0	2 (8,0)
Woche 52	0	2 (8,0)
Population	ITT-ZVT-2	
N	21	14
Woche 4	0	0
Woche 8	0	0
Woche 12	0	0
Woche 16	0	0
Woche 20	0	0
Woche 24	0	0
Woche 28	0	1 (7,1)
Woche 32	0	1 (7,1)
Woche 36	0	1 (7,1)
Woche 40	0	1 (7,1)
Woche 44	0	1 (7,1)
Woche 48	0	1 (7,1)
Woche 52	0	1 (7,1)
Population	ITT	
N	53	40
Woche 4	0	2 (5,0)
Woche 8	0	2 (5,0)
Woche 12	0	2 (5,0)
Woche 16	0	2 (5,0)
Woche 20	0	3 (7,5)
Woche 24	0	3 (7,5)
Woche 28	0	4 (10,0)
Woche 32	0	4 (10,0)
Woche 36	0	4 (10,0)
Woche 40	0	4 (10,0)
Woche 44	0	4 (10,0)
Woche 48	0	4 (10,0)

Studie	Ergebnisse für renale Schübe im Zeitverlauf – 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Woche 52	0	4 (10,0)
Quelle: (³² GSK, 2019, Tabellen 302.44, 302.47, 302.161)		

In der Studie BEL114055 (PLUTO) traten im Belimumab-Arm keine renalen Schübe auf. Der relative Behandlungsunterschied im Endpunkt Zeit bis zum ersten renalen Schub war deshalb nicht berechenbar. Innerhalb der Kontrollgruppe hatten 2 Patienten der ITT-ZVT-1 Population, 1 Patient in der ITT-ZVT-2 Population, sowie 4 Patienten der ITT Population mindestens einen renalen Schub.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.3.1.7 Endpunkt: Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI) – RCT

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA SLEDAI)

Studie	Operationalisierung
BEL114055 (PLUTO)	<p>Für die Analyse der Verbesserung der jeweiligen Organbeteiligung wurden nur Patienten eingeschlossen, deren jeweiliges Organsystem auch zu Baseline betroffen war.</p> <p>Eine Verbesserung der Organbeteiligung ist definiert als Abnahme des SELENA-SLEDAI-Scores des selben Organsystems in Woche 52 verglichen mit Baseline.</p> <p>Es wurden 8 Organsysteme erfasst: Mukokutan, Muskuloskeletal, Immunologisch, Renal, Serös (Pleuritis, Perikarditis), Hämatologisch, ZNS, Vaskulär.</p> <p>Die Organsysteme „Renal“, „Serös“, „Hämatologisch“, „ZNS“, und „vaskulär“ wurden auf Grund der geringen Fallzahlen von weniger als 10 Ereignissen in beiden Behandlungsarmen deskriptiv dargestellt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA SLEDAI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEL114055 (PLUTO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie BEL114055 (PLUTO) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevanten Populationen ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2 hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Für die Analyse der Verbesserung der Organbeteiligung ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

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 4-44: Ergebnisse für Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA SLEDAI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)

Studie	Ergebnisse für Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI) – 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Zentrales Nervensystem		
	Population	ITT-ZVT-1
	N	32
	Behandlungsunterschied zu Belimumab	
	Patienten mit Beteiligung (SELENA-SLEDAI) des ZNS zu Baseline, n	2
	Patienten mit Verbesserung in Woche 52, n (%)	1 (50,0)
	Population	ITT-ZVT-2
	N	21
	Behandlungsunterschied zu Belimumab	
	Patienten mit Beteiligung (SELENA-SLEDAI) des ZNS zu Baseline, n	1
	Patienten mit Verbesserung in Woche 52, n (%)	1 (100,0)
	Population	ITT
	N	53
	Behandlungsunterschied zu Belimumab	
	Patienten mit Beteiligung (SELENA-SLEDAI) des ZNS zu Baseline, n	2
	Patienten mit Verbesserung in Woche 52, n (%)	1 (50,0)

Studie	Ergebnisse für Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI) – 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Serös (Pleuritis, Perikarditis)		
Population	ITT-ZVT-1	
N	32	25
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Patienten mit Beteiligung der serösen Häute (SELENA-SLEDAI) zu Baseline, n	2	2
Anzahl der Patienten mit Verbesserung in Woche 52, n (%)	1 (50,0)	1 (50,0)
Population	ITT-ZVT-2	
N	21	14
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Patienten mit Beteiligung der serösen Häute (SELENA-SLEDAI) zu Baseline, n	2	1
Anzahl der Patienten mit Verbesserung in Woche 52, n (%)	1 (50,0)	1 (100,0)
Population	ITT	
N	53	40
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Patienten mit Beteiligung der serösen Häute (SELENA-SLEDAI) zu Baseline, n	4	2
Patienten mit Verbesserung in Woche 52, n (%)	3 (75,0)	1 (50,0)
Hämatologisch		
Population	ITT-ZVT-1	
N	32	25
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Patienten mit hämatologischer Beteiligung (SELENA-SLEDAI) zu Baseline, n	1	2
Patienten mit Verbesserung in Woche 52, n (%)	1 (100,0)	0

Studie	Ergebnisse für Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI) – 52 Wochen		
BEL114055 (PLUTO)		Belimumab	Kontrolle
	Population	ITT-ZVT-2	
	N	21	14
	Behandlungsunterschied zu Belimumab		
	Patienten mit hämatologischer Beteiligung (SELENA-SLEDAI) zu Baseline, n	0	1
	Patienten mit Verbesserung in Woche 52, n (%)	0	0
	Population	ITT	
	N	53	40
	Behandlungsunterschied zu Belimumab		
	Patienten mit hämatologischer Beteiligung (SELENA-SLEDAI) zu Baseline, n	3	2
	Patienten mit Verbesserung in Woche 52, n (%)	3 (100,0)	0
	Renal		
	Population	ITT-ZVT-1	
	N	32	25
Behandlungsunterschied zu Belimumab			
Patienten mit renaler Beteiligung (SELENA-SLEDAI) zu Baseline, n	3	4	
Patienten mit Verbesserung in Woche 52, n (%)	1 (33,3)	1 (25,0)	
Population	ITT-ZVT-2		
N	21	14	
Behandlungsunterschied zu Belimumab			
Patienten mit renaler Beteiligung (SELENA-SLEDAI) zu Baseline, n	1	2	
Patienten mit Verbesserung in Woche 52, n (%)	0	1 (50,0)	
Population	ITT		
N	53	40	
Behandlungsunterschied zu Belimumab			
Patienten mit renaler Beteiligung (SELENA-SLEDAI) zu Baseline, n	10	8	

Studie	Ergebnisse für Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI) – 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Patienten mit Verbesserung in Woche 52, n (%)	4 (40,0)	1 (12,5)
Vaskulär		
Population	ITT-ZVT-1	
N	32	25
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Patienten mit vaskulärer Beteiligung (SELENA-SLEDAI) zu Baseline, n	1	1
Patienten mit Verbesserung in Woche 52, n (%)	1 (100,0)	1 (100,0)
Population	ITT-ZVT-2	
N	21	14
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Patienten mit vaskulärer Beteiligung (SELENA-SLEDAI) zu Baseline, n	0	1
Patienten mit Verbesserung in Woche 52, n (%)	0	1 (100,0)
Population	ITT	
N	53	40
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Patienten mit vaskulärer Beteiligung (SELENA-SLEDAI) zu Baseline, n	2	1
Patienten mit Verbesserung in Woche 52, n (%)	1 (50,0)	1 (100)
Mukokutan		
Population	ITT-ZVT-1	
N	32	25
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Patienten mit mukokutaner Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI) zu Baseline, n	30	21
Patienten mit Verbesserung in Woche 52, n (%)	21 (70,0)	8 (38,1)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,32	
95% Konfidenzintervall	(0,05; 0,58)	
Relatives Risiko	0,54	

Studie	Ergebnisse für Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI) – 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
95% Konfidenzintervall	(0,30; 0,99)	
p-Wert [1]	0,0432	
Odds Ratio	0,27	
95% Konfidenzintervall	(0,08; 0,89)	
p-Wert [2,3]	0,0316	
Population	ITT-ZVT-2	
N	21	14
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Patienten mit mukokutaner Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI) zu Baseline, n	20	11
Patienten mit Verbesserung in Woche 52, n (%)	15 (75,0)	6 (54,5)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,20	
95% Konfidenzintervall	(-0,15; 0,55)	
Relatives Risiko	0,73	
95% Konfidenzintervall	(0,40; 1,32)	
p-Wert [1]	0,4232	
Odds Ratio	0,40	
95% Konfidenzintervall	(0,08; 1,90)	
p-Wert [2]	0,2496	
Population	ITT	
N	53	40
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Patienten mit mukokutaner Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI) zu Baseline, n	50	35
Anzahl Patienten mit Verbesserung in Woche 52, n (%)	32 (64,0)	19 (54,3)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,10	
95% Konfidenzintervall	(-0,11; 0,31)	
Relatives Risiko	0,85	
95% Konfidenzintervall	(0,59; 1,23)	
p-Wert [1]	0,3798	

Studie	Ergebnisse für Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI) – 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Odds Ratio	0,68	
95% Konfidenzintervall	(0,28; 1,66)	
p-Wert [2]	0,3961	
Muskuloskelettal		
Population	ITT-ZVT-1	
N	32	25
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Patienten mit muskuloskelettaler Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI) zu Baseline, n	21	20
Patienten mit Verbesserung in Woche 52, n (%)	16 (76,2)	11 (55,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,21	
95% Konfidenzintervall	(-0,07; 0,50)	
Relatives Risiko	0,72	
95% Konfidenzintervall	(0,45; 1,15)	
p-Wert [1]	0,1971	
Odds Ratio	0,40	
95% Konfidenzintervall	(0,10; 1,54)	
p-Wert [2,3]	0,1810	
Population	ITT-ZVT-2	
N	21	14
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Patienten mit muskuloskelettaler Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI) zu Baseline, n	13	11
Patienten mit Verbesserung in Woche 52, n (%)	11 (84,6)	7 (63,6)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,21	
95% Konfidenzintervall	(-0,14; 0,56)	
Relatives Risiko	0,75	
95% Konfidenzintervall	(0,45; 1,24)	
p-Wert [1]	0,3572	
Odds Ratio	0,32	
95% Konfidenzintervall	(0,05; 2,22)	
p-Wert [2]	0,2483	

Studie	Ergebnisse für Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI) – 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
	Population	ITT
	N	53
		40
	Behandlungsunterschied zu Belimumab	
	Patienten mit muskuloskelettaler Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI) zu Baseline, n	35
		33
	Patienten mit Verbesserung in Woche 52, n (%)	25 (71,4)
		17 (51,5)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,20
	95% Konfidenzintervall	(-0,03; 0,43)
	Relatives Risiko	0,72
	95% Konfidenzintervall	(0,49; 1,07)
	p-Wert [1]	0,1341
	Odds Ratio	0,37
	95% Konfidenzintervall	(0,13; 1,07)
	p-Wert [2]	0,0668
	Immunologisch	
	Population	ITT-ZVT-1
	N	32
		25
	Behandlungsunterschied zu Belimumab	
	Patienten mit immunologischer Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI) zu Baseline, n	26
		19
	Patienten mit Verbesserung in Woche 52, n (%)	7 (26,9)
		4 (21,1)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,06
	95% Konfidenzintervall	(-0,19; 0,31)
	Relatives Risiko	0,78
	95% Konfidenzintervall	(0,27; 2,29)
	p-Wert [1]	0,7363
	Odds Ratio	0,68
	95% Konfidenzintervall	(0,16; 2,84)
	p-Wert [2]	0,5984
	Population	ITT-ZVT-2
	N	21
		14

Studie	Ergebnisse für Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI) – 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Patienten mit immunologischer Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI) zu Baseline, n	16	10
Patienten mit Verbesserung in Woche 52, n (%)	3 (18,8)	4 (40,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	NB	
95% Konfidenzintervall	NB	
Relatives Risiko	NB	
95% Konfidenzintervall	NB	
p-Wert [1]	NB	
Odds Ratio	NB	
95% Konfidenzintervall	NB	
p-Wert [2]	NB	
Population	ITT	
N	53	40
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Patienten mit immunologischer Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI) zu Baseline, n	41	28
Patienten mit Verbesserung in Woche 52, n (%)	8 (19,5)	6 (21,4)
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,02	
95% Konfidenzintervall	(-0,21; 0,18)	
Relatives Risiko	1,10	
95% Konfidenzintervall	(0,43; 2,82)	
p-Wert [1]	>0,9999	
Odds Ratio	1,17	
95% Konfidenzintervall	(0,35; 3,90)	
p-Wert [2]	0,8027	
statistische Methodik	[1] Fisher's Exact Test [2] Logistisches Regressionsmodell mit Kovariablen Behandlungsgruppe, und SELENA SLEDAI score zu Baseline (<13 vs. ≥13) (Die Kovariable Alter musste auf Grund von Nullzellen aus dem Modell entfernt werden) [3] SELENA SLEDAI Score zu Baseline wurde auf Grund von Nichtkonvergenz aus dem Modell entfernt	
Quelle: (³² GSK, 2019, Tabellen 302.60, 302.64, 302.166)		

Aufgrund geringer Fallzahlen wurde der Endpunkt Verbesserung der Organbeteiligung für die Organsysteme Zentrales Nervensystem, Serös (Pleuritis, Perikarditis), Hämatologisch, Renal und Vaskulär für die ITT-Population als auch die ITT-ZVT-1-Population und die ITT-ZVT-2-Population nur deskriptiv dargestellt. Dies trifft auch auf das immunologische Organsystem bei der ITT-ZVT-2 Population zu.

Verbesserung der Organbeteiligung – Mukokutan

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt Verbesserung der Organbeteiligung–Mukokutan einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Belimumab in der ITT-ZVT-1-Population und keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied in der ITT-Population und der ITT-ZVT-2-Population ($p \geq 0,05$).

Verbesserung der Organbeteiligung – Muskuloskelettal

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt Verbesserung der Organbeteiligung–Muskuloskelettal keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p \geq 0,05$).

Verbesserung der Organbeteiligung – Immunologisch

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt Verbesserung der Organbeteiligung–Immunologisch keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p \geq 0,05$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.3.1.8 Endpunkt: Prednison Reduktion - RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Prednison Reduktion $\geq 25\%$ (Anteil)

Studie	Operationalisierung
BEL114055 (PLUTO)	Alle Kortikosteroide werden in eine Prednison Äquivalenzdosis umgewandelt (mg / Tag), deshalb beziehen sich alle Analysen auf die durchschnittliche tägliche Prednison Äquivalenzdosis anstatt auf die durchschnittliche tägliche Steroid Dosis. Für die durchschnittliche tägliche Prednison Äquivalenzdosis werden alle Steroide, die iv, intramuskulär, subkutan, intradermal und oral verabreicht werden, beachtet. Responder für die Analyse Prednison Reduktion $\geq 25\%$ sind die Patienten, die eine Reduktion der durchschnittlichen täglichen Prednison Äquivalenzdosis zwischen Woche 44-52 um $\geq 25\%$ im Vergleich zu Baseline erreichen

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Prednison Reduktion $\geq 25\%$ (Anteil) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEL114055 (PLUTO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie BEL114055 (PLUTO) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevanten Populationen ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2 hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Für die Analyse der Prednison Reduktion ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

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 4-47: Ergebnisse für Prednison Reduktion $\geq 25\%$ (Anteil) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)

Studie	Ergebnisse für Prednison Reduktion $\geq 25\%$ (Anteil) – 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Prednison Reduktion		
Population		
N	32	25
ITT-ZVT-1		
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Patienten mit Prednison-Gebrauch zu Baseline, n	31	23
Patienten mit Prednison Reduktion $\geq 25\%$ während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	7 (22,6)	3 (13,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,10	
95% Konfidenzintervall	(-0,11; 0,30)	
Relatives Risiko	0,58	
95% Konfidenzintervall	(0,17; 2,00)	
p-Wert [1]	0,4886	
Odds Ratio	0,70	
95% Konfidenzintervall	(0,15; 3,36)	
p-Wert [2]	0,6587	
Population		
ITT-ZVT-2		
N	21	14
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Patienten mit Prednison-Gebrauch zu Baseline, n	20	13
Patienten mit Prednison Reduktion $\geq 25\%$ während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	6 (30,0)	1 (7,7)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,22	
95% Konfidenzintervall	(-0,02; 0,47)	
Relatives Risiko	0,26	
95% Konfidenzintervall	(0,03; 1,89)	
p-Wert [1]	0,2018	

Studie	Ergebnisse für Prednison Reduktion $\geq 25\%$ (Anteil) – 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Odds Ratio	0,29	
95% Konfidenzintervall	(0,03; 3,07)	
p-Wert [2]	0,3030	
Population	ITT	
N	53	40
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Patienten mit Prednison-Gebrauch zu Baseline, n	50	38
Patienten mit Prednison Reduktion $\geq 25\%$ während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	10 (20,0)	8 (21,1)
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,01	
95% Konfidenzintervall	(-0,18; 0,16)	
Relatives Risiko	1,05	
95% Konfidenzintervall	(0,46; 2,41)	
p-Wert [1]	>0,9999	
Odds Ratio	1,22	
95% Konfidenzintervall	(0,40; 3,73)	
p-Wert [2]	0,7250	
statistische Methodik	[1] Fisher's Exact Test [2] Logistisches Regressionsmodell mit Kovariablen Behandlungsgruppe, Prednison Dosis zu Baseline, Alter zu Baseline (5-11 vs. 12-17) und SELENA SLEDAI Score zu Baseline (<13 vs. ≥ 13) [3] SELENA SLEDAI Score zu Baseline wurde auf Grund von Nichtkonvergenz aus dem Modell entfernt	
Quelle: (³² GSK, 2019, Tabellen 302.66, 302.70, 302.168)		

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt Prednison Reduktion keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p \geq 0,05$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.3.1.9 Endpunkt: Parent Global Assessment (ParentGA) Veränderung von Baseline - RCT

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von ParentGA Veränderung von Baseline

Studie	Operationalisierung
BEL114055 (PLUTO)	Die Analyse des Endpunkts bezieht sich auf die Veränderung des ParentGA von Baseline zu Woche 52. Mit dem ParentGA beurteilen die Eltern der Patienten deren allgemeines Wohlbefinden auf einer visuellen Analogskala mit 21 Bewertungsstufen. Für fehlende Daten in Woche 52 wird die Last Observation Carried Forward (LOCF) Methode angewendet. Hierbei werden die fehlenden Daten mit den letzten vorherigen vorhandenen Daten ersetzt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ParentGA Veränderung von Baseline in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEL114055 (PLUTO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie BEL114055 (PLUTO) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Populationen ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2 hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Für die Analyse des ParentGA ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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 4-50: Ergebnisse für ParentGA Veränderung von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)

Studie	Ergebnisse für ParentGA Veränderung von Baseline – 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
	ITT-ZVT-1	
Population		
N	32	25
Baseline		
n	32	25
Mittelwert (SE)	4,39 (0,442)	4,98 (0,455)
SD	2,498	2,275
Median	4,75	5,00
(25% Perzentil, 75% Perzentil)	(3,00; 6,50)	(3,50; 6,50)
(Min, Max)	(0,0; 8,0)	(0,5; 10,0)
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	32	25
Mittelwert Veränderung (SE)	-2,08 (0,514)	-1,32 (0,605)
SD	2,907	3,027
Median Veränderung	-2,50	-1,00
(25% Perzentil, 75% Perzentil)	(-4,25; 0,25)	(-3,00; 0,00)
LS Mean Veränderung (SE) [1]	-2,53 (0,636)	-1,34 (0,697)
Differenz (95% KI) [1]	-1,19 (-2,26; -0,11)	
p-Wert [1]	0,0308	

Studie	Ergebnisse für ParentGA Veränderung von Baseline – 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Hedges' g (95% KI) [2]	-0,33 (-0,86; 0,20)	
Population	ITT-ZVT-2	
N	21	14
Baseline		
n	21	14
Mittelwert (SE)	4,50 (0,547)	4,71 (0,534)
SD	2,632	1,997
Median	5,00	5,00
(25% Perzentil, 75% Perzentil)	(3,50; 6,50)	(3,50; 5,50)
(Min, Max)	(0,0; 8,0)	(1,0; 8,0)
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	21	14
Mittelwert Veränderung (SE)	-2,45 (0,661)	-1,46 (0,504)
SD	3,029	1,886
Median Veränderung	-3,00	-1,00
(25% Perzentil, 75% Perzentil)	(-5,00; 0,00)	(-3,0; 0,00)
LS Mean Veränderung (SE) [1]	-3,18 (0,638)	-2,05 (0,661)
Differenz (95% KI) [1]	-1,13 (-2,22; -0,05)	
p-Wert [1]	0,0413	
Hedges' g (95% KI) [2]	-0,40 (-1,08; 0,28)	
Population	ITT	
N	53	40
Baseline		
n	53	40
Mittelwert (SE)	4,26 (0,343)	4,58 (0,381)
SD	2,497	2,411
Median	4,50	5,00
(25% Perzentil, 75% Perzentil)	(2,50; 6,50)	(3,00; 6,50)
(Min, Max)	(0,0; 8,0)	(0,0; 10,0)
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	53	40
Mittelwert Veränderung (SE)	-1,86 (0,398)	-1,24 (0,455)
SD	2,896	2,880

Studie	Ergebnisse für ParentGA Veränderung von Baseline – 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Median Veränderung	-2,00	-0,75
(25% Perzentil, 75% Perzentil)	(-4, 00; 0, 50)	(-3, 00; 0, 75)
(Min, Max)	(-7,5; 4,5)	(-9,5; 6,0)
LS Mean Veränderung (SE) [1]	-2,12 (0,396)	-1,32 (0,476)
Differenz (95% KI) [1]	-0,80 (-1,67; 0,06)	
p-Wert [1]	0,0685	
Hedges' g (95% KI) [2]	-0,27 (-0,68; 0,14)	
statistische Methodik	<p>[1] Alle statistischen Werten sind aus einem ANCOVA Model mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Alter zu Baseline (5-11 vs. 12-17), ParentGA zu Baseline und SELENA SLEDAI Score zu Baseline (<13 vs. ≥13)</p> <p>[2] Hedges' g abgeleitet von LS means und dazugehörigen Standard Error (SE)</p>	
Quelle: (³² GSK, 2019, Tabellen 302.96, 302.100, 302.178)		

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt ParentGA – Veränderung von Baseline einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Belimumab in der ITT-ZVT-1-Population und der ITT-ZVT-2-Population und keinen signifikanten Behandlungsunterschied in der ITT-Population ($p \geq 0,05$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.3.1.10 Endpunkt: Anhaltender ParentGA Responder - RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Anhaltender ParentGA Responder

Studie	Operationalisierung
BEL114055 (PLUTO)	Als anhaltende ParentGA Responder werden Patienten mit einer Verbesserung des ParentGA >0,7 in Woche 44, 48 und 52, verglichen mit Baseline, definiert. Mit dem ParentGA beurteilen die Eltern der Patienten deren allgemeines Wohlbefinden auf einer visuellen Analogskala mit 21 Bewertungsstufen. Fehlende Daten wurden jeweils als Nichtansprechen gewertet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anhaltender ParentGA Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEL114055 (PLUTO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie BEL114055 (PLUTO) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. In der ITT-Population sind 36 Studienteilnehmer der Kontrollgruppe und 44 in der Belimumabgruppe mit auswertbaren Daten (²³GSK, 2018, Tabelle 2.17). Dies sowie die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Populationen ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2 hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Für die Analyse der anhaltenden ParentGA Responder ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

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: Ergebnisse für Anhaltender ParentGA Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)

Studie	Ergebnisse für Anhaltender ParentGA Responder	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Anhaltender ParentGA Responder		
	Population	ITT-ZVT-1
	N	32
	Behandlungsunterschied zu Belimumab	
	Anhaltende ParentGA Responder während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	19 (59,4)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,23
	95% Konfidenzintervall	(-0,02; 0,49)
	Relatives Risiko	0,61
	95% Konfidenzintervall	(0,33; 1,10)
	p-Wert [1]	0,1108
	Odds Ratio	0,19
	95% Konfidenzintervall	(0,05; 0,78)
	p-Wert [2]	0,0208
	Population	ITT-ZVT-2
	N	21
	Behandlungsunterschied zu Belimumab	
	Anhaltende ParentGA Responder während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	13 (61,9)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,26
	95% Konfidenzintervall	(-0,06; 0,59)
	Relatives Risiko	0,58
	95% Konfidenzintervall	(0,26; 1,26)
	p-Wert [1]	0,1756
	Odds Ratio	0,19
	95% Konfidenzintervall	(0,03; 1,17)
	p-Wert [2,3]	0,0731

Studie	Ergebnisse für Anhaltender ParentGA Responder	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
	Population	ITT
	N	
	53	40
	Behandlungsunterschied zu Belimumab	
	Anhaltende ParentGA Responder während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	26 (49,1) 12 (30,0)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,19
	95% Konfidenzintervall	(-0,01; 0,39)
	Relatives Risiko	0,61
	95% Konfidenzintervall	(0,35; 1,06)
	p-Wert [1]	0,0884
	Odds Ratio	0,28
	95% Konfidenzintervall	(0,10; 0,82)
	p-Wert [2]	0,0198
statistische Methodik	[1] Fisher's Exact Test [2] Logistisches Regressionsmodell mit Kovariablen Behandlungsgruppe, ParentGA zu Baseline, Alter zu Baseline (5-11 vs. 12-17) und SELENA SLEDAI score zu Baseline (<13 vs. ≥13) [3] SELENA SLEDAI Score zu Baseline wurde auf Grund von Nichtkonvergenz aus dem Modell entfernt	
Quelle: (³² GSK, 2019, Tabellen 302.72, 302.76, 302.170)		

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt Anhaltender ParentGA Responder einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Belimumab sowohl in der ITT-ZVT-1 Population als auch in der ITT-Population. In der ITT-ZVT-2 Population zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p \geq 0,05$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.3.1.11 Endpunkt: PRINTO/ACR Juvenile SLE Responder – RCT

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von PRINTO/ACR Juvenile SLE Responder

Studie	Operationalisierung
BEL114055 (PLUTO)	<p>Anteil der Patienten, die die PRINTO/ACR Juvenile SLE Response Evaluation Kriterien für eine Verbesserung von jugendlichem SLE erfüllen (2 verschiedene PRINTO/ACR Juvenile SLE Response Evaluation Definitionen):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Mindestens 50% Verbesserung in 2 der 5 untenstehenden Endpunkte und keine Verschlechterung in mehr als einem der übrigen um mehr als 30% 2) Mindestens 30% Verbesserung in 3 der 5 untenstehenden Endpunkte und keine Verschlechterung in mehr als einem der übrigen um mehr als 30% <p>Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> i. Prozentuale Veränderung des ParentGA in Woche 52 ii. Prozentuale Veränderung des PGA in Woche 52 iii. Prozentuale Veränderung des SELENA SLEDAI Score in Woche 52 iv. Prozentuale Veränderung des PedsQL Körperliche Funktionsfähigkeit in Woche 52 v. Prozentuale Veränderung der 24h Proteinurie in Woche 52 (Protein/Kreatinin-Ratio im Spontanurin g/24 Stunden) <p>Therapieversagen beim Endpunkt PRINTO/ACR und seinen Einzelkomponenten wurde als Nichtansprechen gewertet. Diese Methode wird als „dropout/treatment failure = non-responder“ (DO/TF=NR) bezeichnet</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PRINTO/ACR Juvenile SLE Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEL114055 (PLUTO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie BEL114055 (PLUTO) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevante Populationen ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2 hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Für die Analyse der PRINTO/ACR Juvenile SLE Responder ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

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 4-56: Ergebnisse für PRINTO/ACR Juvenile SLE Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)

Studie	Ergebnisse für PRINTO/ACR Juvenile SLE Responder – 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
PRINTO/ACR Juvenile SLE Responder – Definition 1		
Population	ITT-ZVT-1	
N	32	25
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	23 (71,9)	8 (32,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,40	
95% Konfidenzintervall	(0,16; 0,64)	
Relatives Risiko	0,45	
95% Konfidenzintervall	(0,24; 0,82)	
p-Wert [1]	0,0036	

Studie	Ergebnisse für PRINTO/ACR Juvenile SLE Responder – 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Odds Ratio	0,18	
95% Konfidenzintervall	(0,06; 0,58)	
p-Wert [2]	0,0040	
Population	ITT-ZVT-2	
N	21	14
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	16 (76,2)	5 (35,7)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,40	
95% Konfidenzintervall	(0,09; 0,71)	
Relatives Risiko	0,47	
95% Konfidenzintervall	(0,22; 0,98)	
p-Wert [1]	0,0332	
Odds Ratio	0,18	
95% Konfidenzintervall	(0,04; 0,79)	
p-Wert [2,3]	0,0234	
Population	ITT	
N	53	40
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	32 (60,4)	14 (35,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,25	
95% Konfidenzintervall	(0,06; 0,45)	
Relatives Risiko	0,58	
95% Konfidenzintervall	(0,36; 0,93)	
p-Wert [1]	0,0212	
Odds Ratio	0,35	
95% Konfidenzintervall	(0,15; 0,83)	
p-Wert [2]	0,0178	
PRINTO/ACR Juvenile SLE Responder – Definition 2		
Population	ITT-ZVT-1	
N	32	25
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	21 (65,6)	7 (28,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,38	
95% Konfidenzintervall	(0,14; 0,62)	

Studie	Ergebnisse für PRINTO/ACR Juvenile SLE Responder – 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Relatives Risiko	0,43	
95% Konfidenzintervall	(0,22; 0,84)	
p-Wert [1]	0,0074	
Odds Ratio	0,21	
95% Konfidenzintervall	(0,07; 0,66)	
p-Wert [2]	0,0079	
Population	ITT-ZVT-2	
N	21	14
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	14 (66,7)	4 (28,6)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,38	
95% Konfidenzintervall	(0,07; 0,69)	
Relatives Risiko	0,43	
95% Konfidenzintervall	(0,18; 1,04)	
p-Wert [1]	0,0409	
Odds Ratio	0,21	
95% Konfidenzintervall	(0,05; 0,92)	
p-Wert [2,3]	0,0381	
Population	ITT	
N	53	40
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	28 (52,8)	11 (27,5)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,25	
95% Konfidenzintervall	(0,06; 0,45)	
Relatives Risiko	0,52	
95% Konfidenzintervall	(0,30; 0,91)	
p-Wert [1]	0,0195	
Odds Ratio	0,33	
95% Konfidenzintervall	(0,13; 0,81)	
p-Wert [2]	0,0153	

Studie	Ergebnisse für PRINTO/ACR Juvenile SLE Responder – 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
statistische Methodik	[1] Fisher's Exact Test [2] Logistisches Regressionsmodell mit Kovariablen Behandlungsgruppe, Alter zu Baseline (5-11 vs. 12-17) und SELENA SLEDAI Score zu Baseline (<13 vs. ≥13) [3] SELENA SLEDAI Score zu Baseline wurde auf Grund von Nichtkonvergenz aus dem Modell entfernt	
Quelle: (32)GSK, 2019, Tabellen 302.102, 302.106, 302.108, 302.112, 302.180, 302.182)		

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt PRINTO/ACR nach Definition 1 und Definition 2 einen statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Behandlungsunterschied zugunsten von Belimumab sowohl in der ITT-ZVT-1-Population, der ITT-ZVT-2-Population als auch in der ITT-Population.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.3.1.11.1 Endpunkte: Einzelkomponenten des PRINTO/ACR - RCT

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung der Einzelkomponenten des PRINTO/ACR

Studie	Operationalisierung
BEL114055 (PLUTO)	Für die Einzelkomponenten ParentGA, PGA, SELENA SLEDAI, PedsQL Körperliche Funktionsfähigkeit und 24h Proteinurie des PRINTO/ACR sind Responder wie folgt definiert: (a) $\geq 50\%$ Verbesserung gegenüber Baseline (Teil von Definition1) (b) $\geq 30\%$ Verbesserung gegenüber Baseline (Teil von Definition 2) (c) $\leq 30\%$ Verschlechterung gegenüber Baseline (Teil von Definition 1 und 2)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Einzelkomponenten des PRINTO/ACR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEL114055 (PLUTO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie BEL114055 (PLUTO) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevanten Populationen ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2 hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Für die Analyse der PRINTO/ACR Juvenile SLE Responder ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

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: Ergebnisse ParentGA Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)

Studie	Ergebnisse für ParentGA Responder	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Responder Definition: $\geq 50\%$ Verbesserung		
Population		
	ITT-ZVT-1	
N	32	25
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	16 (50,0)	5 (20,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,30	
95% Konfidenzintervall	(0,07; 0,53)	
Relatives Risiko	0,40	
95% Konfidenzintervall	(0,17; 0,94)	
p-Wert [1]	0,0275	
Odds Ratio	0,26	
95% Konfidenzintervall	(0,08; 0,89)	
p-Wert [2]	0,0319	
Population		
	ITT-ZVT-2	
N	21	14
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	12 (57,1)	2 (14,3)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,43	
95% Konfidenzintervall	(0,15; 0,71)	
Relatives Risiko	0,25	
95% Konfidenzintervall	(0,07; 0,95)	
p-Wert [1]	0,0156	
Odds Ratio	0,13	
95% Konfidenzintervall	(0,02; 0,75)	
p-Wert [2,3]	0,0225	
Population		
	ITT	
N	53	40
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	24 (45,3)	9 (22,5)

Studie	Ergebnisse für ParentGA Responder	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,23
	95% Konfidenzintervall	(0,04; 0,41)
	Relatives Risiko	0,50 (0,26; 0,95)
	95% Konfidenzintervall	0,0292
	p-Wert [1]	
	Odds Ratio	0,36
	95% Konfidenzintervall	(0,14; 0,91)
	p-Wert [2]	0,0304
Responder Definition: $\geq 30\%$ Verbesserung		
Population	ITT-ZVT-1	
N	32	25
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	19 (59,4)	8 (32,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,27	
95% Konfidenzintervall	(0,02; 0,52)	
Relatives Risiko	0,54	
95% Konfidenzintervall	(0,28; 1,02)	
p-Wert [1]	0,0613	
Odds Ratio	0,34	
95% Konfidenzintervall	(0,11; 1,02)	
p-Wert [2]	0,0544	
Population	ITT-ZVT-2	
N	21	14
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	13 (61,9)	4 (28,6)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,33	
95% Konfidenzintervall	(0,02; 0,65)	
Relatives Risiko	0,46	
95% Konfidenzintervall	(0,19; 1,13)	
p-Wert [1]	0,0858	
Odds Ratio	0,26	
95% Konfidenzintervall	(0,06; 1,12)	
p-Wert [2,3]	0,0709	

Studie	Ergebnisse für ParentGA Responder		
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle	
	Population	ITT	
	N	53	40
	Behandlungsunterschied zu Belimumab		
	Responder, n (%)	27 (50,9)	12 (30,0)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,21	
	95% Konfidenzintervall	(0,01; 0,41)	
	Relatives Risiko	0,59	
	95% Konfidenzintervall	(0,34; 1,01)	
	p-Wert [1]	0,0566	
	Odds Ratio	0,41	
	95% Konfidenzintervall	(0,17; 0,98)	
	p-Wert [2]	0,0444	
Responder Definition: ≤30% Verschlechterung			
Population	ITT-ZVT-1		
N	32	25	
Behandlungsunterschied zu Belimumab			
Responder, n (%)	27 (84,4)	12 (48,0)	
Absolute Risikoreduktion (%)	0,36		
95% Konfidenzintervall	(0,13; 0,60)		
Relatives Risiko	0,57		
95% Konfidenzintervall	(0,37; 0,88)		
p-Wert [1]	0,0046		
Odds Ratio	0,17		
95% Konfidenzintervall	(0,05; 0,59)		
p-Wert [2]	0,0056		
Population	ITT-ZVT-2		
N	21	14	
Behandlungsunterschied zu Belimumab			
Responder, n (%)	19 (90,5)	8 (57,1)	
Absolute Risikoreduktion (%)	0,33		
95% Konfidenzintervall	(0,05; 0,62)		
Relatives Risiko	0,63		
95% Konfidenzintervall	(0,39; 1,01)		
p-Wert [1]	0,0386		

Studie	Ergebnisse für ParentGA Responder	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Odds Ratio	0,13	
95% Konfidenzintervall	(0,02; 0,83)	
p-Wert [2,3]	0,0314	
Population	ITT	
N	53	40
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	39 (73,6)	20 (50,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,24	
95% Konfidenzintervall	(0,04; 0,43)	
Relatives Risiko	0,68	
95% Konfidenzintervall	(0,48; 0,96)	
p-Wert [1]	0,0292	
Odds Ratio	0,32	
95% Konfidenzintervall	(0,13; 0,79)	
p-Wert [2]	0,0137	
statistische Methodik	[1] Fisher's Exact Test [2] Logistisches Regressionsmodell mit Kovariablen Behandlungsgruppe, Alter zu Baseline (5-11 vs. 12-17) und SELENA SLEDAI score zu Baseline (<13 vs. ≥13) [3] SELENA SLEDAI Score zu Baseline wurde auf Grund von Nichtkonvergenz aus dem Modell entfernt	
Quelle: (³² GSK, 2019, Tabelle 302.114, 302.115, 302.184)		

Tabelle 4-60: Ergebnisse PGA Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)

Studie	Ergebnisse für PGA Responder	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Responder Definition: ≥50% Verbesserung		
Population	ITT-ZVT-1	
N	32	25
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	19 (59,4)	7 (28,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,31	
95% Konfidenzintervall	(0,07; 0,56)	
Relatives Risiko	0,47	

Studie	Ergebnisse für PGA Responder		
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle	
	95% Konfidenzintervall	(0,24; 0,94)	
	p-Wert [1]	0,0313	
	Odds Ratio	0,26	
	95% Konfidenzintervall	(0,08; 0,82)	
	p-Wert [2]	0,0220	
	Population	ITT-ZVT-2	
	N	21	14
	Behandlungsunterschied zu Belimumab		
	Responder, n (%)	12 (57,1)	4 (28,6)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,29	
	95% Konfidenzintervall	(-0,03; 0,60)	
	Relatives Risiko	0,50	
	95% Konfidenzintervall	(0,20; 1,24)	
p-Wert [1]	0,1662		
Odds Ratio	0,32		
95% Konfidenzintervall	(0,07; 1,37)		
p-Wert [2,3]	0,1241		
Population	ITT		
N	53	40	
Behandlungsunterschied zu Belimumab			
Responder, n (%)	28 (52,8)	15 (37,5)	
Absolute Risikoreduktion (%)	0,15		
95% Konfidenzintervall	(-0,05; 0,35)		
Relatives Risiko	0,71		
95% Konfidenzintervall	(0,44; 1,14)		
p-Wert [1]	0,2073		
Odds Ratio	0,58		
95% Konfidenzintervall	(0,25; 1,35)		
p-Wert [2]	0,2044		
Responder Definition: $\geq 30\%$ Verbesserung			
Population	ITT-ZVT-1		
N	32	25	
Behandlungsunterschied zu Belimumab			
Responder, n (%)	26 (81,3)	10 (40,0)	

Studie	Ergebnisse für PGA Responder		
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle	
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,41	
	95% Konfidenzintervall	(0,18; 0,65)	
	Relatives Risiko	0,49	
	95% Konfidenzintervall	(0,30; 0,82)	
	p-Wert [1]	0,0022	
	Odds Ratio	0,16	
	95% Konfidenzintervall	(0,05; 0,52)	
	p-Wert [2]	0,0024	
	Population	ITT-ZVT-2	
	N	21	14
	Behandlungsunterschied zu Belimumab		
	Responder, n (%)	17 (81,0)	6 (42,9)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,38	
95% Konfidenzintervall	(0,07; 0,69)		
Relatives Risiko	0,53		
95% Konfidenzintervall	(0,28; 1,00)		
p-Wert [1]	0,0313		
Odds Ratio	0,18		
95% Konfidenzintervall	(0,04; 0,82)		
p-Wert [2,3]	0,0271		
Population	ITT		
N	53	40	
Behandlungsunterschied zu Belimumab			
Responder, n (%)	35 (66,0)	19 (47,5)	
Absolute Risikoreduktion (%)	0,19		
95% Konfidenzintervall	(-0,02; 0,39)		
Relatives Risiko	0,72		
95% Konfidenzintervall	(0,049; 1,05)		
p-Wert [1]	0,0911		
Odds Ratio	0,45		
95% Konfidenzintervall	(0,19; 1,07)		
p-Wert [2]	0,0695		

Studie	Ergebnisse für PGA Responder	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Responder Definition: ≤30% Verschlechterung		
Population	ITT-ZVT-1	
N	32	25
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	29 (90,6)	16 (64,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,27	
95% Konfidenzintervall	(0,05; 0,48)	
Relatives Risiko	0,71	
95% Konfidenzintervall	(0,52; 0,97)	
p-Wert [1]	0,0217	
Odds Ratio	0,17	
95% Konfidenzintervall	(0,04; 0,76)	
p-Wert [2]	0,0206	
Population	ITT-ZVT-2	
N	21	14
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	20 (95,2)	10 (71,4)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,24	
95% Konfidenzintervall	(-0,02; 0,49)	
Relatives Risiko	0,75	
95% Konfidenzintervall	(0,53; 1,06)	
p-Wert [1]	0,1336	
Odds Ratio	0,10	
95% Konfidenzintervall	(0,01; 1,20)	
p-Wert [2,3]	0,0691	
Population	ITT	
N	53	40
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	41 (77,4)	27 (67,5)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,10	
95% Konfidenzintervall	(-0,09; 0,28)	
Relatives Risiko	0,87	
95% Konfidenzintervall	(0,67; 1,13)	
p-Wert [1]	0,3477	

Studie	Ergebnisse für PGA Responder	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Odds Ratio	0,53	
95% Konfidenzintervall	(0,20; 1,40)	
p-Wert [2]	0,2037	
statistische Methodik	[1] Fisher's Exact Test [2] Logistisches Regressionsmodell mit Kovariablen Behandlungsgruppe, Alter zu Baseline (5-11 vs. 12-17) und SELENA SLEDAI score zu Baseline (<13 vs. ≥13) [3] SELENA SLEDAI Score zu Baseline wurde auf Grund von Nichtkonvergenz aus dem Modell entfernt	
Quelle: (32)GSK, 2019, Tabellen 302.116, 302.117, 302.185)		

Tabelle 4-61: Ergebnisse SELENA SLEDAI Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)

Studie	Ergebnisse für SELENA SLEDAI Responder	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Responder Definition: ≥50% Verbesserung		
Population	ITT-ZVT-1	
N	32	25
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	21 (65,6)	9 (36,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,30	
95% Konfidenzintervall	(0,05; 0,55)	
Relatives Risiko	0,55	
95% Konfidenzintervall	(0,31; 0,98)	
p-Wert [1]	0,0345	
Odds Ratio	0,28	
95% Konfidenzintervall	(0,09; 0,85)	
p-Wert [2]	0,0253	
Population	ITT-ZVT-2	
N	21	14
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	14 (66,7)	7 (50,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,17	
95% Konfidenzintervall	(-0,16; 0,50)	
Relatives Risiko	0,75	

Studie	Ergebnisse für SELENA SLEDAI Responder	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
95% Konfidenzintervall	(0,41; 1,37)	
p-Wert [1]	0,4830	
Odds Ratio	0,48	
95% Konfidenzintervall	(0,12; 1,94)	
p-Wert [2,3]	0,3001	
Population	ITT	
N	53	40
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	29 (54,7)	15 (37,5)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,17	
95% Konfidenzintervall	(-0,03; 0,37)	
Relatives Risiko	0,69	
95% Konfidenzintervall	(0,43; 1,10)	
p-Wert [1]	0,1418	
Odds Ratio	0,48	
95% Konfidenzintervall	(0,20; 1,12)	
p-Wert [2]	0,0893	
Responder Definition: ≥30% Verbesserung		
Population	ITT-ZVT-1	
N	32	25
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	22 (68,8)	10 (40,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,29	
95% Konfidenzintervall	(0,04; 0,54)	
Relatives Risiko	0,58	
95% Konfidenzintervall	(0,34; 0,99)	
p-Wert [1]	0,0359	
Odds Ratio	0,29	
95% Konfidenzintervall	(0,09; 0,88)	
p-Wert [2]	0,0285	
Population	ITT-ZVT-2	
N	21	14
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	15 (71,4)	7 (50,0)

Studie	Ergebnisse für SELENA SLEDAI Responder	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Absolute Risikoreduktion (%)	0,21	
95% Konfidenzintervall	(-0,11; 0,54)	
Relatives Risiko	0,70	
95% Konfidenzintervall	(0,39; 1,26)	
p-Wert [1]	0,2886	
Odds Ratio	0,37	
95% Konfidenzintervall	(0,09; 1,57)	
p-Wert [2,3]	0,1784	
Population	ITT	
N	53	40
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	31 (58,5)	18 (45,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,13	
95% Konfidenzintervall	(-0,07; 0,34)	
Relatives Risiko	0,77	
95% Konfidenzintervall	(0,51; 1,16)	
p-Wert [1]	0,2151	
Odds Ratio	0,57	
95% Konfidenzintervall	(0,25; 1,32)	
p-Wert [2]	0,1913	
Responder Definition: ≤30% Verschlechterung		
Population	ITT-ZVT-1	
N	32	25
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	27 (84,4)	16 (64,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,20	
95% Konfidenzintervall	(-0,02; 0,43)	
Relatives Risiko	0,76	
95% Konfidenzintervall	(0,55; 1,05)	
p-Wert [1]	0,1205	
Odds Ratio	0,33	
95% Konfidenzintervall	(0,09; 1,17)	
p-Wert [2]	0,0848	

Studie	Ergebnisse für SELENA SLEDAI Responder	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Population	ITT-ZVT-2	
N	21	14
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	20 (95,2)	10 (71,4)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,19	
95% Konfidenzintervall	(-0,08; 0,46)	
Relatives Risiko	0,79	
95% Konfidenzintervall	(0,55; 1,13)	
p-Wert [1]	0,1907	
Odds Ratio	0,24	
95% Konfidenzintervall	(0,04; 1,63)	
p-Wert [2,3]	0,1437	
Population	ITT	
N	53	40
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	39 (73,6)	25 (62,5)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,11	
95% Konfidenzintervall	(-0,08; 0,30)	
Relatives Risiko	0,85	
95% Konfidenzintervall	(0,64; 1,13)	
p-Wert [1]	0,2683	
Odds Ratio	0,53	
95% Konfidenzintervall	(0,21; 1,33)	
p-Wert [2]	0,1742	
statistische Methodik	[1] Fisher's Exact Test [2] Logistisches Regressionsmodell mit Kovariablen Behandlungsgruppe, Alter zu Baseline (5-11 vs. 12-17) und SELENA SLEDAI score zu Baseline (<13 vs. ≥13) [3] SELENA SLEDAI Score zu Baseline wurde auf Grund von Nichtkonvergenz aus dem Modell entfernt	
Quelle: (³² GSK, 2019, Tabelle 302.118, 302.119, 302.187)		

Tabelle 4-62: Ergebnisse PedsQL Körperliche Funktionsfähigkeit Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)

Studie	Ergebnisse für PedsQL Körperliche Funktionsfähigkeit Responder	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Responder Definition: $\geq 50\%$ Verbesserung		
	Population	ITT-ZVT-1
	N	32
		25
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
	Responder, n (%)	10 (31,3)
		4 (16,0)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,15
	95% Konfidenzintervall	(-0,06; 0,37)
	Relatives Risiko	0,51
	95% Konfidenzintervall	(0,18; 1,44)
	p-Wert [1]	0,2266
	Odds Ratio	0,45
	95% Konfidenzintervall	(0,12; 1,68)
	p-Wert [2]	0,2346
	Population	ITT-ZVT-2
	N	21
		14
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
	Responder, n (%)	6 (28,6)
		2 (14,3)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,14
	95% Konfidenzintervall	(-0,12; 0,41)
	Relatives Risiko	0,50
	95% Konfidenzintervall	(0,12; 2,13)
	p-Wert [1]	0,4307
	Odds Ratio	0,45
	95% Konfidenzintervall	(0,07; 2,77)
	p-Wert [2,3]	0,3916
	Population	ITT
	N	53
		40
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
	Responder, n (%)	13 (24,5)
		6 (15,0)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,10
	95% Konfidenzintervall	(-0,06; 0,26)
	Relatives Risiko	0,61

Studie	Ergebnisse für PedsQL Körperliche Funktionsfähigkeit Responder	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
95% Konfidenzintervall	(0,25; 1,47)	
p-Wert [1]	0,3069	
Odds Ratio	0,58	
95% Konfidenzintervall	(0,19; 1,71)	
p-Wert [2]	0,3208	
Responder Definition: $\geq 30\%$ Verbesserung		
Population	ITT-ZVT-1	
N	32	25
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	12 (37,5)	6 (24,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,14	
95% Konfidenzintervall	(-0,10; 0,37)	
Relatives Risiko	0,64	
95% Konfidenzintervall	(0,28; 1,47)	
p-Wert [1]	0,3906	
Odds Ratio	0,55	
95% Konfidenzintervall	(0,17; 1,81)	
p-Wert [2]	0,3284	
Population	ITT-ZVT-2	
N	21	14
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	7 (33,3)	4 (28,6)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,05	
95% Konfidenzintervall	(-0,26; 0,36)	
Relatives Risiko	0,86	
95% Konfidenzintervall	(0,31; 2,39)	
p-Wert [1]	>0,9999	
Odds Ratio	0,85	
95% Konfidenzintervall	(0,19; 3,80)	
p-Wert [2,3]	0,8355	
Population	ITT	
N	53	40
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	18 (34,0)	9 (22,5)

Studie	Ergebnisse für PedsQL Körperliche Funktionsfähigkeit Responder	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Absolute Risikoreduktion (%)	0,11	
95% Konfidenzintervall	(-0,07; 0,30)	
Relatives Risiko	0,66	
95% Konfidenzintervall	(0,33; 1,32)	
p-Wert [1]	0,2566	
Odds Ratio	0,58	
95% Konfidenzintervall	(0,23; 1,51)	
p-Wert [2]	0,2647	
Responder Definition: ≤30% Verschlechterung		
Population	ITT-ZVT-1	
N	32	25
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	29 (90,6)	16 (64,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,27	
95% Konfidenzintervall	(0,05; 0,48)	
Relatives Risiko	0,71	
95% Konfidenzintervall	(0,52; 0,97)	
p-Wert [1]	0,0217	
Odds Ratio	0,17	
95% Konfidenzintervall	(0,04; 0,76)	
p-Wert [2]	0,0206	
Population	ITT-ZVT-2	
N	21	14
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	20 (95,2)	10 (71,4)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,24	
95% Konfidenzintervall	(-0,02; 0,49)	
Relatives Risiko	0,75	
95% Konfidenzintervall	(0,53; 1,06)	
p-Wert [1]	0,1336	
Odds Ratio	0,10	
95% Konfidenzintervall	(0,01; 1,20)	
p-Wert [2,3]	0,0691	

Studie	Ergebnisse für PedsQL Körperliche Funktionsfähigkeit Responder	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
	ITT	
Population		
N	53	40
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	41 (77,4)	26 (65,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,12	
95% Konfidenzintervall	(-0,06; 0,31)	
Relatives Risiko	0,84	
95% Konfidenzintervall	(0,64; 1,10)	
p-Wert [1]	0,2444	
Odds Ratio	0,45	
95% Konfidenzintervall	(0,17; 1,18)	
p-Wert [2]	0,1048	
statistische Methodik	[1] Fisher's Exact Test [2] Logistisches Regressionsmodell mit Kovariablen Behandlungsgruppe, Alter zu Baseline (5-11 vs. 12-17) und SELENA SLEDAI score zu Baseline (<13 vs. ≥13) [3] SELENA SLEDAI Score zu Baseline wurde auf Grund von Nichtkonvergenz aus dem Modell entfernt	
Quelle: (³² GSK, 2019, Tabellen 302.120, 302.121, 302.187)		

Tabelle 4-63: Ergebnisse Proteinurie Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)

Studie	Ergebnisse für Proteinurie Responder	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Responder Definition: ≥50% Verbesserung		
	ITT-ZVT-1	
Population		
N	32	25
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	7 (21,9)	2 (8,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,14	
95% Konfidenzintervall	(-0,04; 0,32)	
Relatives Risiko	0,37	
95% Konfidenzintervall	(0,08; 1,61)	
p-Wert [1]	0,2728	
Odds Ratio	0,31	

Studie	Ergebnisse für Proteinurie Responder		
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle	
	95% Konfidenzintervall	(0,06; 1,66)	
	p-Wert [2]	0,1730	
	Population	ITT-ZVT-2	
	N	21	14
	Behandlungsunterschied zu Belimumab		
	Responder, n (%)	5 (23,8)	2 (14,3)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,10	
	95% Konfidenzintervall	(-0,16; 0,35)	
	Relatives Risiko	0,60	
	95% Konfidenzintervall	(0,13; 2,67)	
	p-Wert [1]	0,6760	
	Odds Ratio	0,53	
	95% Konfidenzintervall	(0,09; 3,23)	
	p-Wert [2,3]	0,4943	
	Population	ITT	
	N	53	40
	Behandlungsunterschied zu Belimumab		
	Responder, n (%)	7 (13,2)	3 (7,5)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,06	
	95% Konfidenzintervall	(-0,07; 0,18)	
Relatives Risiko	0,57		
95% Konfidenzintervall	(0,16; 2,06)		
p-Wert [1]	0,5066		
Odds Ratio	0,52		
95% Konfidenzintervall	(0,12; 2,16)		
p-Wert [2]	0,3671		
Responder Definition: $\geq 30\%$ Verbesserung			
Population	ITT-ZVT-1		
N	32	25	
Behandlungsunterschied zu Belimumab			
Responder, n (%)	13 (40,6)	3 (12,0)	
Absolute Risikoreduktion (%)	0,29		
95% Konfidenzintervall	(0,07; 0,50)		
Relatives Risiko	0,30		

Studie	Ergebnisse für Proteinurie Responder		
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle	
	95% Konfidenzintervall	(0,09; 0,92)	
	p-Wert [1]	0,0202	
	Odds Ratio	0,20	
	95% Konfidenzintervall	(0,05; 0,81)	
	p-Wert [2]	0,0240	
	Population	ITT-ZVT-2	
	N	21	14
	Behandlungsunterschied zu Belimumab		
	Responder, n (%)	10 (47,6)	3 (21,4)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,26	
	95% Konfidenzintervall	(-0,04; 0,56)	
	Relatives Risiko	0,45	
	95% Konfidenzintervall	(0,15; 1,35)	
	p-Wert [1]	0,1621	
Odds Ratio	0,30		
95% Konfidenzintervall	(0,06; 1,40)		
p-Wert [2,3]	0,1248		
Population	ITT		
N	53	40	
Behandlungsunterschied zu Belimumab			
Responder, n (%)	16 (30,2)	5 (12,5)	
Absolute Risikoreduktion (%)	0,18		
95% Konfidenzintervall	(0,02; 0,34)		
Relatives Risiko	0,41		
95% Konfidenzintervall	(0,17; 1,04)		
p-Wert [1]	0,0491		
Odds Ratio	0,33		
95% Konfidenzintervall	(0,11; 1,00)		
p-Wert [2]	0,0505		
Responder Definition: ≤30% Verschlechterung			
Population	ITT-ZVT-1		
N	32	25	
Behandlungsunterschied zu Belimumab			
Responder, n (%)	23 (71,9)	8 (32,0)	

Studie	Ergebnisse für Proteinurie Responder		
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle	
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,40	
	95% Konfidenzintervall	(0,16; 0,64)	
	Relatives Risiko	0,45	
	95% Konfidenzintervall	(0,24; 0,82)	
	p-Wert [1]	0,0036	
	Odds Ratio	0,18	
	95% Konfidenzintervall	(0,06; 0,56)	
	p-Wert [2]	0,0033	
	Population	ITT-ZVT-2	
	N	21	14
	Behandlungsunterschied zu Belimumab		
	Responder, n (%)	16 (76,2)	5 (35,7)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,40	
95% Konfidenzintervall	(0,09; 0,71)		
Relatives Risiko	0,47		
95% Konfidenzintervall	(0,22; 0,98)		
p-Wert [1]	0,0332		
Odds Ratio	0,17		
95% Konfidenzintervall	(0,04; 0,77)		
p-Wert [2,3]	0,0208		
Population	ITT		
N	53	40	
Behandlungsunterschied zu Belimumab			
Responder, n (%)	30 (56,6)	15 (37,5)	
Absolute Risikoreduktion (%)	0,19		
95% Konfidenzintervall	(-0,01; 0,39)		
Relatives Risiko	0,66		
95% Konfidenzintervall	(0,42; 1,05)		
p-Wert [1]	0,0937		
Odds Ratio	0,45		
95% Konfidenzintervall	(0,20; 1,05)		
p-Wert [2]	0,0662		

Studie	Ergebnisse für Proteinurie Responder	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
statistische Methodik	[1] Fisher's Exact Test [2] Logistisches Regressionsmodell mit Kovariablen Behandlungsgruppe und SELENA-SLEDAI score zu Baseline (<13 vs. ≥13) (Alter zu Baseline wurde aufgrund von Nicht-Konvergenz aus dem Modell ausgeschlossen) [3] SELENA SLEDAI Score zu Baseline wurde auf Grund von Nichtkonvergenz aus dem Modell entfernt	
Quelle: (32)GSK, 2019, Tabellen 302.122, 302.123, 302.188)		

Für die Einzelkomponenten des PRINTO/ACR zeigt sich folgendes Bild:

ParentGA Responder:

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt ParentGA Responder mit $\geq 50\%$ Verbesserung sowie den Endpunkt der ParentGA Responder mit $\leq 30\%$ Verschlechterung einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,05$) zugunsten von Belimumab in allen Populationen (ITT-ZVT-1, ITT-ZVT-2, ITT).

PGA Responder:

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt PGA Responder mit $\geq 50\%$ Verbesserung, $\geq 30\%$ Verbesserung sowie den Endpunkt der PGA Responder mit $\leq 30\%$ Verschlechterung einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Belimumab in der ITT-ZVT-1-Population ($p < 0,05$). In der ITT-ZVT-2-Population zeigt sich für den Endpunkt PGA-Responder $\geq 30\%$ Verbesserung ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Belimumab. In der ITT-Population traten keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede auf.

SELENA SLEDAI Responder:

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt SELENA SLEDAI Responder mit $\geq 50\%$ Verbesserung, sowie den Endpunkt der SELENA SLEDAI Responder mit $\geq 30\%$ Verbesserung einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Belimumab in der ITT-ZVT-1-Population ($p < 0,05$). In der ITT-ZVT-2-Population und der ITT-Population traten keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede auf.

PedsQL Körperliche Funktionsfähigkeit Responder

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt PedsQL Körperliche Funktionsfähigkeit Responder mit $\leq 30\%$ Verschlechterung einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Belimumab in der ITT-ZVT-1-Population ($p < 0,05$). In der ITT-ZVT-2-Population und der ITT-Population traten keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede auf.

Proteinurie Responder:

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt Proteinurie Responder mit $\geq 30\%$ Verbesserung in der ITT-ZVT-1-Population und der ITT-Population sowie mit $\leq 30\%$ Verschlechterung in der ITT-ZVT-1-Population sowie der ITT-ZVT-2-Population einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,05$) zugunsten von Belimumab.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.3.1.12 Endpunkt: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) - RCT

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von PedsQL

Studie	Operationalisierung
BEL114055 (PLUTO)	<p>Es werden folgende Analysen zum PedsQL durchgeführt:</p> <p>(a) Absolute Veränderung von Baseline zu Woche 52 betrachtet.</p> <p>(b) PedsQL Responder</p> <p>Der PedsQL ist ein generischer Fragebogen zur Lebensqualität, der aus 23 Items besteht und 4 Domänen abdeckt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Funktionsfähigkeit • Emotionale Funktionsfähigkeit • Soziale Funktionsfähigkeit • Schulische Funktionsfähigkeit <p>Patienten ab 8 Jahren beantworten den Fragebogen selbst, bei jüngeren Patienten füllen die Eltern/Erziehungsberechtigte den Fragebogen aus</p> <p>Für die PedsQL Responder gilt ein MCID für die Veränderung von Baseline zu Woche 52 von 4,4 (Selbstreport) bzw. 4,5 (Elternreport).</p> <p>Für fehlende Daten in Woche 52 wird die LOCF Methode angewendet. Hierbei werden die fehlenden Daten mit den letzten vorherigen vorhandenen Daten ersetzt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PedsQL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEL114055 (PLUTO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie BEL114055 (PLUTO) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevanten Populationen ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2 hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Für die Analyse des PedsQL ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

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 4-66: Ergebnisse für PedsQL Veränderung von Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)

Studie	Ergebnisse für PedsQL Veränderung von Baseline – Woche 52	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Population	ITT-ZVT-1	
N	32	25
Baseline		
n	32	25
Mittelwert (SE)	67,36 (3,249)	66,61 (3,267)
SD	18,377	16,333
Median	65,22	67,39
(25% Perzentil, 75% Perzentil)	(53,80; 80,98)	(52,17; 76,09)
(Min, Max)	(37,0; 97,8)	(29,3; 94,6)
Woche 52		
n	32	25
Mittelwert Veränderung (SE)	12,36 (3,113)	10,70 (3,407)
SD	17,611	17,033
Mediane Veränderung	8,15	7,61
(25% Perzentil, 75% Perzentil)	(0,54; 27,72)	(1,09; 18,48)
(Min, Max)	(-20,7; 47,8)	(-14,1; 55,4)
LS Mean Veränderung (SE) [1]	14,56 (4,704)	13,73 (5,103)
Differenz (95% KI) [1]	0,83 (-7,01; 8,67)	
p-Wert [1]	0,8322	
Hedges' g (95% KI) [2]	0,03 (-0,49; 0,55)	

Studie	Ergebnisse für PedsQL Veränderung von Baseline – Woche 52		
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle	
	Population	ITT-ZVT-2	
	N	21	14
	Baseline		
	n	21	14
	Mittelwert (SE)	68,79 (3,889)	65,53 (3,250)
	SD	17,821	12,159
	Median	67,39	66,30
	(25% Perzentil, 75% Perzentil)	(54,35; 79,35)	(52,17; 73,91)
	(Min, Max)	(37,0; 97,8)	(46,7; 89,1)
	Woche 52		
	n	21	14
	Mittelwert Veränderung (SE)	13,98 (3,801)	12,73 (4,517)
	SD	17,419	16,901
	Mediane Veränderung	10,87	14,13
	(25% Perzentil, 75% Perzentil)	(2,17; 28,26)	(1,09; 29,35)
	(Min, Max)	(-12,0; 47,8)	(-14,1; 37,0)
	LS Mean Veränderung (SE) [1]	22,53 (6,092)	20,11 (6,240)
	Differenz (95% KI) [1]	2,42 (-8,20; 13,03)	
	p-Wert [1]	0,6456	
	Hedges' g (95% KI) [2]	0,09 (-0,59; 0,77)	
	Population	ITT	
	N	53	40
	Baseline		
	n	53	40
	Mittelwert (SE)	67,10 (2,525)	66,64 (3,007)
	SD	18,385	19,017
	Median	66,30	67,93
	(25% Perzentil, 75% Perzentil)	(54,35; 80,43)	(52,72; 79,89)
	(Min, Max)	(30,4; 97,8)	(16,7; 98,9)
	Woche 52		
	n	53	40
	Mittelwert Veränderung (SE)	10,23 (2,194)	10,37 (2,646)
	SD	15,971	16,738
	Mediane Veränderung	5,43	7,61

Studie	Ergebnisse für PedsQL Veränderung von Baseline – Woche 52	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
(25% Perzentil, 75% Perzentil)	(0,00; 19,57)	(0,00; 19,57)
(Min, Max)	(-20,7; 47,8)	(-26,1; 55,4)
LS Mean Veränderung (SE) [1]	10,22 (2,876)	10,38 (3,466)
Differenz (95% KI) [1]	-0,17 (-6,47; 6,14)	
p-Wert [1]	0,9583	
Hedges' g (95% KI) [2]	-0,01 (-0,42; 0,40)	
statistische Methodik	[1] Alle statistischen Werten sind aus einem ANCOVA Model mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, PedsQL Gesamtscore zu Baseline, Alter zu Baseline (5-11 vs. 12-17) und SELENA SLEDAI Score zu Baseline (<13 vs. ≥13)	
	[2] Hedges' g abgeleitet von LS means und dazugehörigen SE	
Quelle: (³² GSK, 2019, Tabellen 302.124, 302.128, 302.189)		

Tabelle 4-67: Ergebnisse für PedsQL Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)

Studie	Ergebnisse für PedsQL Responder – Woche 52	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Population	ITT-ZVT-1	
N	32	25
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	18 (56,3)	14 (56,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,00	
95% Konfidenzintervall	(-0,26; 0,26)	
Relatives Risiko	1,00	
95% Konfidenzintervall	(0,63; 1,58)	
p-Wert [1]	>0,9999	
Odds Ratio	1,00	
95% Konfidenzintervall	(0,32; 3,14)	
p-Wert [2] [3]	0,9967	
Population	ITT-ZVT-2	
N	21	14
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Responder, n (%)	13 (61,9)	9 (64,3)
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,02	

Studie	Ergebnisse für PedsQL Responder – Woche 52	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
	95% Konfidenzintervall	(-0,35; 0,30)
	Relatives Risiko	1,04
	95% Konfidenzintervall	(0,62; 1,74)
	p-Wert [1]	>0,9999
	Odds Ratio	0,86
	95% Konfidenzintervall	(0,19; 3,90)
	p-Wert [2, 3]	0,8418
	Population	ITT
	N	53 40
	Behandlungsunterschied zu Belimumab	
	Responder, n (%)	30 (56,6) 23 (57,5)
	Absolute Risikoreduktion (%)	-0,01
	95% Konfidenzintervall	(-0,21; 0,19)
	Relatives Risiko	1,02
	95% Konfidenzintervall	(0,71; 1,45)
	p-Wert [1]	>0,9999
	Odds Ratio	1,13
	95% Konfidenzintervall	(0,46; 2,75)
	p-Wert [2]	0,7878
statistische Methodik	[1] Fisher's Exact Test [2] Logistisches Regressionsmodell mit Kovariablen Behandlungsgruppe, PedsQL Score zu Baseline, Alter zu Baseline (5-11 vs. 12-17) und SELENA SLEDAI Score zu Baseline (<13 vs. ≥13) [3] Alter zu Baseline wurde aufgrund von Nicht-Konvergenz aus dem Modell ausgeschlossen	
Quelle: (32)GSK, 2019, Tabellen 302.130, 302.134, 302.191)		

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt PedsQL keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt

4.3.1.3.1.13 Endpunkt: PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala - Veränderung von Baseline - RCT

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung von PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala

Studie	Operationalisierung
BEL114055 (PLUTO)	<p>Für die PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala wird die absolute Veränderung von Baseline zu Woche 52 betrachtet.</p> <p>Die PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala misst Fatigue bei pädiatrischen Patienten mit 18 Items und umfasst folgende Skalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Generelle Fatigue • Schlaf/Ruhe Fatigue • Kognitive Fatigue <p>Patienten ab 8 Jahren beantworten den Fragebogen selbst, bei jüngeren Patienten füllen die Eltern/Erziehungsberechtigten den Fragebogen aus.</p> <p>Für fehlende Daten in Woche 52 wird die LOCF Methode angewendet. Hierbei werden die fehlenden Daten mit den letzten vorherigen vorhandenen Daten ersetzt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEL114055 (PLUTO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie BEL114055 (PLUTO) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor

verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevanten Populationen ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2 hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Für die Analyse des PedsQL ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

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: Ergebnisse für PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)

Studie	Ergebnisse für PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala – Woche 52	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
	ITT-ZVT-1	
Population		
N	32	25
Baseline		
n	32	25
Mittelwert (SE)	62,75 (3,656)	61,83 (3,366)
SD	20,681	16,830
Median	58,33	56,94
(25% Perzentil, 75% Perzentil)	(45,14; 75,00)	(50,00; 77,78)
(Min, Max)	(29,2; 97,2)	(36,1; 100)
Woche 52		
n	32	25
Mittelwert Veränderung (SE)	14,42 (3,531)	14,22 (2,955)
SD	19,972	14,776
Median Veränderung	10,42	15,28
(25% Perzentil, 75% Perzentil)	(1,39; 24,31)	(1,39; 25,00)
(Min, Max)	(-30,2; 62,5)	(-5,6; 41,7)
LS Mean Veränderung (SE) [1]	15,62 (4,971)	16,16 (5,384)
Differenz (95% KI) [1]	-0,54 (-8,85; 7,77)	
p-Wert [1]	0,8967	
Hedges' g (95% KI) [2]	-0,02 (-0,54; 0,50)	
	ITT-ZVT-2	
Population		
N	21	14
Baseline		
n	21	14

Studie	Ergebnisse für PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala – Woche 52	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Mittelwert (SE)	64,95 (4,404)	57,54 (3,598)
SD	20,184	13,463
Median	63,89	54,86
(25% Perzentil, 75% Perzentil)	(55,56; 76,39)	(48,61; 63,89)
(Min, Max)	(33,3; 97,2)	(37,5; 80,6)
Woche 52		
n	21	14
Mittelwert Veränderung (SE)	15,34 (4,256)	19,44 (4,128)
SD	19,501	15,447
Median Veränderung	11,11	16,67
(25% Perzentil, 75% Perzentil)	(2,78; 22,22)	(6,94; 36,11)
(Min, Max)	(-13,9; 62,5)	(-2,8; 41,7)
LS Mean Veränderung (SE) [1]	21,41 (6,977)	23,11 (7,002)
Differenz (95% KI) [1]	-1,70 (-13,77; 10,37)	
p-Wert [1]	0,7755	
Hedges' g (95% KI) [2]	-0,06 (-0,73; 0,62)	
Population	ITT	
N	53	40
Baseline		
n	53	40
Mittelwert (SE)	64,62 (2,688)	63,44 (3,268)
SD	19,566	20,671
Median	63,89	62,50
(25% Perzentil, 75% Perzentil)	(47,22; 76,39)	(48,61; 79,86)
(Min, Max)	(29,2; 100,0)	(13,9; 100,0)
Woche 52		
n	53	40
Mittelwert Veränderung (SE)	10,36 (2,509)	11,67 (2,811)
SD	18,265	17,778
Median Veränderung	4,17	13,89
(25% Perzentil, 75% Perzentil)	(0,00; 18,06)	(0,00; 22,22)
LS Mean Veränderung (SE) [1]	9,90 (3,309)	10,74 (3,980)
Differenz (95% KI) [1]	-0,84 (-8,05; 6,37)	
p-Wert [1]	0,8174	

Studie	Ergebnisse für PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala – Woche 52	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
	Hedges' g (95% KI) [2]	-0,03 (-0,44; 0,38)
statistische Methodik	<p>[1] Alle statistischen Werten sind aus einem ANCOVA Model mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, PedsQL Fatigue Domäne zu Baseline, Alter zu Baseline (5-11 vs. 12-17) und SELENA SLEDAI Score zu Baseline (<13 vs. ≥13)</p> <p>[2] Hedges' g abgeleitet von LS means und dazugehörigen Standard Error (SE)</p>	
Quelle: (³² GSK, 2019, Tabellen 302.136, 302.140, 302.193)		

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.3.1.14 Endpunkte zu unerwünschte Ereignissen - RCT

Ergänzend zu den im Folgenden dargestellten Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen, wurden Übersichten für alle Kategorien der unerwünschten Ereignisse, geordnet nach MedDRA System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT), erstellt (²²GSK, 2019, Tabellen 303.13 - 303.18, 303.28 - 303.32).

4.3.1.3.1.14.1 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE) - RCT

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
BEL114055 (PLUTO)	<p>Unerwünschte Ereignisse waren als unerwartete medizinische Ereignisse definiert, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer medizinischen Behandlung stehen, unabhängig davon, ob sie mit dieser assoziiert waren oder davon unabhängig waren. Als unerwünschte Ereignisse konnten daher sowohl unerwünschte als auch nichtbeabsichtigte Ereignisse eingestuft werden, ebenso Symptome und Erkrankungen, die während der Behandlungsphase auftraten.</p> <p>Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zum Follow-Up Kontakt (4 Wochen nach Abschluss Part A für Patienten die die Studie in Part B oder C fortsetzen und 8 Wochen nach Behandlungsabschluss für Patienten die die Studie nach Part A beenden).</p> <p>Für den Studienbericht wurden die Daten zu den unerwünschten Ereignissen mit ihren Häufigkeiten für die untersuchten Behandlungsarme dargestellt, es erfolgte keine vergleichende Analyse.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEL114055 (PLUTO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie BEL114055 (PLUTO) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-

Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevanten Populationen ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2 hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Für die Analyse der unerwünschten Ereignisse ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

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 4-73: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Population	ITT-ZVT-1	
N	32	25
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	23 (71,9)	21 (84,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,12	
95% Konfidenzintervall	(-0,33, 0,09)	
Relatives Risiko	0,86	
95% Konfidenzintervall	(0,65, 1,13)	
p-Wert [1]	0,3503	
Odds Ratio	0,49	
95% Konfidenzintervall	(0,13; 1,82)	
p-Wert [2]	0,2843	
Population	ITT-ZVT-2	
N	21	14
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	14 (66,7)	12 (85,7)
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,19	
95% Konfidenzintervall	(-0,46; 0,1)	
Relatives Risiko	0,78	
95% Konfidenzintervall	(0,54; 1,13)	

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
p-Wert [1]	0,2621	
Odds Ratio	0,33	
95% Konfidenzintervall	(0,06; 1,92)	
p-Wert [2]	0,2187	
Population	ITT	
N	53	40
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	42 (79,2)	33 (82,5)
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,03	
95% Konfidenzintervall	(-0,19, 0,13)	
Relatives Risiko	0,96	
95% Konfidenzintervall	(0,79; 1,17)	
p-Wert [1]	0,7941	
Odds Ratio	0,81	
95% Konfidenzintervall	(0,28; 2,32)	
p-Wert [2]	0,6944	
statistische Methodik	[1] p-Wert: Fisher's Exact Test [2] p-Wert: Logistisches Regressionsmodell ohne die Verwendung von Kovariablen	
Quelle: (22GSK, 2019, Tabellen 303.01, 303.05, 303.23)		

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt unerwünschte Ergebnisse keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht

der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.3.1.14.2 Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) - RCT

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
BEL114055 (PLUTO)	<p>Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) unterschied sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich der Kriterien die zu einer Einstufung als schwerwiegend führen. Als SUE wurden Ereignisse dokumentiert, die: zum Tod führen, die lebensbedrohlich waren, die zu einer Hospitalisierung führten, die eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, die zu einer Behinderung oder Anomalität führten und mögliche Medikamenten-induzierte Leberschädigungen mit Hyperbilirubinämie.</p> <p>Weitere Ereignisse, die dazu führen, dass eine medizinische oder chirurgische Intervention notwendig wurde um ein Ereignis in der obigen aufgeführten Definition zu verhindern, wurden auch als SUE gezählt.</p> <p>Die Dokumentation von SUEs erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zum Follow-Up Kontakt.</p> <p>Für den Studienbericht wurden die Daten zu den SUE mit ihren Häufigkeiten für die untersuchten Behandlungsarme dargestellt, es erfolgte keine vergleichende Analyse.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEL114055 (PLUTO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie BEL114055 (PLUTO) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevanten Populationen ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2 hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Für die Analyse der unerwünschten Ereignisse ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

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 4-76: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)

Studie	Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Population	ITT-ZVT-1	
N	32	25
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Personen mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)*	4 (12,5)	9 (36,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,24	
95% Konfidenzintervall	(-0,46; -0,01)	
Relatives Risiko	0,35	
95% Konfidenzintervall	(0,12; 1,00)	
p-Wert [1]	0,0559	
Odds Ratio	0,25	
95% Konfidenzintervall	(0,07; 0,96)	
p-Wert [2]	0,0432	
Population	ITT-ZVT-2	
N	21	14
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Personen mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)*	1 (4,8)	6 (42,9)
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,38	
95% Konfidenzintervall	(-0,66; -0,11)	

Studie	Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Relatives Risiko	0,11	
95% Konfidenzintervall	(0,01; 0,83)	
p-Wert [1]	0,0099	
Odds Ratio	0,07	
95% Konfidenzintervall	(0,01; 0,65)	
p-Wert [2]	0,0194	
Population	ITT	
N	53	40
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Personen mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)*	9 (17,0)	14 (35,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,18	
95% Konfidenzintervall	(-0,36; 0,00)	
Relatives Risiko	0,49	
95% Konfidenzintervall	(0,23; 1,01)	
p-Wert [1]	0,0552	
Odds Ratio	0,38	
95% Konfidenzintervall	(0,14; 1,00)	
p-Wert [2]	0,0499	
statistische Methodik	* beinhaltet auch Todesfälle (1 Todesfall in der Kontrollgruppe), die bereits im Endpunkt Mortalität erfasst wurden.	
	[1] p-Wert: Fisher's Exact Test	
	[2] p-Wert: Logistisches Regressionsmodell ohne die Verwendung von Kovariablen	
	*	
Quelle: (22GSK, 2019, Tabellen 303.01, 303.05, 303.23)		

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt in der ITT-ZVT-1-Population, der ITT-ZVT-2-Population und in der ITT-Population.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.3.1.14.3 Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse - RCT

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
BEL114055 (PLUTO)	<p>Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen waren definiert durch alle berichteten unerwünschten Ereignisse, die zu einem dauerhaften Ende der Einnahme der Studienmedikation oder zur Beendigung der Studienteilnahme führten, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand. Patienten, die die Einnahme der Studienmedikation dauerhaft beendet haben, haben auch die Studienteilnahme beendet.</p> <p>Die Dokumentation von Studienabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zum Follow-Up Kontakt.</p> <p>Für den Studienbericht wurden die Daten zu den Studienabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen mit ihren Häufigkeiten für die untersuchten Behandlungsarme dargestellt, es erfolgte keine vergleichende Analyse.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEL114055 (PLUTO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie BEL114055 (PLUTO) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevanten Populationen ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2 hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Für die Analyse der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

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 4-79: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	
	Belimumab	Kontrolle
BEL114055 (PLUTO)		
Population	ITT-ZVT-1	
N	32	25
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Personen mit Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse, n (%)	1 (3,1)	4 (16,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,13	
95% Konfidenzintervall	(-0,28; 0,03)	
Relatives Risiko	0,20	
95% Konfidenzintervall	(0,02; 1,64)	
p-Wert [1]	0,1575	

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Odds Ratio	0,17	
95% Konfidenzintervall	(0,02; 1,62)	
p-Wert [2]	0,1236	
Population	ITT-ZVT-2	
N	21	14
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Personen mit Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse, n (%)	0	1 (7,1)
Absolute Risikoreduktion (%)	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
Relatives Risiko	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert [1]	NBB	
Odds Ratio	NBB	
95% Konfidenzintervall	NBB	
p-Wert [2]	NBB	
Population	ITT	
N	53	40
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Personen mit Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse, n (%)	3 (5,7)	5 (12,5)
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,07	
95% Konfidenzintervall	(-0,19; 0,05)	
Relatives Risiko	0,45	
95% Konfidenzintervall	(0,11; 1,78)	
p-Wert [1]	0,2830	
Odds Ratio	0,42	
95% Konfidenzintervall	(0,09; 1,87)	
p-Wert [2]	0,2554	
statistische Methodik	[1] p-Wert: Fisher's Exact Test [2] p-Wert: Logistisches Regressionsmodell ohne die Verwendung von Kovariablen	
Quelle: (22)GSK, 2019, Tabellen 303.01, 303.05, 303.23)		

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.3.1.14.4 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - RCT

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Studie	Operationalisierung
BEL114055 (PLUTO)	<p>Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden im Folgenden: Malignität inklusive weißer Hautkrebs, Post-Infusion Systemische Reaktionen, Infektionen von besonderem Interesse und Depression/ Suizid/ Selbstverletzung erfasst.</p> <p>Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zum Follow-Up Kontakt.</p> <p>Für den Studienbericht wurden die Daten zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse mit ihren Häufigkeiten für die untersuchten Behandlungsarme dargestellt, es erfolgte keine vergleichende Analyse.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BEL114055 (PLUTO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie BEL114055 (PLUTO) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevanten Populationen ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2 hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Für die Analyse der unerwünschten Ereignisse ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

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 4-82: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO)

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Malignität inklusive weißer Hautkrebs		
Population	ITT-ZVT-1	
N	32	25
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
Population	ITT-ZVT-2	
N	21	14
Behandlungsunterschied zu Belimumab		

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
Population	ITT	
N	53	40
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	0
Absolute Risikoreduktion (%), Relatives Risiko und Odds Ratio wurden auf Grund der geringen Fallzahl nicht berechnet		
Post-Infusion Systemische Reaktionen		
Population	ITT-ZVT-1	
N	32	25
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	3 (9,4)	2 (8,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,01	
95% Konfidenzintervall	(-0,13; 0,16)	
Relatives Risiko	1,17	
95% Konfidenzintervall	(0,21; 6,49)	
p-Wert [1]	>0,9999	
Odds Ratio	1,19	
95% Konfidenzintervall	(0,18; 7,73)	
p-Wert [2]	0,8556	
Population	ITT-ZVT-2	
N	21	14
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	3 (14,3)	1 (7,1)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,07	
95% Konfidenzintervall	(-0,13; 0,27)	
Relatives Risiko	2,00	

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
95% Konfidenzintervall	(0,23; 17,34)	
p-Wert [1]	0,6350	
Odds Ratio	2,17	
95% Konfidenzintervall	(0,20; 23,25)	
p-Wert [2]	0,5231	
Population	ITT	
N	53	40
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	4 (7,5)	3 (7,5)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,00	
95% Konfidenzintervall	(-0,11; 0,11)	
Relatives Risiko	1,01	
95% Konfidenzintervall	(0,24; 4,25)	
p-Wert [1]	>0,9999	
Odds Ratio	1,01	
95% Konfidenzintervall	(0,21; 4,78)	
p-Wert [2]	0,9932	
Infektionen von besonderem Interesse		
Population	ITT-ZVT-1	
N	32	25
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	2 (6,3)	2 (8,0)
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,02	
95% Konfidenzintervall	(-0,15; 0,12)	
Relatives Risiko	0,78	
95% Konfidenzintervall	(0,12; 5,17)	
p-Wert [1]	>0,9999	
Odds Ratio	0,77	
95% Konfidenzintervall	(0,10; 5,86)	
p-Wert [2]	0,7979	

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Population	ITT-ZVT-2	
N	21	14
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	1 (4,8)	2 (14,3)
Absolute Risikoreduktion (%)	-0,10	
95% Konfidenzintervall	(-0,30; 0,11)	
Relatives Risiko	0,33	
95% Konfidenzintervall	(0,03; 3,34)	
p-Wert [1]	0,5508	
Odds Ratio	0,30	
95% Konfidenzintervall	(0,02; 3,67)	
p-Wert [2]	0,3462	
Population	ITT	
N	53	40
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	7 (13,2)	3 (7,5)
Absolute Risikoreduktion (%)	0,06	
95% Konfidenzintervall	(-0,07; 0,18)	
Relatives Risiko	1,76	
95% Konfidenzintervall	(0,49; 6,39)	
p-Wert [1]	0,5066	
Odds Ratio	1,88	
95% Konfidenzintervall	(0,45; 7,77)	
p-Wert [2]	0,3849	
Depression/ Suizid/ Selbstverletzung		
Population	ITT-ZVT-1	
N	32	25
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse	1 (3,1)	3 (12,0)

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)		
Absolute Risikoreduktion (%)		-0,09
95% Konfidenzintervall		(-0,23; 0,05)
Relatives Risiko		0,26
95% Konfidenzintervall		(0,03; 2,35)
p-Wert [1]		0,3094
Odds Ratio		0,24
95% Konfidenzintervall		(0,02; 2,43)
p-Wert [2]		0,2249
Population	ITT-ZVT-2	
N	21	14
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	0	1 (7,1)
Absolute Risikoreduktion (%)		NBB
95% Konfidenzintervall		NBB
Relatives Risiko		NBB
95% Konfidenzintervall		NBB
p-Wert [1]		NBB
Odds Ratio		NBB
95% Konfidenzintervall		NBB
p-Wert [2]		NBB
Population	ITT	
N	53	40
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
Personen mit mindestens einem UE von besonderem Interesse während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	1 (1,9)	4 (10,0)
Absolute Risikoreduktion (%)		-0,08
95% Konfidenzintervall		(-0,18; 0,02)
Relatives Risiko		0,19
95% Konfidenzintervall		(0,02; 1,62)
p-Wert [1]		0,1611

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
	Odds Ratio	0,17
	95% Konfidenzintervall	(0,02; 1,61)
	p-Wert [2]	0,1235
statistische Methodik	[1] p-Wert: Fisher's Exact Test [2] p-Wert: Logistisches Regressionsmodell ohne die Verwendung von Kovariablen	
Quelle: ²² GSK, 2019, Tabelle 303.07, 303.11, 303.19, 303.25, 303.33; ²³ GSK, 2018, Tabelle 3.284)		

Die Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

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.

4.3.1.3.2 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. 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.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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.

Für das vorliegende Dossier wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen und Interaktionstests basierend auf den für den Nachweis des Zusatznutzens relevanten ITT-ZVT-1-Population sowie der ITT-ZVT-2-Population und der ITT-Population der Studie BEL114055 (PLUTO) durchgeführt.

Für jeden Endpunkt werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests dargestellt. Für den Interaktionstest wurde der p-Wert des Interaktionsterms der Behandlungsgruppe mit der untersuchten Subgruppe im für den jeweiligen Endpunkt verwendeten statistischen Modell herangezogen und für jede Subgruppe separat berechnet.

Die Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen werden für diejenigen Endpunkte und Subgruppen tabellarisch dargestellt, bei denen ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation bezüglich der jeweiligen Subgruppe vorliegt (p-Wert des Interaktionstests $<0,05$).

Bei der Betrachtung der Subgruppenergebnisse sind jedoch stets die Limitationen, wie auch im IQWiG Methodenpapier ausgeführt (²⁴IQWiG, 2017) zu beachten: Bedingt durch die große Anzahl der durchgeführten Subgruppenauswertungen ohne Korrektur des Signifikanzniveaus kann es zu vielen falsch positiven Ergebnissen kommen (multiple Testen). Ferner weisen Interaktionstests generell eine geringe Power auf. Schließlich ist die auf Grund nicht entsprechend stratifizierter Randomisierung eingeschränkte Vergleichbarkeit der untersuchten Patientengruppen zu beachten.

Im Einklang mit der im IQWiG Methodenpapier angeführten Mindestanzahl von 10 Personen in jeder Subgruppe, beziehungsweise mindestens 10 Ereignissen bei binären Ereignissen in einer Subgruppe (als ausreichende Basis für die Durchführung von Interaktionstests) wurde auf Subgruppenauswertungen verzichtet, die diese Bedingungen nicht erfüllen.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen: Mortalität – RCT

Da sowohl in den beiden ZVT-Populationen (ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2) als auch der ITT-Population weniger als 10 Todesfälle aufgetreten sind und folglich auch keine Subgruppe diese Bedingung erfüllen kann, erfolgt keine Darstellung der Subgruppen zu diesem Endpunkt.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen: SRI Responder – RCT

Tabelle 4-83: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für SRI Responder

Studie Population Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für SRI Responder			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. – stadium
			Region ^c	SELENA SLEDAI Kategorie ^d
BEL114055 (PLUTO) - ITT-ZVT-1				
SRI Responder	NB	NB	0,3757	NB
BEL114055 (PLUTO) - ITT-ZVT-2				
SRI Responder	NB	NB	0,3813	NB
BEL114055 (PLUTO) - ITT				
SRI Responder	0,8461	NB	0,6748	0,4873
Subgruppen: ^a <12; ≥12 ^b Männlich; Weiblich ^c Europa + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt (ROW) ^d <13; ≥13 NB=nicht berechnet auf Grund einer Subgruppengröße <10 Personen oder einer Anzahl von <10 Ereignissen in beiden Subgruppen				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (³² GSK, 2019, Tabellen 302.02, 302.03, 302.04, 302.06, 302.143)				

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt SRI-Responder in der Studie BEL114055 (PLUTO) bei keiner der drei Populationen (ITT-ZVT-1, ITT-ZVT-2, ITT) eine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.1 Subgruppenanalysen: SRI Einzelkomponenten – RCT

Tabelle 4-84: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Einzelkomponenten des SRI

Studie Population Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für die Einzelkomponenten des SRI			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium
			Region ^c	SELENA SLEDAI Kategorie ^d
BEL114055 (PLUTO) - ITT-ZVT-1				
SELENA SLEDAI Responder	NB	NB	0,4835	NB
PGA Responder	NB	NB	0,3465	NB
BILAG Responder	NB	NB	0,7042	NB
BEL114055 (PLUTO) - ITT-ZVT-2				
SELENA SLEDAI Responder	NB	NB	0,4894	NB
PGA Responder	NB	NB	0,8498	NB
BILAG Responder	NB	NB	NBB	NB
BEL114055 (PLUTO) - ITT				
SELENA SLEDAI Responder	0,8971	NB	0,5677	0,5385
PGA Responder	0,2338	NB	0,2373	0,2640
BILAG Responder	0,3454	NB	0,1653	0,3203
Subgruppen: ^a <12; ≥12 ^b Männlich; Weiblich ^c Europa + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt (ROW) ^d <13; ≥13 NB=nicht berechnet auf Grund einer Subgruppengröße <10 Personen oder einer Anzahl von <10 Ereignissen in beiden Subgruppen NBB=nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten, Ereignissen oder der Tatsache, dass 100% der Teilnehmer in einer Subgruppe ein Ereignis hatten, war keine valide Schätzung der Interaktion möglich				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben				
Quellen: (³² GSK, 2019, Tabellen 302.08 - 302.10, 302.12, 302.14 - 302.16, 302.18, 302.20 - 302.22, 302.24, 302.145, 302.147, 302.149)				

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für die Einzelkomponenten des SRI in der Studie BEL114055 (PLUTO) bei keiner der drei Populationen (ITT-ZVT-1, ITT-ZVT-2, ITT) eine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen: Varianten des SRI – RCT

Tabelle 4-85: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für SRI6 Responder und SRI SLEDAI-2K Responder

Studie Population Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für SRI6 Responder und SRI SLEDAI-2K Responder			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium
			Region ^c	SELENA SLEDAI Kategorie ^d
BEL114055 (PLUTO) - ITT-ZVT-1				
SRI6 Responder	NB	NB	0,8129	NB
SRI SLEDAI-2K Responder	NB	NB	0,3757	NB
BEL114055 (PLUTO) - ITT-ZVT-2				
SRI6 Responder	NB	NB	0,6831	NB
SRI SLEDAI-2K Responder	NB	NB	0,3813	NB
BEL114055 (PLUTO) - ITT				
SRI6 Responder	NBB	NB	0,1145	0,4056
SRI SLEDAI-2K Responder	0,8461	NB	0,6748	0,4873
Subgruppen: ^a <12; ≥12 ^b Männlich; Weiblich ^c Europa + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt (ROW) ^d <13; ≥13 NB=nicht berechnet auf Grund einer Subgruppengröße <10 Personen oder einer Anzahl von <10 Ereignissen in beiden Subgruppen NBB=nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten, Ereignissen oder der Tatsache, dass 100% der Teilnehmer in einer Subgruppe ein Ereignis hatten, war keine valide Schätzung der Interaktion möglich				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben				
Quellen: (³² GSK, 2019, Tabellen 302.85, 302.86, 302.87, 302.89, 302.91, 302.92, 302.93, 302.95, 302.175, 302.177)				

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für die Varianten des SRI in der Studie BEL114055 (PLUTO) bei keiner der drei Populationen (ITT-ZVT-1, ITT-ZVT-2, ITT) eine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen: Anhaltende SRI Responder – RCT

Tabelle 4-86: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Anhaltende SRI Responder

Studie Population Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für anhaltende SRI Responder			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium
			Region ^c	SELENA SLEDAI Kategorie ^d
BEL114055 (PLUTO) - ITT-ZVT-1				
Anhaltende SRI Responder	NB	NB	0,8618	NB
BEL114055 (PLUTO) - ITT-ZVT-2				
Anhaltende SRI Responder	NB	NB	0,2982	NB
BEL114055 (PLUTO) - ITT				
Anhaltende SRI Responder	0,6600	NB	0,3372	0,5695
Subgruppen: ^a <12; ≥12 ^b Männlich; Weiblich ^c Europa + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt (ROW) ^d <13; ≥13 NB=nicht berechnet auf Grund einer Subgruppengröße <10 Personen oder einer Anzahl von <10 Ereignissen in beiden Subgruppen				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (³² GSK, 2019, Tabellen 302.79, 302.80, 302.81, 302.83, 302.173)				

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt anhaltende SRI Responder in der Studie BEL114055 (PLUTO) bei keiner der drei Populationen (ITT-ZVT-1, ITT-ZVT-2, ITT) eine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen: Schübe nach SFI (SLE Flare Index) – RCT

Tabelle 4-87: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für SFI Schübe

Studie Population Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für SFI Schübe			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium
			Region ^c	SELENA SLEDAI Kategorie ^d
BEL114055 (PLUTO) - ITT-ZVT-1				
SFI Schübe (Anteil)	NB	NB	0,2206	NB
Schwere SFI Schübe (Anteil)	NB	NB	NBB	NB
Zeit bis zum ersten SFI Schub	NB	NB	0,1988	NB
Zeit bis zum ersten schweren SFI Schub	NB	NB	0,7466	NB
BEL114055 (PLUTO) - ITT-ZVT-2				
SFI Schübe (Anteil)	NB	NB	0,6796	NB
Schwere SFI Schübe (Anteil)	NB	NB	NBB	NB
Zeit bis zum ersten SFI Schub	NB	NB	0,8618	NB
Zeit bis zum ersten schweren SFI Schub	NB	NB	0,5817	NB
BEL114055 (PLUTO) - ITT				
SFI Schübe (Anteil)	0,9983	NB	0,5236	NBB
Schwere SFI Schübe (Anteil)	0,6906	NB	0,3516	0,2849
Zeit bis zum ersten SFI Schub	0,7074	NB	0,9156	0,1421
Zeit bis zum ersten schweren SFI Schub	0,7792	NB	0,1552	0,4174

<p>Subgruppen: a <12; ≥12 b Männlich; Weiblich c Europa + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt (ROW) d <13; ≥13</p> <p>NB=nicht berechnet auf Grund einer Subgruppengröße <10 Personen oder einer Anzahl von <10 Ereignissen in beiden Subgruppen</p> <p>NBB=nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten, Ereignissen oder der Tatsache, dass 100% der Patienten in einer Subgruppe ein Ereignis hatten, war keine valide Schätzung der Interaktion möglich</p> <p>p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben</p> <p>Quellen: (³²GSK, 2019, Tabellen 302.49 - 302.51, 302.53, 302.55 - 302.57, 302.59, 302.30 - 302.32, 302.34, 302.36 - 302.38, 302.40, 302.155, 302.157, 302.165)</p>
--

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zu SFI Schüben in der Studie BEL114055 (PLUTO) bei keiner der drei Populationen (ITT-ZVT-1, ITT-ZVT-2, ITT) eine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen: Renale Schübe – RCT

Da sowohl in den beiden ZVT-Populationen (ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2) als auch der ITT-Population weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind und folglich auch die Bedingung von mindestens 10 Ereignissen in einer Subgruppe nicht erfüllt werden kann, wurde auf eine Durchführung der Interaktionstests zu diesem Endpunkt verzichtet.

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen: Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA SLEDAI) – RCT

Tabelle 4-88: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Verbesserung der Organbeteiligung

Studie Population Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Verbesserung der Organbeteiligung			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium
Region ^c			SELENA SLEDAI Kategorie ^d	
BEL114055 (PLUTO) - ITT-ZVT-1				
Mukokutan	NB	NB	0,2774	NB
Muskuloskelettal	NB	NB	0,3799	NB
Immunologisch	NB	NB	NB	NB
BEL114055 (PLUTO) - ITT-ZVT-2				
Mukokutan	NB	NB	0,6039	NB
Muskuloskelettal	NB	NB	0,5397	NB
Immunologisch	NB	NB	NB	NB
BEL114055 (PLUTO) - ITT				
Mukokutan	0,2097	NB	0,0184	0,1706
Muskuloskelettal	NBB	NB	0,4008	0,5039
Immunologisch	0,3222	NB	0,4828	0,4207
Subgruppen: ^a <12; ≥12 ^b Männlich; Weiblich ^c Europa + Nordamerika (EU+NA); Rest der Welt (ROW) ^d <13; ≥13 NB=nicht berechnet auf Grund einer Subgruppengröße <10 Personen oder einer Anzahl von <10 Ereignissen in beiden Subgruppen NBB=nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten, Ereignissen oder der Tatsache, dass 100% der Teilnehmer in einer Subgruppe ein Ereignis hatten, war keine valide Schätzung der Interaktion möglich				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben				
Quellen: (³² GSK, 2019, Tabellen 302.61 - 302.63, 302.65, 302.167)				

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA SLEDAI) in der Studie BEL114055 (PLUTO) für die ITT-ZVT-1-Population und die ITT-ZVT-2-Population keine Effektmodifikation. Innerhalb der ITT-Population zeigt sich für den Endpunkt Verbesserung von Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI): Mukokutan in der ITT-Population aufgrund des Interaktionstests ein Hinweis ($p < 0,05$) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe Region. Hier ist jedoch die multiple Testproblematik zu beachten. Die entsprechenden Ergebnisse werden für diese Subgruppe im Folgenden deskriptiv dargestellt:

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA SLEDAI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BEL114055 (PLUTO) – ITT nach Region

Studie	Ergebnisse für Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA SLEDAI) – 52 Wochen	
BEL114055 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
Mukokutan		
	Population	ITT
	N	
	53	40
Europa + Nordamerika		
	n [1]	
	23	15
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
	Anzahl der Patienten mit Organbeteiligung (SELENA SLEDAI) zu Baseline, n	
	20	12
	Anzahl Patienten mit Verbesserung in Woche 52, n (%)	
	6 (30)	6 (50)
	Absolute Risikoreduktion (%)	-0,20
	95% Konfidenzintervall	(-0,55; 0,15)
	Relatives Risiko	1,67
	95% Konfidenzintervall	(0,69; 4,00)
	p-Wert [2]	0,2883
	Odds Ratio	2,43
	95% Konfidenzintervall	(0,54; 11,00)
	p-Wert [3]	0,2486
Rest der Welt		
	n [1]	
	30	25
Behandlungsunterschied zu Belimumab		
	Anzahl der Patienten mit Organbeteiligung (SELENA SLEDAI) zu Baseline, n	
	30	23
	Anzahl der Patienten mit Verbesserung in Woche 52, n (%)	
	26 (86,7)	13 (56,5)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,30
	95% Konfidenzintervall	(0,07; 0,54)
	Relatives Risiko	0,65
	95% Konfidenzintervall	(0,44; 0,96)
	p-Wert [2]	0,0259
	Odds Ratio	0,19
	95% Konfidenzintervall	(0,05; 0,75)

Studie	Ergebnisse für Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA SLEDAI) – 52 Wochen	
BEL11405 5 (PLUTO)	Belimumab	Kontrolle
	p-Wert [3]	0,0175
statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten in entsprechender Subgruppe [2] Fisher's Exact Test [3] Logistisches Regressionsmodell mit Kovariablen Behandlungsgruppe und SELENA SLEDAI score zu Baseline (<13 vs. ≥13) (Die Kovariable Alter musste auf Grund von Nullzellen aus dem Modell entfernt werden)	
Quelle: ³¹ GSK, 2019, Tabelle 302.01; ³² GSK, 2019, Tabelle 302.62)		

In der Studie BEL114055 (PLUTO) zeigt sich für die Subgruppe „Rest der Welt“ ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Belimumab. Dieser hat die gleiche Effektrichtung wie der in der Gesamtpopulation nicht signifikante Behandlungseffekt. Die Subgruppe „Europa und Nordamerika“ weist einen entgegengesetzten, nicht signifikanten Behandlungseffekt auf.

4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen: Prednison Reduktion – RCTTabelle 4-90: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Prednison Reduktion $\geq 25\%$

Studie Population Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Prednison Reduktion			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium
			Region ^c	SELENA SLEDAI Kategorie ^d
BEL114055 (PLUTO) - ITT-ZVT-1				
Prednison Reduktion	NB	NB	NB	NB
BEL114055 (PLUTO) - ITT-ZVT-2				
Prednison Reduktion	NB	NB	NB	NB
BEL114055 (PLUTO) - ITT				
Prednison Reduktion	0,5826	NB	0,0751	NBB
Subgruppen: ^a <12; ≥ 12 ^b Männlich; Weiblich ^c Europa + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt (ROW) ^d <13; ≥ 13 NB=nicht berechnet auf Grund einer Subgruppengröße <10 Personen oder einer Anzahl von <10 Ereignissen in beiden Subgruppen NBB=nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten, Ereignissen oder der Tatsache, dass 100% der Teilnehmer in einer Subgruppe ein Ereignis hatten, war keine valide Schätzung der Interaktion möglich				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben				
Quellen: (³² GSK, 2019, Tabellen 302.67, 302.68, 302.69, 302.169)				

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt Prednison Reduktion in der Studie BEL114055 (PLUTO) für die ITT-Population keine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen: ParentGA – RCT

Tabelle 4-91: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für ParentGA Veränderung zu Baseline

Studie Population Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für ParentGA (Veränderung zu Baseline)			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium
			Region ^c	SELENA SLEDAI Kategorie ^d
BEL114055 (PLUTO) - ITT-ZVT-1				
ParentGA (Veränderung zu Baseline)	NB	NB	0,9520	NB
BEL114055 (PLUTO) - ITT-ZVT-2				
ParentGA (Veränderung zu Baseline)	NB	NB	0,3182	NB
BEL114055 (PLUTO) - ITT				
ParentGA (Veränderung zu Baseline)	0,8829	NB	0,9862	0,4583
Subgruppen: ^a <12; ≥12 ^b Männlich; Weiblich ^c Europa + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt (ROW) ^d <13; ≥13 NB=nicht berechnet auf Grund einer Subgruppengröße <10 Personen oder einer Anzahl von <10 Ereignissen in beiden Subgruppen NBB=nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten, Ereignissen oder der Tatsache, dass 100% der Teilnehmer in einer Subgruppe ein Ereignis hatten, war keine valide Schätzung der Interaktion möglich				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (³² GSK, 2019, Tabellen 302.97, 302.98, 302.99, 302.101, 302.179)				

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt ParentGA (Veränderung zu Baseline) in der Studie BEL114055 (PLUTO) bei keiner der drei Populationen (ITT-ZVT-1, ITT-ZVT-2, ITT) eine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen: Anhaltender ParentGA Responder – RCT

Tabelle 4-92: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Anhaltender ParentGA Responder

Studie Population Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für Anhaltender ParentGA Responder			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium
			Region ^c	SELENA SLEDAI Kategorie ^d
BEL114055 (PLUTO) - ITT-ZVT-1				
ParentGA (Veränderung zu Baseline)	NB	NB	0,1656	NB
BEL114055 (PLUTO) - ITT-ZVT-2				
ParentGA (Veränderung zu Baseline)	NB	NB	0,2338	NB
BEL114055 (PLUTO) - ITT				
ParentGA (Veränderung zu Baseline)	NBB	NB	0,7062	0,7250
Subgruppen: ^a <12; ≥12 ^b Männlich; Weiblich ^c Europa + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt (ROW) ^d <13; ≥13 NB=nicht berechnet auf Grund einer Subgruppengröße <10 Personen oder einer Anzahl von <10 Ereignissen in beiden Subgruppen NBB=nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten, Ereignissen oder der Tatsache, dass 100% der Teilnehmer in einer Subgruppe ein Ereignis hatten, war keine valide Schätzung der Interaktion möglich				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (³² GSK, 2019, Tabellen 302.73 - 302.75, 302.77, 302.171)				

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt ParentGA Veränderung zu Baseline in der Studie BEL114055 (PLUTO) bei keiner der drei Populationen (ITT-ZVT-1, ITT-ZVT-2, ITT) eine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.11 Subgruppenanalysen: PRINTO/ACR Juvenile SLE Responder (Definition 1&2) – RCT

Tabelle 4-93: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für PRINTO/ACR Juvenile SLE Responder

Studie Population Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für PRINTO/ACR Juvenile SLE Responder			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium
Region ^c			SELENA SLEDAI Kategorie ^d	
BEL114055 (PLUTO) - ITT-ZVT-1				
Responder nach Definition 1	NB	NB	0,2954	NB
Responder nach Definition 2	NB	NB	0,6231	NB
BEL114055 (PLUTO) - ITT-ZVT-2				
Responder nach Definition 1	NB	NB	NBB	NB
Responder nach Definition 2	NB	NB	NBB	NB
BEL114055 (PLUTO) - ITT				
Responder nach Definition 1	NBB	NB	0,9118	0,9543
Responder nach Definition 2	NBB	NB	0,7657	0,4155

<p>Subgruppen: a <12; ≥12 b Männlich; Weiblich c Europa + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt (ROW) d <13; ≥13</p> <p>NB=nicht berechnet auf Grund einer Subgruppengröße <10 Personen oder einer Anzahl von <10 Ereignissen in beiden Subgruppen</p> <p>NBB=nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten, Ereignissen oder der Tatsache, dass 100% der Teilnehmer in einer Subgruppe ein Ereignis hatten, war keine valide Schätzung der Interaktion möglich</p> <p>Responder Definition 1) Mindestens 50% Verbesserung in 2 der 5 untenstehenden Endpunkte und keine Verschlechterung in mehr als einem der übrigen um mehr als 30%</p> <p>Responder Definition 2) Mindestens 30% Verbesserung in 3 der 5 untenstehenden Endpunkte und keine Verschlechterung in mehr als einem der übrigen um mehr als 30%</p> <p>Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> i. Prozentuale Veränderung des ParentGA in Woche 52 ii. Prozentuale Veränderung des PGA in Woche 52 iii. Prozentuale Veränderung des SELENA SLEDAI Score in Woche 52 iv. Prozentuale Veränderung des PedsQL Körperliche Funktionsfähigkeit in Woche 52 v. Prozentuale Veränderung der 24h Proteinurie in Woche 52 (Protein/Kreatinin-Ratio im Spontanurin g/24 Stunden) <p>p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben</p> <p>Quellen: (³²GSK, 2019, Tabellen 302.103, 302.104, 302.105, 302.107, 302.109, 302.110, 302.111, 302.113, 302.181, 302.183)</p>
--

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt PRINTO/ACR nach Definition 1 und Definition 2 in der Studie BEL114055 (PLUTO) sowohl für die ITT-ZVT-1-Population als auch die ITT-Population keine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.12 Subgruppenanalysen: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) – RCT

Tabelle 4-94: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Studie Population Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für PedsQL			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium
			Region ^c	SELENA SLEDAI Kategorie ^d
BEL114055 (PLUTO) - ITT-ZVT-1				
Veränderung zu Baseline	NB	NB	0,0859	NB
Responder	NB	NB	0,1336	NB
BEL114055 (PLUTO) - ITT-ZVT-2				
Veränderung zu Baseline	NB	NB	0,0719	NB
Responder	NB	NB	0,3377	NB
BEL114055 (PLUTO) - ITT				
Veränderung zu Baseline	0,8331	NB	0,0599	0,8926
Responder	0,6988	NB	0,1835	0,5780
Subgruppen: ^a <12; ≥12 ^b Männlich; Weiblich ^c Europa + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt (ROW) ^d <13; ≥13				
NB=nicht berechnet auf Grund einer Subgruppengröße <10 Personen oder einer Anzahl von <10 Ereignissen in beiden Subgruppen				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (³² GSK, 2019, Tabellen 302.125, 302.126, 302.127, 302.129, 302,131, 302.132, 302.133, 302.135, 302.190, 302.192)				

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für die Endpunkte PedsQL Responder und PedsQL Veränderung zu Baseline in der Studie BEL114055 (PLUTO) bei keiner der drei Populationen (ITT-ZVT-1, ITT-ZVT-2, ITT) eine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.13 Subgruppenanalysen: PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala - RCT

Tabelle 4-95: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala – Veränderung zu Baseline

Studie Population Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. –stadium
			Region ^c	SELENA SLEDAI Kategorie ^d
BEL114055 (PLUTO) - ITT-ZVT-1				
Veränderung zu Baseline	NB	NB	0,1658	NB
BEL114055 (PLUTO) - ITT-ZVT-2				
Veränderung zu Baseline	NB	NB	0,2080	NB
BEL114055 (PLUTO) - ITT				
Veränderung zu Baseline	0,6326	NB	0,1572	0,4057
Subgruppen: ^a <12; ≥12 ^b Männlich; Weiblich ^c Europa + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt (ROW) ^d <13; ≥13 NB=nicht berechnet auf Grund einer Subgruppengröße <10 Personen oder einer Anzahl von <10 Ereignissen in beiden Subgruppen NBB=nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten, Ereignissen oder der Tatsache, dass 100% der Teilnehmer in einer Subgruppe ein Ereignis hatten, war keine valide Schätzung der Interaktion möglich p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (³² GSK, 2019, Tabellen 302.137, 302.138, 302.139, 302.141, 302.194)				

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala in der Studie BEL114055 (PLUTO bei keiner der drei Populationen (ITT-ZVT-1, ITT-ZVT-2, ITT) eine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.14 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse – RCT**4.3.1.3.2.14.1 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse – RCT**

Tabelle 4-96: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse

Studie Population Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte Region ^c	Krankheitsschwere bzw. -stadium SELENA SLEDAI Kategorie ^d
BEL114055 (PLUTO) - ITT-ZVT-1				
Unerwünschte Ereignisse	NB	NB	NBB	NB
BEL114055 (PLUTO) - ITT-ZVT-2				
Unerwünschte Ereignisse	NB	NB	NBB	NB
BEL114055 (PLUTO) - ITT				
Unerwünschte Ereignisse	NBB	NB	NBB	0,5656
Subgruppen: ^a <12; ≥12 ^b Männlich; Weiblich ^c Europa + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt (ROW) ^d <13; ≥13 NB=nicht berechnet auf Grund einer Subgruppengröße <10 Personen oder einer Anzahl von <10 Ereignissen in beiden Subgruppen NBB=nicht berechenbar, da alle Patienten einer Subgruppe ein Ereignis hatten.				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: GSK (22, Tabellen 303.02 - 303.04, 303.06, 303.24)				

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in der Studie BEL114055 (PLUTO) für die ITT-Population keine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.14.2 Subgruppenanalysen: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-97: Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie Population Endpunkt	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
	Subgruppen			
	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium
			Region ^c	SELENA SLEDAI Kategorie ^d
BEL114055 (PLUTO) - 52 Wochen - ITT-ZVT-1				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	NB	NB	NB	NB
BEL114055 (PLUTO) - 52 Wochen - ITT-ZVT-2				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	NB	NB	NB	NB
BEL114055 (PLUTO) - 52 Wochen - ITT				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,2062	NB	0,4323	0,3948
Subgruppen: ^a <12; ≥12 ^b Männlich; Weiblich ^c Europa + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt (ROW) ^d <13; ≥13 NB=nicht berechnet auf Grund einer Subgruppengröße <10 Personen oder einer Anzahl von <10 Ereignissen in beiden Subgruppen NBB=nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten, Ereignissen oder der Tatsache, dass 100% der Teilnehmer in einer Subgruppe ein Ereignis hatten, war keine valide Schätzung der Interaktion möglich				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben Quellen: (²² GSK, 2019, Tabellen 303.02 - 303.04, 303.06, 303.24)				

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in der Studie BEL114055 (PLUTO) für die ITT-Population keine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.14.3 Subgruppenanalysen: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – RCT

Da sowohl in den beiden ZVT-Populationen (ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2) als auch der ITT-Population weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind und folglich auch die Bedingung von mindestens 10 Ereignissen in einer Subgruppe nicht erfüllt werden kann, wurde auf eine Durchführung der Interaktionstests zu diesem Endpunkt verzichtet.

4.3.1.3.2.14.4 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

Da sowohl in den beiden ZVT-Populationen (ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2) als auch der ITT-Population weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind und folglich auch die Bedingung von mindestens 10 Ereignissen in einer Subgruppe nicht erfüllt werden kann, wurde auf eine Durchführung der Interaktionstests zu diesem Endpunkt verzichtet.

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.

Nicht zutreffend

4.3.1.3.3.1 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Wie in der Dossievorlage gefordert, wurden zahlreiche, explorative, post-hoc Subgruppenanalysen und Interaktionstests durchgeführt.

Bei der Betrachtung der Subgruppenergebnisse sind jedoch stets die Limitationen, wie auch im IQWiG Methodenpapier ausgeführt (²⁴IQWiG, 2017) zu beachten: Bedingt durch die große Anzahl der durchgeführten Subgruppenauswertungen ohne Korrektur des Signifikanzniveaus kann es zu vielen falsch positiven Ergebnissen kommen (multiples Testen). Ferner weisen Interaktionstests generell eine geringe Power auf. Schließlich ist die auf Grund nicht entsprechend stratifizierter Randomisierung eingeschränkte Vergleichbarkeit der untersuchten Patientengruppen zu beachten.

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse der im Rahmen der Subgruppenanalysen durchgeführten explorativen Interaktionstests zusammenfassend dargestellt (p-Werte <0,05 sind dabei fett hervorgehoben).

Im Einklang mit der im IQWiG Methodenpapier angeführten Mindestanzahl von 10 Personen in jeder Subgruppe beziehungsweise mindestens 10 Ereignissen bei binären Ereignissen in einer Subgruppe wurde auf die entsprechenden Subgruppenauswertungen verzichtet, die diese Bedingungen nicht erfüllen.

Tabelle 4-98: BEL114055 (PLUTO) - Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests für die Subgruppenanalyse – ITT-ZVT-1, ITT-ZVT-2 und ITT-Population

BEL114055 Endpunkt	(PLUTO) Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests			
	Subgruppen			
ITT-ZVT-1 ITT-ZVT-2 ITT	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium
			Region ^c	SELENA SLEDAI Kategorie ^d
Mortalität	NB	NB	NB	NB
	NB	NB	NB	NB
	NB	NB	NB	NB
SRI Responder	NB	NB	0,3757	NB
	NB	NB	0,3813	NB
	0,8461	NB	0,6748	0,4873
SELENA SLEDAI Responder	NB	NB	0,4835	NB
	NB	NB	0,4894	NB
	0,8971	NB	0,5677	0,5385
PGA Responder	NB	NB	0,3465	NB
	NB	NB	0,8498	NB
	0,2338	NB	0,2373	0,2640
BILAG Responder	NB	NB	0,7042	NB
	NB	NB	NBB	NB
	0,3454	NB	0,1653	0,3203
SRI6 Responder	NB	NB	0,8129	NB
	NB	NB	0,6831	NB
	NBB	NB	0,1145	0,4056
SRI SLEDAI-2K Responder	NB	NB	0,3757	NB
	NB	NB	0,3813	NB
	0,8461	NB	0,6748	0,4873
Anhaltende SRI Responder	NB	NB	0,8618	NB
	NB	NB	0,2982	NB
	0,6600	NB	0,3372	0,5695
SFI Schübe (Anteil)	NB	NB	0,2206	NB
	NB	NB	0,6796	NB
	0,9983	NB	0,5236	NBB
Schwere SFI Schübe (Anteil)	NB	NB	NB	NB
	NB	NB	NBB	NB
	0,6906	NB	0,3516	0,2849
Zeit bis zum ersten SFI Schub	NB	NB	0,1988	NB
	NB	NB	0,8618	NB
	0,7074	NB	0,9156	0,1421

BEL114055 Endpunkt (PLUTO)	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests			
	Subgruppen			
ITT-ZVT-1 ITT-ZVT-2 ITT	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium
			Region ^c	SELENA SLEDAI Kategorie ^d
Zeit bis zum ersten schweren SFI Schub	NB	NB	0,7466	NB
	NB	NB	0,5817	NB
	0,7792	NB	0,1552	0,4174
Renale Schübe	NB	NB	NB	NB
	NB	NB	NB	NB
	NB	NB	NB	NB
Verbesserung der Organbeteiligung: Mukokutan	NB	NB	0,2774	NB
	NB	NB	0,6039	NB
	0,2097	NB	0,0184	0,1706
Verbesserung der Organbeteiligung: Muskuloskelettal	NB	NB	0,3799	NB
	NB	NB	0,5397	NB
	NBB	NB	0,4008	0,5039
Verbesserung der Organbeteiligung: Immunologisch	NB	NB	NB	NB
	NB	NB	NB	NB
	0,3222	NB	0,4828	0,4207
Prednison Reduktion	NB	NB	NB	NB
	NB	NB	NB	NB
	0,5826	NB	0,0751	NBB
ParentGA (Veränderung zu Baseline)	NB	NB	0,9520	NB
	NB	NB	0,3182	NB
	0,8829	NB	0,9862	0,4583
Anhaltender ParentGA Responder	NB	NB	0,1656	NB
	NB	NB	0,2338	NB
	NBB	NB	0,7062	0,7250
PRINTO/ACR: Responder nach Definition 1	NB	NB	0,2954	NB
	NB	NB	NBB	NB
	NBB	NB	0,9118	0,9543
PRINTO/ACR: Responder nach Definition 2	NB	NB	0,6231	NB
	NB	NB	NBB	NB
	NBB	NB	0,7657	0,4155
PedsQL: Veränderung zu Baseline	NB	NB	0,0859	NB
	NB	NB	0,0719	NB
	0,8331	NB	0,0599	0,8926
PedsQL: Responder	NB	NB	0,1336	NB
	NB	NB	0,3377	NB
	0,6988	NB	0,1835	0,5780

BEL114055 Endpunkt (PLUTO)	Ergebnisse (p-Werte) der Interaktionstests			
	Subgruppen			
ITT-ZVT-1 ITT-ZVT-2 ITT	Alter ^a	Geschlecht ^b	Zentrums- und Ländereffekte	Krankheitsschwere bzw. -stadium
			Region ^c	SELENA SLEDAI Kategorie ^d
PedsQL- Multidimensionale Fatigue Skala: Veränderung zu Baseline	NB	NB	0,1658	NB
	NB	NB	0,2080	NB
	0,6326	NB	0,1572	0,4057
Unerwünschte Ereignisse	NB	NB	NBB	NB
	NB	NB	NBB	NB
	NBB	NB	NBB	0,5656
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	NB	NB	NB	NB
	NB	NB	NB	NB
	0,2062	NB	0,4323	0,3948
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	NB	NB	NB	NB
	NB	NB	NB	NB
	NB	NB	NB	NB
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	NB	NB	NB	NB
	NB	NB	NB	NB
	NB	NB	NB	NB
Subgruppen: Subgruppen: ^a <12; ≥12 ^b Männlich; Weiblich ^c Europa + Nord Amerika (EU+NA); Rest der Welt (ROW) ^d <13; ≥13				
p-Werte <0,05 sind fett hervorgehoben NB=nicht berechnet auf Grund einer Subgruppengröße <10 Personen oder einer Anzahl von <10 Ereignissen in beiden Subgruppen NBB=nicht berechenbar: Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten, Ereignissen oder der Tatsache, dass 100% der Teilnehmer in einer Subgruppe ein Ereignis hatten, war keine valide Schätzung der Interaktion möglich				

Für die Studie BEL114055 (PLUTO) wurden, basierend auf der ITT-ZVT-1-Population 19 Subgruppenanalysen mit Interaktionstests durchgeführt, sowie 16 Subgruppenanalysen mit Interaktionstests für die ITT-ZVT-2-Population und 63 Subgruppenanalysen mit Interaktionstests für die ITT-Population.

In insgesamt 93 Fällen in der ITT-ZVT-1-Population, sowie 96 Fällen der ITT-ZVT-2-Population und 49 Fällen in der ITT-Population konnte ein p-Wert für den Interaktionstest auf Grund der geringen Anzahl von Ereignissen oder einem Anteil von 100% an Ereignissen in einer Subgruppe nicht berechnet werden.

Von den insgesamt 19 berechneten Interaktionstests in der ITT-ZVT-1-Population und 16 berechneten Interaktionstest in der ITT-ZVT-2-Population resultierte keiner in einem p-Wert

kleiner als 0,05, in der ITT-Population resultierte von 63 berechneten Interaktionstest einer in einem p-Wert der kleiner als 0,05 ist – dies entspricht einem Anteil von 1,6%.

Der Interaktionstest der ITT-Population der einen p-Wert $p < 0,05$ aufwies, zeigte sich im Endpunkt Verbesserung der Organbeteiligung: Mukokutan für die Subgruppe Region. Bei Betrachtung der Auswertung dieser Subgruppe, zeigt sich für die Subgruppe „Rest der Welt“ ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Belimumab. Dieser hat die gleiche Effektrichtung wie der in der Gesamtpopulation nicht signifikante Behandlungseffekt. Die Subgruppe „Europa und Nordamerika“ weist einen entgegen gerichteten, nicht signifikanten Behandlungseffekt auf.

Unter Berücksichtigung der multiplen Testproblematik ist weder in ITT-ZVT-1, ITT-ZVT-2 noch in der ITT-Population eine auffällige Häufung von statistisch signifikanten Interaktionstests ($p < 0,05$), die über die statistische Erwartung hinausgeht, festzustellen.

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 (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

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.**

Nicht zutreffend

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 4-99: 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 die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	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.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-101: 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-F. 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-F.

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	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.

Nicht zutreffend

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 4-103: 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>	

Nicht zutreffend

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.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

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.

Nicht zutreffend

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 (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

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-F. 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-F.

Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

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 4-105: 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-F. 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-F.

Tabelle 4-106: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

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.

Nicht zutreffend

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 (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

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.

Nicht zutreffend

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 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte 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.

Nicht zutreffend

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. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

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.

Nicht zutreffend

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.

Nicht zutreffend

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.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden eine RCT (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. In den Studien wurden patientenrelevante Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Mortalität, Morbidität und Unerwünschte Ereignisse erhoben. Die Studiendauer der ausgewählten RCT beträgt 52 Wochen. Das Verzerrungspotenzial war sowohl studienspezifisch als auch endpunktspezifisch niedrig, die Studienqualität somit hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte patientenrelevant und valide.

Die Aussagekraft der zur Bewertung benutzten RCT ist sehr hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet.

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. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. 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.

Der medizinische Zusatznutzen von Belimumab bei Kindern und Jugendlichen mit aktivem, systemischen Lupus Erythematoses, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, im Vergleich zur ZVT wurde in einer randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie untersucht. In die 52-wöchige Studie BEL114055 (PLUTO) wurden 93 Patienten eingeschlossen (ITT-Population), um zu untersuchen, ob Belimumab einer SLE-Standardtherapie hinsichtlich des primären Endpunktes „SRI Ansprechen“ überlegen ist.

Um alle Möglichkeiten der im Sinne der ZVT korrekten Mycophenolat-Gabe zu berücksichtigen, wurde folgender Ansatz hinsichtlich der relevanten Subpopulationen gewählt:

Es werden zwei Subpopulationen herangezogen, die innerhalb des Dossiers als „ITT-ZVT-1-Population“ und „ITT-ZVT-2-Population“ bezeichnet werden. Diese Subpopulationen enthalten alle Patienten der ITT-Population der Studie, deren Standardtherapie während der Studie den Vorgaben der ZVT entsprachen.

Die ITT-ZVT-1-Population umfasst 57 Patienten, von denen 32 dem Interventionsarm und 25 dem Kontrollarm der Studie angehören. Die ITT-ZVT-2-Population umfasst 35 Patienten, von denen 21 dem Interventionsarm und 14 dem Kontrollarm der Studie angehören. Ergänzend wird die ITT-Population mit 93 Patienten, 53 im Interventionsarm und 40 in der Kontrollgruppe, dargestellt. Die Studie BEL114055 (PLUTO) beinhaltet patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen.

In den folgenden Tabellen sind die für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse der ITT-ZVT-1-Population und ITT-ZVT-2-Populationen, sowie ergänzend die Ergebnisse der ITT-Population, zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-108: BEL114055 (PLUTO) – Belimumab vs. Standardtherapie in den ZVT-Populationen - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

BEL114055 (PLUTO):				
ITT-ZVT-1: Belimumab (N=32) vs. Kontrolle (N=25)				
ITT-ZVT-2: Belimumab (N=21) vs. Kontrolle (N=14)				
Patientenrelevanter Endpunkt	Population	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert²	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	ITT-ZVT-1	NB	-	-
	ITT-ZVT-2	NB	-	
Morbidität				
SRI Responder	ITT-ZVT-1	RR: 0,64 (0,37; 1,11)	0,1139	-
		OR: 0,38 (0,13; 1,14)	0,0852	
	ITT-ZVT-2	RR: 0,81 (0,43; 1,50)	0,5108	
		OR: 0,60 (0,15; 2,37)	0,4628	
Einzelkomponenten des SRI				
SELENA SLEDAI Responder	ITT-ZVT-1	RR: 0,61 (0,35; 1,05)	0,0658	-
		OR: 0,33 (0,11; 1,00)	0,0506	
	ITT-ZVT-2	RR: 0,75 (0,41; 1,37)	0,4830	
		OR: 0,48 (0,12; 1,94)	0,3001	
PGA Responder	ITT-ZVT-1	RR: 0,73 (0,53; 1,01)	0,0559	gering
		OR: 0,22 (0,06; 0,89)	0,0336	
	ITT-ZVT-2	RR: 0,79 (0,55; 1,13)	0,1907	
		OR: 0,23 (0,03; 1,61)	0,1384	
BILAG Responder	ITT-ZVT-1	RR: 0,73 (0,53; 1,01)	0,0559	gering
		OR: 0,25 (0,06; 0,96)	0,0441	
	ITT-ZVT-2	RR: 0,79 (0,55; 1,13)	0,1907	
		OR: 0,23 (0,03; 1,61)	0,1384	
Varianten des SRI				
SRI6 Responder	ITT-ZVT-1	RR: 0,73 (0,37; 1,46)	0,4203	-
		OR: 0,61 (0,20; 1,80)	0,3674	
	ITT-ZVT-2	RR: 1,00 (0,46; 2,18)	>0,9999	
		OR: 1,00 (0,25; 3,92)	>0,9999	

SRI SLEDAI-2K Responder	ITT-ZVT-1	RR: 0,64 (0,37; 1,11) OR: 0,38 (0,13; 1,14)	0,1139 0,0852	-
	ITT-ZVT-2	RR: 0,81 (0,43; 1,50) OR: 0,60 (0,15; 2,37)	0,5108 0,4628	
Anhaltende SRI Responder	ITT-ZVT-1	RR: 0,68 (0,37; 1,25) OR: 0,48 (0,16; 1,43)	0,2845 0,1858	-
	ITT-ZVT-2	RR: 0,88 (0,46; 1,66) OR: 0,74 (0,19; 2,89)	0,7391 0,6613	
Schübe nach SFI				
Schübe nach SFI (Anteil)	ITT-ZVT-1	RR: 0,73 (0,44; 1,21) OR: 0,52 (0,18; 1,52)	0,2889 0,2326	-
	ITT-ZVT-2	RR: 0,73 (0,43; 1,24) OR: 0,45 (0,11; 1,92)	0,3109 0,2804	
Schwere Schübe nach SFI (Anteil)	ITT-ZVT-1	RR: 0,23 (0,07; 0,76) OR: 0,15 (0,03; 0,64)	0,0100 0,0104	erheblich
	ITT-ZVT-2	RR: 0,22 (0,05; 0,95) OR: 0,13 (0,02; 0,83)	0,0386 0,0314	
Zeit bis zum ersten Schub	ITT-ZVT-1	HR: 0,46 (0,22; 0,95)	0,0366	gering
	ITT-ZVT-2	HR: 0,47 (0,19; 1,13)	0,0905	
Zeit bis zum ersten schweren Schub	ITT-ZVT-1	HR: 0,16 (0,04; 0,59)	0,0059	erheblich
	ITT-ZVT-2	HR: 0,16 (0,03; 0,81)	0,0269	
Renale Schübe (Anteil)	ITT-ZVT-1	NB	-	-
	ITT-ZVT-2	NB	-	
Verbesserung der Organbeteiligung				
Mukokutan	ITT-ZVT-1	RR: 0,54 (0,30; 0,99) OR: 0,27 (0,08; 0,89)	0,0432 0,0316	gering
	ITT-ZVT-2	RR: 0,73 (0,40; 1,32) OR: 0,40 (0,08; 1,90)	0,4232 0,2496	
Muskuloskelettal	ITT-ZVT-1	RR: 0,72 (0,45; 1,15) OR: 0,40 (0,10; 1,54)	0,1971 0,1810	-
	ITT_ZVT-2	RR: 0,75 (0,45; 1,24) OR: 0,32 (0,05; 2,22)	0,3572 0,2483	
Immunologisch	ITT-ZVT-1	RR: 0,78 (0,27; 2,29) OR: 0,68 (0,16; 2,84)	0,7363 0,5984	-
	ITT-ZVT-2	NBB		

Prednison Reduktion	ITT-ZVT-1	RR: 0,58 (0,17; 2,00) OR: 0,70 (0,15; 3,36)	0,4886 0,6587	-
	ITT-ZVT-2	RR: 0,26 (0,03; 1,89) OR: 0,29 (0,03; 3,07)	0,2018 0,3030	
ParentGA- Veränderung von Baseline	ITT-ZVT-1	MWD ³ : -1,19 (-2,26; - 0,11) Hedges' g: -0,33 (- 0,86; 0,20)	0,0308	-
	ITT-ZVT-2	MWD ³ : -1,13 (-2,22; - 0,05) Hedges' g: -0,40 (- 1,08; 0,28)	0,0413	
Anhaltende ParentGA Responder	ITT-ZVT-1	RR: 0,61 (0,33; 1,10) OR: 0,19 (0,05; 0,78)	0,1108 0,0208	beträchtlich
	ITT-ZVT-2	RR: 0,58 (0,26; 1,26) OR: 0,19 (0,03; 1,17)	0,1756 0,0731	
PRINTO/ACR – Definition 1*	ITT-ZVT-1	RR: 0,45 (0,24; 0,82) OR: 0,18 (0,06; 0,58)	0,0036 0,0040	beträchtlich
	ITT-ZVT-2	RR: 0,47 (0,22; 0,98) OR: 0,18 (0,04; 0,79)	0,0332 0,0234	
PRINTO/ACR – Definition 2*	ITT-ZVT-1	RR: 0,43 (0,22; 0,84) OR: 0,21 (0,07; 0,66)	0,0074 0,0079	beträchtlich
	ITT-ZVT-2	RR: 0,43 (0,18; 1,04) OR: 0,21 (0,05; 0,92)	0,0409 0,0381	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)				
Veränderung von Baseline	ITT-ZVT-1	MWD ³ 0,83 (-7,01; 8,67)	0,8322	-
	ITT-ZVT-2	MWD ³ -1,70 (-13,77;10,37)	0,7755	
Responder	ITT-ZVT-1	RR: 1,00 (0,63; 1,58) OR: 1,00 (0,32; 3,14)	>0,9999 0,9967	-
	ITT-ZVT-2	RR: 1,04 (0,62; 1,74) OR: 0,86 (0,19; 3,90)	>0,9999 0,8418	

PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala	ITT-ZVT-1	MWD ³ -0,54 (-8,85; 7,77)	0,8967	-
	ITT-ZVT-2	MWD ³ -1,70 (-13,77; 10,37)	0,7755	
Nebenwirkungen				
Unerwünschte Ereignisse	ITT-ZVT-1	RR: 0,86 (0,65, 1,13) OR: 0,49 (0,13; 1,82)	0,3503 0,2843	-
	ITT-ZVT-2	RR: 0,78 (0,54; 1,13) OR: 0,33 (0,06; 1,92)	0,7941 0,2187	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	ITT-ZVT-1	RR: 0,35 (0,12; 1,00) OR: 0,25 (0,07; 0,96)	0,0559 0,0432	gering
	ITT-ZVT-2	RR: 0,11 (0,01; 0,83) OR: 0,07 (0,01; 0,65)	0,0099 0,0194	
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	ITT-ZVT-1	RR: 0,20 (0,02; 1,64) OR: 0,17 (0,02; 1,62)	0,1575 0,1236	-
	ITT-ZVT-2	NBB	-	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse				
Malignität inklusive weißer Hautkrebs	ITT-ZVT-1	NB	-	-
	ITT-ZVT-2	NB	-	
Post-Infusion Systemische Reaktionen	ITT-ZVT-1	RR: 1,17 (0,21; 6,49) OR: 1,19 (0,18; 7,73)	>0,9999 0,8556	-
	ITT-ZVT-2	RR: 2,00 (0,23; 17,34) OR: 2,17 (0,20; 23,25)	0,6350 0,5231	
Infektionen von besonderem Interesse	ITT-ZVT-1	RR: 0,78 (0,12; 5,17) OR: 0,77 (0,10; 5,86)	>0,9999 0,7979	-
	ITT-ZVT-2	RR: 0,33 (0,03; 3,34) OR: 0,30 (0,02; 3,67)	0,5508 0,3462	
Depression/ Suizid/ Selbstverletzung	ITT-ZVT-1	RR: 0,26 (0,03; 2,35) OR: 0,24 (0,02; 2,43)	0,3094 0,2249	-
	ITT-ZVT-2	NBB	-	

¹ Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für Belimumab im Vergleich zur Kontrolle

² p-Werte <0,05 sind fett dargestellt

³ LS Mean Difference basierend auf einem ANCOVA Model mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Alter zu Baseline (5-11 vs. 12-17), ParentGA zu Baseline und SELINA SLEDAI Score zu Baseline (<13 vs. ≥13)

* Die Einzelkomponenten des PRINTO/ACR sind in Kapitel 4.3 dargestellt

RR=Relatives Risiko; MWD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio

NBB=nicht berechenbar (weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel)

NB=nicht berechnet (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel)

Tabelle 4-109: BEL114055 (PLUTO) – Belimumab vs. Standardtherapie in der ITT-Population

BEL114055 (PLUTO):		
ITT: Belimumab (N=53) vs. Kontrolle (N=40)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert²
Mortalität		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	NB	-
Morbidität		
SRI Responder	RR: 0,80 (0,52; 1,25) OR: 0,65 (0,28; 1,50)	0,4030 0,3075
Einzelkomponenten des SRI		
SELENA SLEDAI Responder	RR: 0,78 (0,50; 1,20) OR: 0,59 (0,25; 1,37)	0,2969 0,2215
PGA Responder	RR: 0,89 (0,69; 1,16) OR: 0,61 (0,23; 1,56)	0,4855 0,3000
BILAG Responder	RR: 0,85 (0,64; 1,13) OR: 0,53 (0,21; 1,34)	0,2683 0,1802
Varianten des SRI		
SRI6 Responder	RR: 0,82 (0,47; 1,43) OR: 0,73 (0,31; 1,73)	0,5206 0,4807
SRI SLEDAI-2K Responder	RR: 0,80 (0,52; 1,25) OR: 0,65 (0,28; 1,50)	0,4030 0,3075
Anhaltende SRI Responder	RR: 0,92 (0,57; 1,50) OR: 0,89 (0,38; 2,08)	0,8329 0,7904
Schübe nach SFI		
Schübe nach SFI (Anteil)	RR: 0,90 (0,65; 1,24) OR: 0,72 (0,30; 1,72)	0,6675 0,4588
Schwere Schübe nach SFI (Anteil)	RR: 0,53 (0,29; 0,98) OR: 0,35 (0,14; 0,89)	0,0458 0,0276
Zeit bis zum ersten Schub	HR: 0,63 (0,37; 1,08)	0,0950
Zeit bis zum ersten schweren Schub	HR: 0,39 (0,18; 0,84)	0,0166
Renale Schübe (Anteil)	NB	-

BEL114055 (PLUTO):		
ITT: Belimumab (N=53) vs. Kontrolle (N=40)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert²
Verbesserung der Organbeteiligung		
Mukokutan	RR: 0,85 (0,59; 1,23)	0,3798
	OR: 0,68 (0,28; 1,66)	0,3961
Muskuloskelettal	RR: 0,72 (0,49; 1,07)	0,1341
	OR: 0,37 (0,13; 1,07)	0,0668
Immunologisch	RR: 1,10 (0,43; 2,82)	>0,9999
	OR: 1,17 (0,35; 3,90)	0,8027
Prednison Reduktion	RR: 1,05 (0,46; 2,41)	>0,9999
	OR: 1,22 (0,40; 3,73)	0,7250
ParentGA- Veränderung von Baseline	MWD ³ : -0,80 (-1,67; 0,06)	0,0685
Anhaltende ParentGA Responder	RR: 0,61 (0,35; 1,06)	0,0884
	OR: 0,28 (0,10; 0,82)	0,0198
PRINTO/ACR – Definition 1 *	RR: 0,58 (0,36; 0,93)	0,0212
	OR: 0,35 (0,15; 0,83)	0,0178
PRINTO/ACR – Definition 2 *	RR: 0,52 (0,30; 0,91)	0,0195
	OR: 0,33 (0,13; 0,81)	0,0153
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)		
Veränderung von Baseline	MWD ³ : -0,17 (-6,47; 6,14)	0,9583
Responder	RR: 1,02 (0,71; 1,45)	>0,9999
	OR: 1,13 (0,46; 2,75)	0,7878
PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala	MWD ³ : -0,84 (-8,05; 6,37)	0,8174
Nebenwirkungen		
Unerwünschte Ereignisse	RR: 0,96 (0,79; 1,17)	0,7941
	OR: 0,81 (0,28; 2,32)	0,6944
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,49 (0,23; 1,01)	0,0552
	OR: 0,38 (0,14; 1,00)	0,0499
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	RR: 0,45 (0,11; 1,78)	0,2830
	OR: 0,42 (0,09; 1,87)	0,2554
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		

BEL114055 (PLUTO):		
ITT: Belimumab (N=53) vs. Kontrolle (N=40)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall)	p-Wert²
Malignität inklusive weißer Hautkrebs	NBB	-
Post-Infusion Systemische Reaktionen	RR: 1,01 (0,24; 4,25) OR: 1,01 (0,21; 4,78)	>0,9999 0,9932
Infektionen von besonderem Interesse	RR: 1,76 (0,49; 6,39) OR: 1,88 (0,45; 7,77)	0,5066 0,3849
Depression/ Suizid/ Selbstverletzung	RR: 0,19 (0,02; 1,62) OR: 0,17 (0,02; 1,61)	0,1611 0,1235
¹ Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für Belimumab im Vergleich zur Kontrolle ² p-Werte <0,05 sind in fett dargestellt ³ LS Mean Difference basierend auf einem ANCOVA Model mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Alter zu Baseline (5-11 vs. 12-17), ParentGA zu Baseline und SELENA SLEDAI Score zu Baseline (<13 vs. ≥13) * Die Einzelkomponenten des PRINTO/ACR sind in Kapitel 4.3 dargestellt RR=Relatives Risiko; MWD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio NBB=nicht berechenbar (weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel) NB=nicht berechnet (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel)		

Bei den folgenden patientenrelevanten Endpunkten zeigten sich in mindestens einer der beiden relevanten ZVT-Populationen statistisch signifikante Unterschiede (p<0,05) zugunsten von Belimumab im Vergleich zur Standardtherapie:

Morbidität

- Einzelkomponenten des SRI:
 - PGA-Responder
 - BILAG Responder
- PRINTO/ACR:
 - Definition 1 & 2
- Anteil schwerer Schübe
- Zeit bis zum ersten Schub
- Zeit bis zum ersten schweren Schub
- Verbesserung der mukokutanen Organbeteiligung
- ParentGA
 - Veränderung von Baseline
 - Anhaltende ParentGA Responder

Nebenwirkungen

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Das beobachtete Nebenwirkungs- und Verträglichkeitsprofil gab keine Hinweise auf ein Schadenspotenzial im Vergleich zur ZVT, war konsistent mit dem in der erwachsenen Population beobachteten und zeigte keine neuen Sicherheitssignale. Vielmehr zeigte sich, dass unter der zusätzlichen Behandlung mit Belimumab der Anteil an Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis deutlich niedriger war als unter alleiniger Standardtherapie, in den beiden ITT-ZVT-Kollektiven sogar signifikant niedriger. Dies erstreckte sich über die meisten Systemorganklassen und diverse Merkmale und schloss auch niedrigere Raten an Infektionen und parasitären Erkrankungen ein. Dies spricht im Gesamtblick dafür, dass dies einerseits auf das häufiger erreichte Therapieziel einer insgesamt beruhigten Erkrankung zurückzuführen ist und andererseits der hochselektive Wirkmechanismus auch das gesamte Sicherheitsprofil positiv beeinflusst.

Die zugrundeliegende Evidenz ist belastbar, da sie auf patientenrelevanten Endpunkten aus einer Studie des höchsten Evidenzgrades und mit niedrigem Verzerrungspotenzial beruht. Der Zusatznutzen von Belimumab im Vergleich zur ZVT besteht in einer relevanten Reduktion der Krankheitsaktivität und in einer reduzierten Last schwerer Nebenwirkungen.

Die Robustheit und Konsistenz der gezeigten Ergebnisse wird durch die Gesamt-Studienergebnisse der PLUTO-Studie bestätigt, die mit der ITT-Population dargestellt wurden. Bei allen o.g. patientenrelevanten Endpunkten, bei denen ein signifikanter Vorteil von Belimumab gezeigt wurde, liegen in der Gesamtpopulation ähnliche Effekte vor.

Für Kinder und Jugendliche mit aktivem, systemischen Lupus Erythematoses, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen ergibt sich somit ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** im Vergleich zur ZVT.

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 4-110: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 5 bis < 18 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

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.

Nicht zutreffend

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.

Nicht zutreffend

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.

Nicht zutreffend

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). 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 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) 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.

Nicht zutreffend

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ 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 Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-111: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Registereintrag	Publikation
RCT			
BEL114055 (PLUTO)	(²³ GSK, 2018)	<u>clinicaltrials.gov:</u> - NCT01649765 (²⁵ ClinicalTrials.gov, 2018) <u>EU-CTR:</u> - 2011-000368-88 (²⁶ EUCTR, 2012) <u>WHO ICTRP:</u> - NCT01649765 (²⁵ ClinicalTrials.gov, 2018) - PER-059-12 (²⁷ ICTRP, 2019) - 2011-000368-88 (²⁸ ICTRP, 2014)	<u>Cochrane*:</u> EUCTR2011-000368-88-GB (²⁹ ICTRP, 2014); EUCTR2011-000368-88-Outside-EU/EEA (³⁰ ICTRP, 2014) NCT01649765 (²⁵ ClinicalTrials.gov, 2018)
* Die gelisteten Registereinträge wurden bei der bibliografischen Literaturrecherche innerhalb der Datenbank: „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ identifiziert			

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Belimumab 2012 02.08.2012. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2011/2012-08-02_AM-RL-XII_Belimumab_TrG.pdf.

2. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-156, Belimumab zur Behandlung des systemischen Lupus Erythematoses. 2018 20.11.2018.

3. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Benlysta 120 mg/400 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats 2019 30.10.2019. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013177>.

4. GSK, GlaxoSmithKline. Reporting and Analysis Plan for GSK1550188 Study BEL114055. A Multi-center, Randomized Parallel Group, Placebo-Controlled Double-Blind Trial to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Belimumab, a Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Plus Standard Therapy in Pediatric Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). (RAP, GSK1550188, BEL114055). 2018 16.02.2018.
5. Furie RA; Petri MA; Wallace DJ; Ginzler EM; Merrill JT; Stohl W, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009; 61(9): 1143-51.
6. GSK, GlaxoSmithKline. A Multi-center, Randomized Parallel Group, Placebo-Controlled Double-Blind Trial to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Belimumab, a Human Monoclonal Anti- BLyS Antibody, Plus Standard Therapy in Pediatric Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (BEL114055 Protocol Amend 6). 2016 12.12.2016.
7. GSK, GlaxoSmithKline. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Belimumab (Benlysta®) Modul 4 A 2012 27.01.2012. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-97/2011-01-27_Modul4A_Belimumab.pdf.
8. Buyon JP; Petri MA; Kim MY; Kalunian KC; Grossman J; Hahn BH, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2005; 142(12_Part_1): 953-62.
9. Petri M. Exogenous estrogen in systemic lupus erythematosus: oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Lupus*. 2001; 10(3): 222-6.
10. Petri M; Kim MY; Kalunian KC; Grossman J; Hahn BH; Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *New England Journal of Medicine*. 2005; 353(24): 2550-8.
11. Petri M; Buyon J; Kim M. Classification and definition of major flares in SLE clinical trials. *Lupus*. 1999; 8(8): 685-91.
12. Alarcón-Segovia D; Tumlin JA; Furie RA; McKay JD; Cardiel MH; Strand V, et al. LJP 394 for the prevention of renal flare in patients with systemic lupus erythematosus: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism*. 2003; 48(2): 442-54.

13. Sutton EJ; Davidson JE; Bruce IN, editors. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2013: Elsevier.
14. Gladman DD; Urowitz MB; Rahman P; Ibañez D; Tam L-S. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2003; 30(9): 1955-9.
15. Van Vollenhoven RF; Mosca M; Bertias G; Isenberg D; Kuhn A; Lerstrøm K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014; 73(6): 958-67.
16. Fanouriakis A; Kostopoulou M; Alunno A; Aringer M; Bajema I; Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019: annrhumdis-2019-215089.
17. Ardalán K; Schollaert-Fitch K; Zigler CK; Zidek MA; Torok KS, editors. Patient and Parent Global Assessments of Disease Impact in Pediatric Localized Scleroderma: Correlates of Patient Reported Health-Related Quality of Life and Parent Reported Family Impact Domains. *ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY*; 2016: WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
18. Ruperto N; Ravelli A; Cuttica R; Espada G; Ozen S; Porras O, et al. The Pediatric Rheumatology International Trials Organization criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile systemic lupus erythematosus: prospective validation of the disease activity core set. *Arthritis & Rheumatism*. 2005; 52(9): 2854-64.
19. Ruperto N; Ravelli A; Oliveira S; Alessio M; Mihaylova D; Pasic S, et al. The Pediatric Rheumatology International Trials Organization/American College of Rheumatology provisional criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile systemic lupus erythematosus: prospective validation of the definition of improvement. *Arthritis Care & Research*. 2006; 55(3): 355-63.
20. Varni JW; Seid M; Smith Knight T; Burwinkle T; Brown J; Szer IS. The PedsQL™ in pediatric rheumatology: reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales and Rheumatology Module. *Arthritis & Rheumatism*. 2002; 46(3): 714-25.
21. Varni JW; Burwinkle TM; Szer IS. The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in pediatric rheumatology: reliability and validity. *The Journal of rheumatology*. 2004; 31(12): 2494-500.

22. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol: BEL114055; Population: Intent-to-Treat (safety tables). 2019 12.06.2019.

23. GSK, GlaxoSmithKline. A Multi-center, Randomized Parallel Group, Placebo-Controlled Double-Blind Trial to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Belimumab, a Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Plus Standard Therapy in Pediatric Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) – Double-Blind Endpoint Analysis (Part A) (GSK1550188, BEL114055). 2018 09.07.2018.

24. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 5.0 2017 11.07.2017. Available from: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

25. ClinicalTrials.gov. A Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Belimumab, a Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Plus Standard Therapy in Pediatric Patients With Systemic Lupus Erythematosus (NCT01649765) 2018 30.09.2019. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01649765?term=belimumab+OR+Benlyst>.

26. EUCTR, EU Clinical Trials Register. A Multi-center, Randomized Parallel Group, Placebo-Controlled Double-Blind Trial to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Belimumab, a Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Plus Standard Therapy in Pediatric Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (EudraCT 2011-000368-88) 2012 30.09.2019. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-000368-88>

27. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. A MULTI-CENTER, RANDOMIZED PARALLEL GROUP, PLACEBO-CONTROLLED DOUBLE-BLIND TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY, EFFICACY, AND PHARMACOKINETICS OF BELIMUMAB, A HUMAN MONOCLONAL ANTI-BLYS ANTIBODY, PLUS STANDARD THERAPY IN PEDIATRIC PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE) (ICTRP PER-059-12_08-2019) 2019 30.09.2019. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-059-12>.

28. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. A Multi-center, Randomized Parallel Group, Placebo-Controlled Double-Blind Trial to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Belimumab, a Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Plus Standard Therapy in Pediatric Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - Belimumab in pediatric patients with SLE (EUCTR2011-000368-88-GB) 2014 30.09.2019. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000386-88-GB>.

29. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. A Multi-center, Randomized Parallel Group, Placebo-Controlled Double-Blind Trial to Evaluate the Safety, Efficacy, and

Pharmacokinetics of Belimumab, a Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Plus Standard Therapy in Pediatric Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - Belimumab in pediatric patients with SLE (EUCTR 2012) 2014 22.10.2019. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000368-88-GB>.

30. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. A Multi-center, Randomized Parallel Group, Placebo-Controlled Double-Blind Trial to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Belimumab, a Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Plus Standard Therapy in Pediatric Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - Belimumab in pediatric patients with SLE (EU-EEA 2014) 2014 22.10.2019. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000368-88-Outside-EU/EEA>.

31. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol: BEL114055 , Population: Intent-to-Treat (study-population). 2019 12.06.2019.

32. GSK, GlaxoSmithKline. Report - Protocol: BEL114055, Population: Intent-to-Treat (efficacy tables). 2019 19.06.2019.

33. GSK, GlaxoSmithKline. Report - Protocol BEL114055; Population Intent-to-Treat ACT (efficacy figures). 2019 19.06.2019.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. 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. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-112: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library (Search Manager)	
Datum der Suche	30.09.2019	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Lupus Erythematosus, Systemic] explode all trees	890
2	“systemic lupus erythematosus” OR SLE	2.544
3	#1 OR #2	2.767
4	gsk1550188 OR HGS1006 OR 356547*88*1	188
5	Benlysta Or belimumab or LymphoStat-B	28
6	#4 OR #5	189
7	#3 AND #6	140

Tabelle 4-113: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Elsevier Embase	
Datum der Suche	30.09.2019	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Benlysta or belimumab or ‘LymphoStat-B‘	2.312
2	gsk1550188 OR HGS1006 OR 356547-88-1	1.995
3	#1 OR #2	2.312
4	'systemic lupus erythematosus'/exp	93.217
5	“systemic lupus erythematosus“ OR SLE	112.639
6	#4 OR #5	112.648
7	#3 AND #6	1.706

Tabelle 4-114: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	30.09.2019	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Belimumab[All Fields] OR Benlysta [All Fields] OR Lymphostat-B[All Fields]	609
2	gsk1550188[All Fields] OR HGS1006[All Fields] OR 356547-88-1[All Fields]	344
3	#1 OR #2	609
4	systemic lupus erythematosus [MeSH Terms]	57.847
5	"systemic lupus erythematosus"[All Fields] OR SLE [All Fields]	70.657
6	#4 OR #5	73.345
7	#3 AND #6	483

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. 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. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden ArzneimittelTabelle 4-115: Suchstrategie in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) nach RCT

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	30.09.2019
Suchstrategie	Advanced Search: belimumab OR Benlysta OR LymphoStat-B OR GSK1550188 OR HGS1006 OR 356547-88-1 [Other Terms]
Treffer	66

Tabelle 4-116: Suchstrategie im EU Clinical Trials Register nach RCT

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	30.09.2019
Suchstrategie	Basic Search: belimumab OR Benlysta OR LymphoStat-B OR GSK1550188 OR HGS1006 OR 356547-88-1 [Search Terms]
Treffer	28

Tabelle 4-117: Suchstrategie in International Clinical Trials Registry Platform nach RCT

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	30.09.2019
Suchstrategie	Basic Search: belimumab OR Benlysta OR LymphoStat-B OR GSK1550188 OR HGS1006 OR 356547-88-1 [SearchTerms]
Treffer	87

Tabelle 4-118: Suchstrategie in PharmNet.Bund nach RCT

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	30.09.2019
Suchstrategie	?belimumab? [Textfelder] ODER ?1550188?[Textfelder] ODER HGS1006 [Textfelder] ?Benlysta? ODER ?Lymphostat-B? [Textfelder] ODER 356547-88-1 [CAS-Nr]
Treffer	13

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-119: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – RCT

Nr.	Autoren / Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	Journal / Datenbank	Ausschlussgrund
1	ACTRN12607000327482	A Study of Belimumab, a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E1
2	Benitez, A., Torralba, K., Ngo, M., Salto, L. M., Choi, K. S., De Vera, M. E. and Payne, K. J.	Belimumab alters transitional B-cell subset proportions in patients with stable systemic lupus erythematosus	Lupus	E6
3	Bernal, C. B., Zamora, L. D. and Navarra, S. V.	Biologic therapies in systemic lupus erythematosus	Int J Rheum Dis	A1
4	Brunner, H. I., Abud-Mendoza, C., Viola, D. I., Calvo, I., Levy, D. M., Gallegos, J. C., Ferrandiz, M., Chasnyk, V., Keltsev, V., Anton, J., Paz, M., Shishov, M., Boteanu, A. L., Henrickson, M., Bass, D., Clark, K., Hammer, A., Ji, B., Roth, D., Struemper, H., Wang, M. L., Martini, A., Lovell, D. J. and Ruperto, N.	Efficacy and safety of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus	Arthritis and Rheumatology	A1
5	Danza, A. and Ruiz-Irastorza, G.	Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies	Lupus	A1
6	Dubey, A. K., Handu, S. S., Dubey, S., Sharma, P., Sharma, K. K. and Ahmed, Q. M.	Belimumab: First targeted biological treatment for systemic lupus erythematosus	J Pharmacol Pharmacother	A1
7	Eisenstein, M.	Approval on a knife edge	Nat Biotechnol	A1
8	Fettiplace, J., Ji, B. and Roth, D.	Belimumab in paediatric SLE (the pluto study) - study design and participation	Annals of the Rheumatic Diseases	A1

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

9	Figgett, W., Deliyanti, D., Fairfax, K., Quah, P. S., Wilkinson-Berka, J. and Mackay, F.	Deleting the BAFF receptor TACI protects against systemic lupus erythematosus without extensive reduction of B cell numbers	European Journal of Immunology	E1
10	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. and van Vollenhoven, R. F.	A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus	Arthritis Rheum	E1
11	González, L. A., Toloza, S. M. A. and Alarcón, G. S.	Impact of race and ethnicity in the course and outcome of systemic lupus erythematosus	Rheumatic Disease Clinics of North America	A1
12	He, J. and Li, Z.	An era of biological treatment in systemic lupus erythematosus	Clinical Rheumatology	A1
13	Houssiau, F. A.	Toward better treatment for lupus nephritis	New England Journal of Medicine	A1
14	Kaveri, S. V., Mouthon, L. and Bayry, J.	Basophils and nephritis in lupus	New England Journal of Medicine	A1
15	Lamore, R., 3rd, Parmar, S., Patel, K. and Hilas, O.	Belimumab (benlysta): a breakthrough therapy for systemic lupus erythematosus	P&T	A1
16	Morrow, T.	FDA to act on benlysta, rare new drug for lupus	Manag Care	A1
17	Nagel, J., Saxne, T., Geborek, P., Bengtsson, A. A., Jacobsen, S., Svaerke Joergensen, C., Nilsson, J. A., Skattum, L., Jonsen, A. and Kapetanovic, M. C.	Treatment with belimumab in systemic lupus erythematosus does not impair antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine	Lupus	E1
18	NCT01345253	GSK1550188 A 52 Week Study of Belimumab Versus Placebo in the Treatment of Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Located in Northeast Asia	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E1
19	NCT01632241	Efficacy and Safety of Belimumab in Black Race Patients With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E1

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

20	NCT01705977	Belimumab Assessment of Safety in SLE	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E1
21	NCT01639339	Efficacy and Safety of Belimumab in Patients With Active Lupus Nephritis	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E1
22	Pope, J. E.	Measuring flares in systemic lupus erythematosus	Rheumatology (United Kingdom)	A1
23	Ruperto, N., Abud-Mendoza, C., Viola, D. O., Calvo, I., Levy, D. M., Gallegos, J. C., Ferrandiz, M., Chasnyk, V., Keltsev, V., Anton, J., Gastanaga, M., Shishov, M., Boteanu, A., Henrickson, M., Bass, D., Clark, K., Hammer, A., Ji, B., Nino, A., Roth, D., Struemper, H., Wang, M. L., Martini, A., Lovell, D. J. and Brunner, H.	The pluto study: Intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus	Annals of the Rheumatic Diseases	A1
24	Shakoory, B. and Clatham, W.	Efficacy and safety data of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus	Ther Adv Musculoskelet Dis	A1
25	Strand, V., Levy, R. A., Cervera, R., Petri, M. A., Birch, H., Freimuth, W. W., Zhong, Z. J. and Clarke, A. E.	Improvements in health-related quality of life with belimumab, a B-lymphocyte stimulator-specific inhibitor, in patients with autoantibody-positive systemic lupus erythematosus from the randomised controlled BLISS trials	Ann Rheum Dis	E1
26	Struemper, H., Chen, C. and Cai, W.	Population pharmacokinetics of belimumab following intravenous administration in patients with systemic lupus erythematosus	J Clin Pharmacol	A1
27	Tanaka, Y., Bass, D., Chu, M., Egginton, S., Ji, B., Struemper, H. and Roth, D.	Efficacy and safety of intravenous belimumab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: A subgroup analysis of a phase 3 randomized placebo-controlled trial	Mod Rheumatol	A1
28	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. and Freimuth, W. W.	A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus	Arthritis Rheum	E1

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

29	Zhang, F., Bae, S. C., Bass, D., Chu, M., Egginton, S., Gordon, D., Roth, D. A., Zheng, J. and Tanaka, Y.	A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea	Ann Rheum Dis	E1
30	Zhang, F., Bae, S. C., Bass, D., Chu, M., Egginton, S., Gordon, D., Roth, D., Tanaka, Y. and Zheng, J.	A pivotal phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan, and South Korea	Arthritis and Rheumatology	E1
31		Increasing lupus cases coincide with Benlysta approval	Manag Care	A1

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-120: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschlussgrund
1	NCT00071487	Safety and Efficacy Study of LymphoStat-B (Belimumab) in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00071487	E1
2	NCT00071812	A Safety and Efficacy Study of LymphoStat-B™ (Monoclonal Anti-BLyS Antibody) in Subjects With Rheumatoid Arthritis (RA)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00071812	E1
3	NCT00410384	A Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00410384	E1
4	NCT00424476	A Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00424476	E1
5	NCT00583362	A Continuation Trial for Subjects With Systemic Lupus Erythematosus That Have Completed Protocol LBSL02	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00583362	E1
6	NCT00583557	A Continuation Trial for Subjects With Rheumatoid Arthritis That Have Completed Protocol LBRA01	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00583557	E1
7	NCT00657007	Phase 1 Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00657007	E1
8	NCT00712933	A Continuation Trial for Subjects With Lupus That Completed Protocol HGS1006-C1056 or HGS1006-C1057	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00712933	E1
9	NCT00724867	A Continuation Trial for Subjects With Lupus Who Completed Protocol HGS1006-C1056 in the United States	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724867	E1
10	NCT00732940	Phase 2 Study of Belimumab Administered Subcutaneously to Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732940	E1
11	NCT00931086	Expanded Access Trial of Belimumab Antibody in RA Patients Who Were Previously Treated Under HGS Protocol LBRA99	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00931086	E1

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

12	NCT01008982	Efficacy and Safety of Belimumab in Primary Sjögren's Syndrome	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01008982	E1
13	NCT01025193	Desensitization With Belimumab in Sensitized Patients Awaiting Kidney Transplant	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01025193	E1
14	NCT01142011	A Study of Belimumab in Treating Symptomatic Waldenstroms Macroglobulinaemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142011	E1
15	NCT01160666	Efficacy and Safety of Belimumab in Subjects With Primary Sjögren's Syndrome	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01160666	E1
16	NCT01345253	GSK1550188 A 52 Week Study of Belimumab Versus Placebo in the Treatment of Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Located in Northeast Asia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01345253	E1
17	NCT01381536	Phase I Study of GSK1550188 in Japanese Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381536	E1
18	NCT01440361	A Study to Investigate Belimumab for the Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440361	E1
19	NCT01480596	The Evaluation of Belimumab in Myasthenia Gravis (MG)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480596	E1
20	NCT01484496	A Study of Belimumab Administered Subcutaneously in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01484496	E2
21	NCT01516450	Japanese phase1 Study of Belimumab (IV vs SC)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516450	E1
22	NCT01532310	Belimumab (BENLYSTA®) Pregnancy Registry	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01532310	E5
23	NCT01536379	A Study of Belimumab in the Prevention of Kidney Transplant Rejection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536379	E1
24	NCT01583530	Study of Belimumab Administered Subcutaneously to Healthy Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01583530	E1
25	NCT01597492	A Study to Evaluate the Effect of Belimumab on Vaccine Responses in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597492	E1

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

26	NCT01597622	BEL114333, a Continuation Study of BEL113750 in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in Northeast Asia, and in Japan Subjects Completing the Open-label Extension of HGS1006-C1115	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597622	E1
27	NCT01610492	A Study of Belimumab in Idiopathic Membranous Glomerulonephropathy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01610492	E1
28	NCT01632241	Efficacy and Safety of Belimumab in Black Race Patients With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01632241	E1
29	NCT01639339	Efficacy and Safety of Belimumab in Patients With Active Lupus Nephritis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639339	E1
30	NCT01663623	Belimumab in Remission of VASculitis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01663623	E1
31	NCT01670565	Belimumab for the Treatment of Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01670565	E1
32	NCT01705977	Belimumab Assessment of Safety in SLE	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705977	E1
33	NCT01729455	Safety and Effectiveness of Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus Registry	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01729455	E1
34	NCT01762852	Efficacy and Safety Study of Intravenous Belimumab Versus Placebo in Subjects With Idiopathic Membranous Nephropathy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762852	E1
35	NCT01858792	A Pooled Analysis of the HGS1006-C1056 (BLISS-52) and HGS1006-C1057 (BLISS-76) Studies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858792	E1
36	NCT01894360	A Study to Estimate the Relative Bioavailability, Tolerability and Safety of a Single Dose of Belimumab Self-Administered Subcutaneously (SC) by Healthy Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01894360	E1
37	NCT01914770	Effectiveness of Belimumab Treatment in a Subpopulation of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Patients: a Pooled Analysis of BLISS-52 and BLISS-76	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01914770	E1
38	NCT02119156	Belimumab Treatment Holiday and Treatment Re-start Study in Lupus Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02119156	E1
39	NCT02124798	A Phase 2B Open-Label, Single-Arm, Repeat-Dose Study to Evaluate the Reliability of an Autoinjector	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02124798	E5

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

40	NCT02260934	Rituximab and Belimumab for Lupus Nephritis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02260934	E1
41	NCT02270970	Evaluation of Belimumab Impact on a BLYS Activity Signature Test in the Absence of Confounding Polypharmacy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02270970	E5
42	NCT02280902	Incidence and Risk Factors for Infections in Patient Treated With Corticosteroids, Immunosuppressive Drugs or Biotherapy for Immunologic and Inflammatory Diseases	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280902	E1
43	NCT02284984	Synergetic B-cell Immodulation in SLE	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284984	E5
44	NCT02347891	Belimumab in Idiopathic Inflammatory Myositis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347891	E1
45	NCT02500251	Belimumab Impacting Transplant Eligibility	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500251	E1
46	NCT02631538	Safety and Efficacy Study of Subcutaneous Belimumab and Intravenous Rituximab Co-administration in Subjects With Primary Sjogren's Syndrome	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631538	E1
47	NCT02769195	Utility of a Measure of Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) in SLE	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02769195	E1
48	NCT02880852	Belimumab Phase I Study in Chinese Subjects With Systemic Lupus Erythematosus	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02880852	E1
49	NCT03125486	Compassionate Use for Subcutaneous (SC) Belimumab	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125486	E1
50	NCT03154385	Efficacy and Safety Assessment of a Treatment Combining Rituximab and Belimumab in Adults With Persistent Immune Thrombocytopenia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03154385	E1
51	NCT03207958	Belimumab for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207958	E1
52	NCT03244059	Belimumab Treatment of Emphysema Patients With Anti-GRP78 Autoantibodies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244059	E1
53	NCT03312335	Low-dose Interleukin-2 for Treatment of Systemic Lupus Erythematosus	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312335	E1

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

54	NCT03312907	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab Administered in Combination With Rituximab to Adult Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - BLISS-BELIEVE	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03312907	E1
55	NCT03370263	BENLYSTA® Special Drug Use Investigation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370263	E5
56	NCT03501420	Adelphi Primary Sjogren's Syndrome (pSS) Disease Specific Programme (DSP)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03501420	E1
57	NCT03543839	Trial of Belimumab in Early Lupus	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03543839	E1
58	NCT03591380	CAMPath and BELimumab for Transplant Tolerance in Sensitized Kidney Transplant Recipients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591380	E1
59	NCT03747159	Synergetic B-cell Immunomodulation in SLE - 2nd Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747159	E2
60	NCT03802188	Hydroxychloroquine in Systemic Lupus Erythematosus	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03802188	E5
61	NCT03844061	Belimumab and Rituximab Combination Therapy for the Treatment of Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844061	E1
62	NCT03919643	BAFF and APRIL and RESPONSE TO BELIMUMAB in SLE	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03919643	E1
63	NCT03949855	Belimumab With Rituximab for Primary Membranous Nephropathy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03949855	E1
64	NCT03967925	Rituximab and Belimumab Combination Therapy in PR3 COMBIVAS	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03967925	E1
65	NCT04097561	Safety of Belimumab in People With Idiopathic CD4 Lymphopenia and Autoantibodies (Phoebe)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04097561	E1

Tabelle 4-121: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT

Nr.	Register (EU-CTR)	ID	Titel	URL	Ausschlussgrund
66	2006-005177-21		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 Ant	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005177-21	E1
67	2007-003642-15		A Randomized, Double-blind Superiority Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Belimumab in Refractory ITP Subjects	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003642-15	E1
68	2007-007648-85		A Multi-Center, Continuation Trial of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) who Completed the Phase 3	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007648-85	E1
69	2008-008045-38		A Phase 2, proof of concept, 52-Week Open Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with primary Sjög	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008045-38	E1
70	2009-015978-35		Etude ouverte de phase 2 de 52 semaines visant à établir l'efficacité et la tolérance du Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B), un anticorps monoclonal humanisé anti-BLyS (BAFF), chez des patients att	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015978-35	E1
71	2010-023396-25		Phase IIa, 2:2:1 randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-centre clinical trial to investigate the safety, efficacy and pharmacokinetics of recombinant human soluble F	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023396-25	E1
72	2011-000241-21		A clinical and mechanistic proof of efficacy study with belimumab in chronic immune thrombocytopenia (ITP) patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000241-21	E1

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

73	2011-000242-38	BEL114674: A 2 year study of efficacy and safety of intravenous belimumab versus placebo in subjects with idiopathic membranous nephropathy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000242-38	E1
74	2011-002068-26	A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Belimumab in Subjects with Generalized Myasthenia Gravis (MG)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002068-26	E1
75	2011-003814-18	A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006) Administered Subcutaneously (SC) to Subjects with Sys	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003814-18	E1
76	2011-004569-33	A Phase 3, Multi-Center, Multinational, Randomized, Double-Blind, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006) in Combination with Azathioprine for the Maintenance of Remission	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004569-33	E1
77	2011-004570-28	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab plus Standard of Care versus Placebo plus Standard of Care in Adult Subjects with Acti	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004570-28	E1
78	2011-005667-25	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 52-Week Study to Assess Adverse Events of Special Interest in Adults with Active, Autoantibody-Positive Systemic Lupus Erythematosus Receiving Belimumab	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005667-25	E1
79	2011-005672-42	A Phase 3/4, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006) in Adult Subjects of Black Race With Systemic Lupus	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005672-42	E1
80	2011-006215-56	BEL114424: A Phase 2 Pilot, Multicentered, Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Potential for Efficacy and the Safety of Belimumab plus Standard of Care versus Placebo	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006215-56	E1
81	2012-000385-38	BEL116472. A 2 year mechanistic study of belimumab in Idiopathic Membranous Glomerulonephropathy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000385-38	E1

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

82	2014-000488-42	The SYNBioSe Study A proof-of-concept study involving synergetic B-cell immunomodulation in patients with refractory systemic lupus erythematosus	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000488-42	E1
83	2015-000400-26	A randomized, double blind (sponsor open), comparative, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of subcutaneous belimumab (GSK1550188) and intravenous rituximab coadministration in su	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000400-26	E1
84	2015-002127-26	Randomized, single-blind, controlled study of the anti-BAFF antibody belimumab or methylprednisolone treatment in hyperthyroid Graves' disease (GD) and active orbitopathy (GO)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002127-26	E1
85	2015-005543-14	Safety and efficacy of Belimumab After B cell depletion therapy in systemic LUPUS erythematosus	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005543-14	E1
86	2016-003050-32	A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled, 104-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab Administered in Combination with Rituximab to Adult Subject	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003050-32	E1
87	2017-001400-29	Treatment of severe refractory systemic lupus erythematosus by injection of allogeneic mesenchymal stem cells derived from the umbilical cord - MSC SLE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001400-29	E1
88	2017-003051-35	Efficacy of BELImumab for therapy-resistant SKIN manifestations in patients with lupus erythematosus (LE): A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week trial (BEL	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003051-35	E1
89	2017-003839-11	Belimumab for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome open label phase II trial. BELNEPH STUDY	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003839-11	E1
90	2017-004645-24	A randomized, double blind, controlled mechanistic study of rituximab and belimumab combination therapy in PR3 ANCA-associated vasculitis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004645-24	E1
91	2018-001392-21	A randomized trial to investigate the reset of humoral autoimmunity by combining belimumab with rituximab in severe systemic lupus erythematosus	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001392-21	E1

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

92	2018-001808-11	A Phase 2b, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of cenerimod in subjects with moderate to severe syste	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001808-11	E1
----	----------------	---	---	----

Tabelle 4-122: Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT

	Register (WHO-ICPR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
93	CTRI_2011_091_000219	HGS1006-C1074: A Multi-Center, Continuation Trial of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) who Completed the Phase 3 Protocol HGS1006-C1056 or HGS1006-C1057.	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/091/000219	E5
94	EUCTR2006-005177-21	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) - BLISS-76	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005177-21	E1
95	EUCTR2007-003642-15	A Randomized, Double-blind Superiority Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Belimumab in Refractory ITP Subjects	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003642-15	E1
96	EUCTR2008-008045-38	A Phase 2, proof of concept, 52-Week Open Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B?), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with primary Sjögren's Syndrome. - ND	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008045-38	E1

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

97	EUCTR2009-015978-35	Etude ouverte de phase 2 de 52 semaines visant à établir l'efficacité et la tolérance du Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B), un anticorps monoclonal humanisé anti-BLys (BAFF), chez des patients atteints de syndrome de Sjögren primitif - BELISS	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015978-35	E1
98	EUCTR2011-000241-21	A study to investigate belimumab for the treatment of chronic immune thrombocytopenia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000241-21	E1
99	EUCTR2011-000242-38	A 2 year study to investigate belimumab in membranous nephropathy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000242-38	E1
100	EUCTR2011-002068-26	A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Belimumab in Subjects with Generalized Myasthenia Gravis (MG)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002068-26	E1
101	EUCTR2011-005667-25	Belimumab Assessment of Safety in SLE (BASE)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005667-25	E1
102	EUCTR2012-000385-38	A study to investigate belimumab in IMGN	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000385-38	E1
103	EUCTR2014-000488-42	Synergetic B-cell immunomodulation in SLE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000488-42	E1
104	EUCTR2015-000400-26	A Phase 2, randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate the safety and efficacy of belimumab and rituximab co-administration in subjects with primary Sjögren's syndrome	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000400-26	E1
105	EUCTR2016-003050-32	A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab Administered in Combination with Rituximab to Adult Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) – BLISS-BELIEVE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003050-32	E1
106	EUCTR2016-003050-32	A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab Administered in Combination with Rituximab to Adult Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) – BLISS-BELIEVE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003050-32	A3

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

107	EUCTR2016-003050-32	A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab Administered in Combination with Rituximab to Adult Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) – BLISS-BELIEVE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003050-32	E1
108	EUCTR2017-003051-35	Efficacy of BELImumab for therapy-resistant SKIN manifestations in patients with lupus erythematosus (LE): A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week trial (BELI-SKIN)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003051-35	E1
109	EUCTR2017-003839-11	Belimumab for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003839-11	E1
110	EUCTR2018-001392-21	Synergetic B-cell immunomodulation in SLE – 2nd study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001392-21	E1
111	ISRCTN47873003	Belimumab after B Cell depletion therapy as a new treatment for patients with systemic lupus erythematosus (SLE)	http://isrctn.com/ISRCTN47873003	E1
112	NCT00071487	Safety and Efficacy Study of LymphoStat-B (Belimumab) in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00071487	E1
113	NCT00071812	A Safety and Efficacy Study of LymphoStat-B™ (Monoclonal Anti-BLyS Antibody) in Subjects With Rheumatoid Arthritis (RA)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00071812	E1
114	NCT00410384	A Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00410384	E1
115	NCT00424476	A Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00424476	E1
116	NCT00583362	A Continuation Trial for Subjects With Systemic Lupus Erythematosus That Have Completed Protocol LBSL02	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00583362	E1
117	NCT00583557	A Continuation Trial for Subjects With Rheumatoid Arthritis That Have Completed Protocol LBRA01	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00583557	E1
118	NCT00657007	Phase 1 Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00657007	E1
119	NCT00712933	A Continuation Trial for Subjects With Lupus That Completed Protocol HGS1006-C1056 or HGS1006-C1057	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00712933	E1

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

120	NCT00724867	A Continuation Trial for Subjects With Lupus Who Completed Protocol HGS1006-C1056 in the United States	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00724867	E1
121	NCT00732940	Phase 2 Study of Belimumab Administered Subcutaneously to Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00732940	E1
122	NCT00931086	Expanded Access Trial of Belimumab Antibody in RA Patients Who Were Previously Treated Under HGS Protocol LBRA99	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00931086	E1
123	NCT01008982	Efficacy and Safety of Belimumab in Primary Sjögren's Syndrome	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01008982	E1
124	NCT01025193	Desensitization With Belimumab in Sensitized Patients Awaiting Kidney Transplant	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01025193	E1
125	NCT01142011	A Study of Belimumab in Treating Symptomatic Waldenstroms Macroglobulinaemia	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01142011	E1
126	NCT01160666	Efficacy and Safety of Belimumab in Subjects With Primary Sjögren's Syndrome	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01160666	E1
127	NCT01345253	GSK1550188 A 52 Week Study of Belimumab Versus Placebo in the Treatment of Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Located in Northeast Asia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01345253	E1
128	NCT01381536	Phase I Study of GSK1550188 in Japanese Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01381536	E1
129	NCT01440361	A Study to Investigate Belimumab for the Treatment of Chronic Immune Thrombocytopenia.	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01440361	E1
130	NCT01480596	The Evaluation of Belimumab in Myasthenia Gravis (MG)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01480596	E1
131	NCT01484496	A Study of Belimumab Administered Subcutaneously in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01484496	E2
132	NCT01516450	Japanese phase1 Study of Belimumab (IV vs SC)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01516450	E1
133	NCT01532310	Belimumab (BENLYSTA®) Pregnancy Registry	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01532310	E5
134	NCT01536379	A Study of Belimumab in the Prevention of Kidney Transplant Rejection	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01536379	E1

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

135	NCT01583530	Study of Belimumab Administered Subcutaneously to Healthy Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01583530	E1
136	NCT01597492	A Study to Evaluate the Effect of Belimumab on Vaccine Responses in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01597492	E1
137	NCT01597622	BEL114333, a Continuation Study of BEL113750 in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in Northeast Asia, and in Japan Subjects Completing the Open-label Extension of HGS1006-C1115	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01597622	E1
138	NCT01610492	A Study of Belimumab in Idiopathic Membranous Glomerulonephropathy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01610492	E1
139	NCT01632241	Efficacy and Safety of Belimumab in Black Race Patients With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01632241	E1
140	NCT01639339	Efficacy and Safety of Belimumab in Patients With Active Lupus Nephritis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01639339	E1
141	NCT01663623	Belimumab in Remission of VASculitis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01663623	E1
142	NCT01670565	Belimumab for the Treatment of Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01670565	E1
143	NCT01705977	Belimumab Assessment of Safety in SLE	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01705977	E1
144	NCT01729455	Safety and Effectiveness of Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus Registry	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01729455	E1
145	NCT01762852	Efficacy and Safety Study of Intravenous Belimumab Versus Placebo in Subjects With Idiopathic Membranous Nephropathy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01762852	E1
146	NCT01858792	A Pooled Analysis of the HGS1006-C1056 (BLISS-52) and HGS1006-C1057 (BLISS-76) Studies	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01858792	E1
147	NCT01894360	A Study to Estimate the Relative Bioavailability, Tolerability and Safety of a Single Dose of Belimumab Self-Administered Subcutaneously (SC) by Healthy Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01894360	E1

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

148	NCT01914770	Effectiveness of Belimumab Treatment in a Subpopulation of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Patients: a Pooled Analysis of BLISS-52 and BLISS-76	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01914770	E1
149	NCT02119156	Belimumab Treatment Holiday and Treatment Re-start Study in Lupus Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02119156	E1
150	NCT02124798	A Phase 2B Open-Label, Single-Arm, Repeat-Dose Study to Evaluate the Reliability of an Autoinjector	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02124798	E5
151	NCT02260934	Rituximab and Belimumab for Lupus Nephritis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02260934	E1
152	NCT02270970	Evaluation of Belimumab Impact on a BLYS Activity Signature Test in the Absence of Confounding Polypharmacy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02270970	E5
153	NCT02284984	Synergetic B-cell Immodulation in SLE	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02284984	E5
154	NCT02347891	Belimumab in Idiopathic Inflammatory Myositis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02347891	E1
155	NCT02500251	Belimumab Impacting Transplant Eligibility	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02500251	E1
156	NCT02631538	Safety and Efficacy Study of Subcutaneous Belimumab and Intravenous Rituximab Co-administration in Subjects With Primary Sjogren's Syndrome	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02631538	E1
157	NCT02769195	Utility of a Measure of Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) in SLE	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02769195	E1
158	NCT02880852	Belimumab Phase I Study in Chinese Subjects With Systemic Lupus Erythematosus	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02880852	E1
159	NCT03125486	Compassionate Use for Subcutaneous (SC) Belimumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03125486	E1
160	NCT03154385	Efficacy and Safety Assessment of a Treatment Combining Rituximab and Belimumab in Adults With Persistent Immune Thrombocytopenia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03154385	E1
161	NCT03207958	Belimumab for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03207958	E1
162	NCT03244059	Belimumab Treatment of Emphysema Patients With Anti-GRP78 Autoantibodies	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03244059	E1

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

163	NCT03312907	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab Administered in Combination With Rituximab to Adult Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - BLISS-BELIEVE	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03312907	E1
164	NCT03370263	BENLYSTA® Special Drug Use Investigation	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03370263	E5
165	NCT03543839	Trial of Belimumab in Early Lupus	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03543839	E1
166	NCT03591380	CAMPath and BELimumab for Transplant Tolerance in Sensitized Kidney Transplant Recipients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03591380	E1
167	NCT03747159	Synergetic B-cell Immunomodulation in SLE - 2nd Study.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03747159	E2
168	NCT03844061	Belimumab and Rituximab Combination Therapy for the Treatment of Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03844061	E1
169	NCT03919643	BAFF and APRIL and RESPONSE TO BELIMUMAB in SLE	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03919643	E1
170	NCT03949855	Belimumab With Rituximab for Primary Membranous Nephropathy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03949855	E1
171	NCT03967925	Rituximab and Belimumab Combination Therapy in PR3 COMBIVAS	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03967925	E1
172	PER-037-07	A Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (BLISS-52)	https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperar/ECPBNuevoEN.asp?numec=037-07	E1
173	PER-044-13	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED 52-WEEK STUDY TO ASSESS ADVERSE EVENTS OF SPECIAL INTEREST IN ADULTS WITH ACTIVE, AUTOANTIBODY- POSITIVE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS RECEIVING BELIMUMAB	https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperar/ECPBNuevoEN.asp?numec=044-13	E1
174	PER-046-12	A PHASE 3, MULTI-CENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, 52-WEEK STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BELIMUMAB (HGS 1006) ADMINISTERED SUBCUTANEOUSLY (SC) TO SUBJECTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE).	https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperar/ECPBNuevoEN.asp?numec=046-12	E1

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

175	PER-098-08	A Multi-Center, Continuation Trial of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B TM), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) who Completed the Phase 3 Protocol HGS1006-C1056 or HGS1006-C1057.	https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=098-08	E1
176	PER-75-13	BREVAS	https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=075-13	E1

Tabelle 4-123: Liste der im Studienregister PharmNet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr.	Register (PharmNet.Bund)	Titel	Ausschlussgrund
177	2006-005177-21	A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 76 week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B(TM)), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	E1
178	2007-003642-15	A Randomized, Double-blind Superiority Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Belimumab in Refractory ITP Subjects	E1
179	2007-007648-85	A Multi-Center, Continuation Trial of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B(TM)), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) who Completed the Phase 3 Protocol HGS1006-C1056 or HGS1006-C1057	E1
180	2010-023396-25	Phase IIa, 2:2:1 randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-centre clinical trial to investigate the safety, efficacy and pharmacokinetics of recombinant human soluble Fc-gamma receptor IIb (SM101) for intravenous application in the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) patients with or without a history of lupus nephritis	E1
181	2011-000241-21	A clinical and mechanistic proof of efficacy study with belimumab in chronic immune thrombocytopenia (ITP) patients	E1
182	2011-000242-38	BEL114674: A 2 year study of efficacy and safety of intravenous belimumab versus placebo in subjects with idiopathic membranous nephropathy	E1
183	2011-002068-26	A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Belimumab in Subjects with Generalized Myasthenia Gravis (MG)	E1

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

184	2011-003814-18	A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006) Administered Subcutaneously (SC) to Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	E2
185	2011-004569-33	A Multi-Center, Multinational, Randomized, Double-Blind, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006) in Combination with Azathioprine for the Maintenance of Remission in Wegener's Granulomatosis and Microscopic Polyangiitis	E1
186	2011-004570-28	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab plus Standard of Care versus Placebo plus Standard of Care in Adult Subjects with Active Lupus Nephritis	E1
187	2015-000400-26	A randomized, double blind (sponsor open), comparative, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of subcutaneous belimumab (GSK1550188) and intravenous rituximab coadministration in subjects with primary Sjögren's syndrome	E1
188	2016-003050-32	A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 104-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab Administered in Combination with Rituximab to Adult Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	E1
189	2017-003051-35	Efficacy of BELImumab for therapy-resistant SKIN manifestations in patients with lupus erythematosus (LE): A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week trial (BELI-SKIN)/Wirksamkeit von BELImumab bei therapieresistenten Hautmanifestationen bei Patienten mit Lupus erythematosus (LE): Eine Phase III, multizentrische, ran-domisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, 24-wöchige Untersuchung (BELI-SKIN)	E1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: 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 4-124 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 4-124 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BEL114055 (PLUTO)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu BEL114055 (PLUTO)
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Fragestellung <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit von Belimumab in der pädiatrischen SLE Population • Beurteilung der Pharmakokinetik von Belimumab in der pädiatrischen SLE Population • Beurteilung der Wirksamkeit von Belimumab in der pädiatrischen SLE Population • Beurteilung der Auswirkungen von Belimumab auf die Lebensqualität in der pädiatrischen SLE Population
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo kontrollierte parallele Phase II Studie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Teil A: Screeningperiode bis zu 35 Tage, Randomisierte, kontrollierte, doppelblinde 52-wöchige Behandlungsphase 2. Teil B: Langzeit Belimumab Open Label Sicherheits-Follow-Up jedes Patienten, der Teil A abgeschlossen hat, egal welcher Behandlungsgruppe zugehörig (monatliche Belimumab Behandlung über bis zu 10 Jahre, oder bis alle Patienten mindestens 5 Jahre behandelt sind, oder bis ≤ 15 Patienten übrig sind) 3. Teil C: Langzeit Sicherheits-Follow-Up von Studienabbrechern aus Teil A oder B (zu irgendeinem Zeitpunkt) <p>Patienten in Teil A wurden in 3 Kohorten randomisiert. In Kohorten 1 (Erste 12 Patienten von 12-17 Jahren) und 2 (mindestens 10 Patienten von 5-11 Jahren) wurden Patienten im Verhältnis 5:1 (Belimumab:Placebo) randomisiert und in Kohorte 3 (mindestens 48 Patienten von 5-17 Jahren) im Verhältnis 1:1 (Belimumab:Placebo)</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/	Amendment 1: Keine relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu BEL114055 (PLUTO)
	Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auf B-Zellen gerichtete Therapie bis 1 Jahr vor Studienbeginn ist erlaubt, da es keine residualen Effekte auf B Zellen nach einjähriger zielgerichteter Therapie gibt • Änderung der Testmethode zum Nachweis einer Hepatitis C: rekombinanter Immunoblot-Test (RIBA) durch HCV-RNA-Messung (PCR) ersetzt, aus einer zusätzlichen Blutprobe <p>Amendment 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschlusskriterium hochdosiertes Prednison oder Äquivalent vor Studienbeginn von 90 auf 60 Tagen geändert • Schwangerschaftstests und Follow-Up Anruf 16 Wochen nach letzter Belimumab Dosis wurden hinzugefügt <p>Amendment 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Senkung des SELENA SLEDAI Scores von ≥ 8 auf ≥ 6 als Einschlusskriterium bei Screening • Aufnahme der Bedingung, dass mind. 50% der Studienpopulation ein SELENA SLEDAI Score von ≥ 8 aufweisen muss • Ausschlusskriterium Cyclophosphamid i.v. von innerhalb 90 Tage auf innerhalb 60 Tage vor Tag 0 (Studienbeginn) geändert • Kein Ausschluss von Patienten mit stabiler Grad 3 Lymphopenie, oder stabiler Grad 3 Leukopenie auf Grund von SLE <p>Amendment 5 (länderspezifisch / Russland):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach leberbezogenem Ereignis durfte die Behandlung nicht wiederaufgenommen werden <p>Amendment 6:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anvisierte Studienteilnehmerzahl von 100 auf mindestens 70 geändert, Schätzwerte für neue Fallzahlplanung hinzugefügt • Anvisierte Teilnehmerzahl für Patienten <13 Jahre von 20 auf 14 geändert, für Kohorte 2 von 12 zu mindestens 10 geändert, für Kohorte 3 von 76 auf 48 Patienten geändert. Somit werden 42 Patienten in den Belimumab- und 28 in den Kontroll-Arm randomisiert • Zusätzliche anti-dsDNA und C3/C4 Proben bei halbjährlichen Besuchen in Teil B
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter 5-17 Jahre 2. Haben/Hatten in Folge ≥ 4 der 11 American College of Rheumatology (ACR) Kriterien für die Bestimmung von SLE 3. Aktive SLE Erkrankung definiert als SELENA-SLEDAI Score ≥ 6 zum Zeitpunkt des Screenings 4. Vorliegen zweier eindeutig positiver Tests für antinukleäre Antikörper Titer $\geq 1:80$ und/oder Anti-dsDNA ≥ 30 IU/ml Serum Antikörper zu zwei verschiedenen Zeitpunkten, davon mindestens einer in der Screening-Phase liegend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu BEL114055 (PLUTO)
		<p>5. >30 Tage vor Tag 0 mit einem der folgenden Medikamente (alleine oder in Kombination) stabil eingestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroide (Prednison oder Äquivalent bis zu 0,5 mg/kg/Tag) • Andere immunsuppressive oder immunmodulierende Wirkstoffe einschließlich Methotrexat, Azathioprin, Leflunomid, Mycophenolat (einschließlich Mycophenolat-Mofetil, Mycophenolat-Mofetil hydrochlorid und Mycophenolat Natrium), Calcineurin-Inhibitoren (z.B. Cyclosporin, Tacrolimus), Sirolimus, orales Cyclophosphamid, 6-Mercaptopurin oder Thalidomid • Anti-Malaria Medikamente (z.B. Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mepacrin) • NSARs • Bestehende SLE Medikation muss mindestens 30 Tage vor Tag 0 stabil sein • Kortikosteroide können als neue Medikation hinzugefügt werden oder deren Dosis bis 30 Tage vor Tag 0 angepasst werden • Neue SLE Medikation außer Kortikosteroiden darf innerhalb 60 Tagen von Tag 0 nicht hinzugefügt werden <p>6. Eine sexuell aktive Frau kann in die Studie aufgenommen werden, wenn sie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht schwanger ist oder stillt • nicht gebärfähig ist • bei Screening gebärfähig aber nicht schwanger ist und zu einem der folgenden Maßnahmen zustimmt: • kein Geschlechtsverkehr ab 2 Wochen vor Verabreichung der ersten Dosis des Prüfmedikaments bis 16 Wochen nach der letzten Dosis oder gesicherter Kontrazeption 1 Monat vor Studienstart bis 16 Wochen nach der letzten Dosis des Prüfmedikaments <p>7. Der Patient unterschreibt eine altersgerechte Zustimmungserklärung und die Eltern oder Sorgeberechtigten (oder mündige Minderjährige), die die Anforderungen der Studie verstehen, geben eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme und Einhaltung des Protokolls ab.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Behandlung mit Belimumab zu irgendeinem Zeitpunkt 2. Erhalt eines der folgenden während 364 Tage vor Tag 0 der Studie: <ul style="list-style-type: none"> • B-Zell gerichtete Therapie (z.B. Rituximab, andere anti-CD20 Substanzen, Anti-CD22 [Epratuzumab], Anti-CD52 [Alemtuzumab], BLYS-Rezeptor Fusionsprotein [BR3], TACI-Fc) • Abatacept • Biologische Prüfsubstanz

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu BEL114055 (PLUTO)
		<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 inhalative Steroide sind erlaubt)</p> <p>4. Erhalt von intravenösem Cyclophosphamid während 60 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). • Plasmaphorese <p>6. Erhalt eines der folgenden während 60 Tage vor Tag 0 der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nichtbiologische Prüfsubstanz • Neue Immunsuppressiva, Antimalariamittel, NSAR, (siehe Einschlusskriterium 5) • Bemerk: Neue Inhalationssteroide und neue topische Immunsuppressiva (z.B. Augentropfen, topische Cremes) sind erlaubt, ebenso NSARs über einen Zeitraum <1 Woche. • Hochdosiertes Prednison oder Äquivalent (>1,5mg/kg/Tag) oder jedwede Steroidinjektion <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, Antimalariamittel, NSAR (siehe Einschlusskriterium 5) <p>8. 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>9. Nierenersatztherapie (Hämodialyse, Peritonealdialyse) innerhalb 90 Tage vor Tag 0 oder momentane Nierenersatztherapie</p> <p>10. Glomeruläre Filtrationsrate nach Schwartz Formel <30 ml/min</p> <p>11. Akute, schwere Nephritis, definiert als signifikante Verschlechterung einer Nierenerkrankung (Vorhandensein von Harnsedimenten und anderen auffälligen Laborbefunden), die nach Meinung des Studienleiters eine Induktionstherapie mit intravenösem Cyclophosphamid, MMF oder hoch dosierten Kortikosteroiden innerhalb der ersten 6 Monate der Studie erfordern würde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bemerkung: Mit in der Studie erlaubter Medikation behandelbarer Lupus Nephritis führt nicht zum Ausschluss (genauso wenig wie irgendwelche Maximalwerte einer Proteinurie). Klinische Einschätzung und medizinisches Management liegen im Ermessen des Studienleiters

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu BEL114055 (PLUTO)
		<p>12. Frühere Organtransplantation (z.B. Herz, Lunge, Niere, Leber) oder hämatopoetische Stammzellen-/Knochenmarktransplantation</p> <p>13. Klinische Anzeichen für eine instabile 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. den Patienten einem unangemessenen Risiko aussetzen könnte</p> <p>14. 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>15. Maligne Erkrankung in den letzten 5 Jahren</p> <p>16. Patienten ≥ 12 Jahre mit ernsthaftem Suizid Risiko einschließlich jeglichem suizidalen Verhalten in den letzten 6 Monaten und/oder Suizidgedanken der Kategorie 4 oder 5 der Columbia Suicide Severity Rating Scale in den letzten 2 Monaten oder wenn laut Studienleiter ein ernsthaftes Suizidrisiko besteht</p> <p>17. Früherer Immundefekt</p> <p>18. IgA Mangel (IgA Level < 10 mg/dl)</p> <p>19. 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 wegen einer Infektionsbehandlung innerhalb von 60 Tagen vor Tag 0. • Parenterale Gabe (i.v. oder i.m.) von Antibiotika (antibakterielle, antivirale, antifungale, antiparasitische Präparate) innerhalb von 60 Tagen vor Tag 0 <p>20. Gegenwärtige/r Alkohol- oder Drogenabhängigkeit/-missbrauch, oder während 364 Tagen vor Tag 0 der Studie</p> <p>21. HIV Infektion (zur Anamnese bzw. zum Zeitpunkt des Screenings).</p> <p>22. Hepatitis B: Serologischer Nachweis einer Hepatitis B (HB) Infektion basiert auf Ergebnissen von HBsAg, Anti-HBc und Anti-HBs Tests wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit positiven HBsAg werden ausgeschlossen • Patienten mit negativem HBsAg und anti-HBc Antikörper aber positivem anti-HBs Antikörper können teilnehmen • Bei Patienten mit negativem HBsAg und anti-HBs Antikörper aber positivem anti-HBc Antikörper muss der Status mit HB DNA Test geklärt werden (Ausschluss, wenn positiv) • Patienten mit dokumentierter HB Impfung (primär und sekundär Immunisierung und Booster) werden als negativ angesehen <p>23. Hepatitis C: Positiver Test für Hepatitis C Antikörper bestätigt in einer zusätzlichen Blutprobe mit RT-PCR Prüfung.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu BEL114055 (PLUTO)
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit positivem Hepatitis C Antikörper Test und negativem Test bei der RT-PCR Prüfung in einer zusätzlichen Blutprobe dürfen teilnehmen. Ausschluss, wenn beide Tests positiv sind <p>24. Auffälliger Laborbefund (\geqGrad 3) auf der Toxizitätsskala mit folgenden Ausnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stabiler Grad 3 Quick-Wert nach Warfarin Behandlung • Stabile Grad 3 partielle Thromboplastinzeit auf Grund von Lupus-Antikoagulantia und nicht im Zusammenhang mit einer Lebererkrankung oder Anti-Koagulat Therapie • Stabile Grad 3 Hypoalbuminämie auf Grund von Lupus Nephritis und nicht im Zusammenhang mit einer Lebererkrankung oder Mangelernährung • Proteinurie jeglichen Ausmaßes • Stabile Grad 3 Gamma-Glutamyltransferase Erhöhung auf Grund von Lupus Hepatitis and nicht im Zusammenhang mit alkoholischer Lebererkrankung, unkontrolliertem Diabetes oder viraler Hepatitis. Bei auffälligen ALT oder AST Befunden müssen diese \leqGrad 2 sein • Stabile Grad 3 Neutropenie oder stabile Grad 3 Lymphopenie oder stabile Grad 3 Leukopenie auf Grund von SLE <p>25. Anamnestiche anaphylaktische Reaktion gegenüber parenteral verabreichten Kontrastmitteln, humanen oder murinen Proteinen oder monoklonalen Antikörpern.</p> <p>26. Kinder unter staatlicher/institutioneller Aufsicht bzw. bei Pflegeeltern lebend</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Unterzeichner des Sponsors Beulah Ji</p> <p>Leitender Prüfartz Hermine Brunner MD, MSc. MBA</p> <p>Statistischer Analyseplan Anne Hammer</p> <p>Studienmanagement und Monitoring GlaxoSmithKline</p> <p>Studienzentren 29 Zentren in 10 Ländern (Argentinien, Japan, Kanada, Mexico, Peru, Polen, Russland, Spanien, UK, USA)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Drei Studienphasen:</p> <p>4. Teil A: Randomisierte, kontrollierte, doppelblinde 52-wöchige Behandlungsphase</p> <p>5. Teil B: Langzeit Belimumab Open Label Sicherheits-Follow-Up jedes Patienten, der Teil A abgeschlossen hat, egal welcher Behandlungsgruppe zugehörig (monatliche Behandlung mit Belimumab über bis zu 10 Jahre, oder bis alle Patienten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu BEL114055 (PLUTO)
		<p>mindestens 5 Jahre behandelt sind, oder bis ≤ 15 Patienten übrig sind)</p> <p>6. Teil C: Langzeit Sicherheits-Follow-Up von Studienabbrechern aus Teil A oder B (zu irgendeinem Zeitpunkt)</p> <p>Intervention Teil A: intravenöse Belimumab Gabe (10 mg/kg verabreicht über eine Stunde in 250 ml oder 100 ml Kochsalzlösung) an Tag 0, 14, 28 und danach alle 28 Tage bis zur Visite in Woche 48 (Tag 336). Alle Patienten bekamen weiterhin ihre Standard SLE Therapie mit progressiven Restriktionen bezüglich Medikationsänderungen, die während der 52-wöchigen randomisierten Phase erlaubt waren</p>
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: SLE Responder Index (SRI) Ansprechrate zu Woche 52</p> <p>SRI (SLE Responder Index): 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 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.</p> <p>Wesentliche sekundäre Endpunkte:</p> <p>1. Anteil der Patienten, die PRINTO/ACR Juvenile SLE Response Evaluation Kriterien für eine Verbesserung von jugendlichem SLE erfüllen (2 verschiedene PRINTO/ACR Juvenile SLE Response Evaluation Definitionen):</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Mindestens 50% Verbesserung in 2 der 5 untenstehenden Endpunkte und keine Verschlechterung in mehr als einem der übrigen um mehr als 30% b) Mindestens 30% Verbesserung in 3 der 5 untenstehenden Endpunkte und keine Verschlechterung in mehr als einem der übrigen um mehr als 30% <p>Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> i. Prozentuale Veränderung des ParentGA in Woche 52 ii. Prozentuale Veränderung des PGA in Woche 52 iii. Prozentuale Veränderung des SELENA SLEDAI Score in Woche 52 iv. Prozentuale Veränderung des PedsQL Physical Functioning Domain Scores in Woche 52

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu BEL114055 (PLUTO)
		<p>v. Prozentuale Veränderung der 24h Proteinurie in Woche 52 ((Protein/Kreatinin-Ratio im Spontanurin g/24 Stunden)</p> <p>2. Anteil der Patienten mit anhaltender SRI Response definiert als Responder primärer Endpunkte in Woche 44, 48 und 52</p> <p>3. Anteil der Patienten mit anhaltendem ParentGA Response definiert als >0,7 Verbesserung in Woche 44, 48 und 52 verglichen mit Baseline</p> <p>Weitere sekundäre Endpunkte:</p> <p><u>Endpunkte die den primären Endpunkt stützen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit mind. 4 Punkte Reduktion des SELENA-SLEDAI Scores in Woche 52 und jedem Kontrollbesuch gegenüber Baseline • Anteil Patienten ohne neue A- oder keine 2 neuen B-Bewertungen für Organbeteiligungen nach BILAG in Woche 52 und jedem Kontrollbesuch gegenüber Baseline • Anteil Patienten ohne PGA-Verschlechterung (Erhöhung um $\geq 0,3$ Punkte gegenüber Baseline) in Woche 52 und jedem Kontrollbesuch • Bestimmung des Ansprechens einschließlich Gründe für Nicht-Ansprechen • Sensitivitätsanalysen in Woche 52: unadjustiert, LOCF, Studienabschluss • SRI-S2K in Woche 52 • SRI zu jeder Visite • SRI 6 in Woche 52 und zu jedem Kontrollbesuch (SRI 6 mit gleicher Definition, aber höherer Responder-Grenze für SELENA SLEDAI Reduktion: ≥ 6 Punkte) <p><u>Krankheitsaktivität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit der längsten Response unter Patienten mit mindestens einer SRI Response • Absolute und prozentuale Veränderung des SELENA SLEDAI Scores zu jedem Kontrollbesuch • Anteil Patienten mit Organ Verbesserung nach SELENA SLEDAI zu jedem Kontrollbesuch • Anteil Patienten mit Organ Verschlechterung nach SELENA SLEDAI zu jedem Kontrollbesuch • Anteil Patienten mit Organ Verbesserung nach BILAG zu jedem Kontrollbesuch • Anteil Patienten mit Organ Verschlechterung nach BILAG zu jedem Kontrollbesuch • Absolute und prozentuale Veränderung des PGA zu jedem Kontrollbesuch • Anteil Patienten mit $\geq 0,3$ Punkt Verbesserung des PGA zu jedem Kontrollbesuch • Absolute und prozentuale Veränderung des ParentGA zu jedem Kontrollbesuch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu BEL114055 (PLUTO)
		<ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung des pädiatrischen SDI in Woche 52/Abschlussbesuch • Verschlechterung (>0) des pädiatrischen SDI in Woche 52/Abschlussbesuch <p><u>SFI Schübe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten schweren SELENA Flare Index (SFI) Schub bis Woche 52 in Teil A - Zeit bis zum ersten SFI Schub bis Woche 52 in Teil A <p><u>Organspezifische Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten renalen Schub bis Woche 52 in Teil A • Anzahl der Patienten mit renalen Schüben bis Woche 52 unter Patienten mit Proteinurie bei Baseline in Teil A • Absolute und prozentuale Veränderung der Proteinurie von Baseline zu jedem Kontrollbesuch • Veränderungen der Proteinurie zu jedem Kontrollbesuch • Absolute und prozentuale Veränderung der Proteinurie unter Patienten mit Proteinurie bei Baseline zu jedem Kontrollbesuch <p><u>Prednisolon:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten deren durchschnittliche Prednisolon Dosis zwischen Woche 44 und Woche 52 im Vergleich zu Baseline um mindestens 25% reduziert wurde • Absolute Veränderung der täglichen durchschnittlichen Prednisolon Dosis (mg/Tag) von Baseline zu jedem Kontrollbesuch • Anteil Patienten mit einer Reduktion der täglichen Prednisolon Dosis zu jedem Kontrollbesuch • Anteil Patienten mit einer Erhöhung der täglichen Prednisolon Dosis zu jedem Kontrollbesuch • Kumulative Prednisolon Dosis in Woche 52 <p><u>Patienten berichtete Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute und prozentuale Veränderung des PedsQL Gesamtscores und der Domainscores zu jedem Besuch • Anteil Patienten mit Verbesserung des PedsQL Gesamtscore die den MCID übertrifft • Absolute und prozentuale Veränderung des PedsQL-fatigue Gesamtscores und der Domainscores zu jedem Kontrollbesuch <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <p>Alle Sicherheitsendpunkte gruppiert nach SOC und PT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse, die auf Studienmedikation zurückzuführen ist • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die auf Studienmedikation zurückzuführen ist • Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienteilnahme führen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu BEL114055 (PLUTO)
		<ul style="list-style-type: none"> • Tödliche unerwünschte Ereignisse • Tödliche unerwünschte Ereignisse, die auf Studienmedikation zurückzuführen sind • Nicht tödliche unerwünschte Ereignisse
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 primäre Zielfallzahl von 100 randomisierten Patienten wurde basierend auf einer Abschätzung der möglichen Rekrutierung in dieser seltenen Krankheit gewählt.</p> <p>Auf Grund der Schwierigkeiten bei der Rekrutierung wurde die Zielfallzahl von 100 auf mindestens 70 reduziert.</p> <p>Damit sollten in den Kohorten 1 und 2 mindestens 22 Patienten im Verhältnis 5:1 (Belimumab:Placebo) und in Kohorte 3 mindestens 48 im Verhältnis 1:1 randomisiert werden. Insgesamt waren 42 Patienten im Belimumab-Arm und 28 im Kontroll-Arm geplant.</p> <p>Nach der Fallzahlplanungs-Software PASS 2005 ergibt sich für den Belimumab-Arm (n=42) ein 95% KI von ± 0.15286 um den angenommenen Anteil der Patienten mit SRI Response (primärer Endpunkt) von 0,51 und für den Kontroll-Arm (n=28) ein 95% KI von ± 0.18143 um den angenommenen Anteil der Patienten mit SRI Response von 0,39.</p>
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	Die Randomisierung erfolgt zentral mittels Interactive Voice Response System (IVRS). Mit Hilfe dieses Telefon-basierten Systems werden die Patienten in die Behandlungsgruppen randomisiert
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten in Kohorte 1 & 2 wurden im Verhältnis 5:1 (Belimumab:Placebo) mit Blockgröße 6, in Kohorte 3 im Verhältnis 1:1 mit Blockgröße 4 randomisiert. In Kohorte 3 wurde die Randomisierung stratifiziert nach Alter (5-11 & 12-17) und SELENA SLEDAI (6-12 & ≥ 13) zum Screeningzeitpunkt
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, Randomisierung mittels IVRS, Geheimhaltung war gewährleistet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu BEL114055 (PLUTO)
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierung wurde zentral mittels IVRS durchgeführt. Jede Randomisierungsnummer wurde nur einem Patienten zugeteilt. Die Aufnahme in die Studie erfolgt durch den Prüfarzt
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?	Die klinische Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase II Studie. Alle Studienmedikation wurde doppelblind verabreicht. Prüfarzte, Studienpersonal, Patienten und der Sponsor verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Apotheker, der die Infusionslösung vorbereitete, war unverblindet. Dieser war jedoch in keine weiteren Studienaktivitäten involviert.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Prüfsubstanzen (aktiv bzw. Placebo) wurden in gleicher Weise i.v. verabreicht
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SLE Responder Index (SRI) zu Woche 52: Der Anteil der Patienten, die ein Ansprechen zu Woche 52 gemäß dem SRI aufweisen wird zwischen Belimumab und Placebo mittels eines logistischen Regressionsmodells analysiert. Unabhängige Variablen: Behandlungsgruppe, SELENA SLEDAI Score (≤ 12 vs. ≥ 13) und Altersgruppe (5-11 Jahre vs. 12-17 Jahre) <p>Sollte das Modell auf Grund von der Variable Altersgruppe nicht funktionieren, wird Alter als stetige Variable in das Modell aufgenommen.</p> <p>Sollte das Modell auf Grund des SELENA SLEDAI Score (< 13 vs. ≥ 13) nicht funktionieren, wird SELENA SLEDAI Score (< 8 vs. ≥ 8) stattdessen als Variable in das Modell aufgenommen. Sollte das Modell auch dann nicht funktionieren wird stattdessen für SELENA SLEDAI Score (< 10 vs. ≥ 10) adjustiert.</p> <p>Sollte eine Variable trotzdem noch einen Fehler des Modells verursachen wird die Variable aus dem Modell entfernt. Das Modell, das für den SRI benutzt wird, wird auch für alle anderen Endpunkte benutzt.</p> <p>Patienten mit Baseline SELENA SLEDAI Score < 4 oder fehlenden SRI Komponenten zu Baseline werden von der Analyse ausgeschlossen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu BEL114055 (PLUTO)
		<p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten die PRINTO/ACR Juvenile SLE Response Evaluation Kriterien für eine Verbesserung von jugendlichem SLE erfüllen (2 Definitionen s.o.): Logistische Regressionsanalyse mit gleichen Kovariablen wie beim primären Endpunkt. Die 5 Teilendpunkte des PRINTO/ACR wurden mit einer ANCOVA bzw. log. Regression analysiert. • Anteil der Patienten mit anhaltender SRI Response definiert als Response auf den primären Endpunkt in Woche 44, 48 und 52 Logistisches Regressionsmodell • Anteil der Patienten mit anhaltendem ParentGA Response definiert als >0,7 Verbesserung in Woche 44, 48 und 52 verglichen mit Baseline Logistisches Regressionsmodell • Prozentuale Veränderung des ParentGA ANCOVA Modell mit Behandlungsgruppe, Baseline ParentGA, Altersgruppe und SELENA SLEDAI als Kovariablen • Prozentuale Veränderung des PGA ANCOVA Modell mit Behandlungsgruppe, Baseline PGA, Altersgruppe und SELENA SLEDAI als Kovariablen • Prozentuale Veränderung des SELENA SLEDAI Score ANCOVA Modell mit Behandlungsgruppe, Altersgruppe und SELENA SLEDAI als Kovariablen • Prozentuale Veränderung der Proteinurie Deskriptive Statistik • Prozentuale Veränderung des PedsQL GC Physical Functioning Domain Scores ANCOVA Modell mit Behandlungsgruppe, PedsQL Physical Functioning domain score, Altersgruppe und SELENA SLEDAI als Kovariablen • Anteil an Patienten mit anhaltendem SRI Response Logistische Regression adjustiert für Behandlungsgruppe, Altersgruppe, SELENA SLEDAI • Anteil an Patienten mit anhaltendem ParentGA Response Logistische Regression adjustiert für Behandlungsgruppe, ParentGA, Altersgruppe, SELENA SLEDAI <p>Krankheitsaktivität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung des SELENA SLEDAI ANCOVA Modell mit Behandlungsgruppe, Altersgruppe und SELENA SLEDAI als Kovariablen • SELENA SLEDAI Organsystem Verbesserung nach Organsystem und jedem Kontrollbesuch unter Patienten mit Organsystem-Betroffenheit zu Baseline Analog zur Analyse des primären Endpunktes

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu BEL114055 (PLUTO)
		<ul style="list-style-type: none"> • SELENA SLEDAI Organsystem Verschlechterung nach Organsystem und jedem Kontrollbesuch unter Patienten ohne Organsystem-Betroffenheit zu Baseline Analog zur Analyse des primären Endpunktes • BILAG Verbesserung nach Organ Domäne und Kontrollbesuch unter Patienten mit einem A oder B Domänen-Score zu Baseline Analog zur Analyse des primären Endpunktes • BILAG Verschlechterung nach Organ Domäne und Kontrollbesuch unter Patienten ohne A-Domänen-Score zu Baseline Analog zur Analyse des primären Endpunktes • Absolute Veränderung des PGA ANCOVA Modell mit Behandlungsgruppe, PGA Score, Altersgruppe und SELENA SLEDAI als Kovariablen • Anteil an Patienten mit ≥ 0.3 Punkt Verbesserung des PGA Logistische Regression adjustiert für Behandlungsgruppe, PGA Score, Altersgruppe, SELENA SLEDAI • Absolute Veränderung des ParentGA ANCOVA Modell mit Behandlungsgruppe, ParentGA Score, Altersgruppe und SELENA SLEDAI als Kovariablen • Absolute Veränderung des SLICC/ACR Damage Index zu Woche 52/Abschlussbesuch ANCOVA Modell mit Behandlungsgruppe, Pediatric SLICC/ACR Damage Index Score, Altersgruppe und SELENA SLEDAI als Kovariablen • Verschlechterung (Veränderung >0) des Pediatric SLICC/ACR Damage Index zu Woche 52/Abschlussbesuch Logistische Regression adjustiert für Behandlungsgruppe, Pediatric SLICC/ACR Damage Index Score, Altersgruppe, SELENA SLEDAI <p>Schübe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten schweren SFI Schub innerhalb 52 Wochen Cox proportional hazards Modell adjustiert für Behandlungsgruppe, Altersgruppe und SELENA SLEDAI • Zeit bis zum ersten SFI Schub Analog zur Analyse Zeit bis zum ersten schweren SFI Schub • Zeit bis zum ersten renalen SFI Schub Analog zur Analyse Zeit bis zum ersten schweren SFI Schub • Zeit bis zum ersten renalen Schub unter Patienten mit Baseline Proteinurie $>0,5\text{g}/24\text{h}$ Analog zur Analyse Zeit bis zum ersten schweren SFI Schub • Veränderung der Proteinurie ANCOVA Modell adjustiert für Behandlungsgruppe

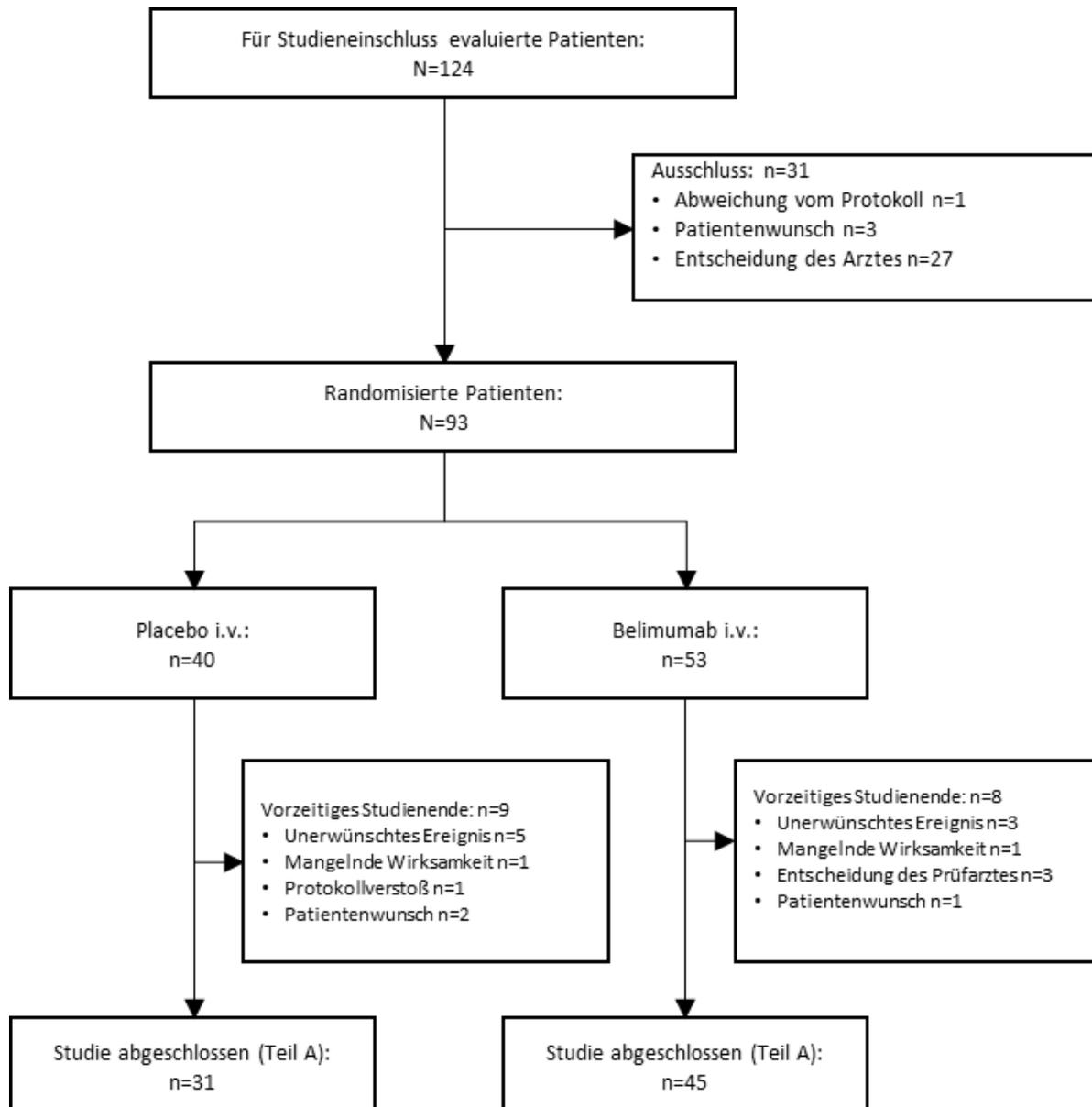
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu BEL114055 (PLUTO)
		<p data-bbox="659 275 783 304">Prednison</p> <p data-bbox="659 315 1350 376">Für die Analysen werden alle Kortikosteroide in eine Prednison äquivalente tägliche Dosis (mg/Tag) umgewandelt.</p> <ul data-bbox="687 427 1390 981" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="687 427 1310 555">• Absolute Veränderung der Prednison Dosis ANCOVA Modell adjustiert für Behandlungsgruppe, Baseline Prednison Dosis, Altersgruppe und SELENA SLEDAI Score <li data-bbox="687 566 1390 734">• Jegliche Reduktion der Prednison Dosis Responder = Patient mit irgendeiner Reduktion der Prednison Dosis Logistische Regression adjustiert für Behandlungsgruppe, Baseline Prednison, Altersgruppe, SELENA SLEDAI <li data-bbox="687 745 1350 846">• Jegliche Erhöhung der Prednison Dosis Logistische Regression adjustiert für Behandlungsgruppe, Baseline Prednison, Altersgruppe, SELENA SLEDAI <li data-bbox="687 857 1369 981">• Anteil an Patienten mit eine Prednison Dosis Reduktion um $\geq 25\%$ während Woche 44 – 52 im Vergleich zu Baseline Logistische Regression adjustiert für Behandlungsgruppe, Baseline Prednison, Altersgruppe, SELENA SLEDAI <p data-bbox="659 1032 983 1061">Patient Reported Outcomes</p> <ul data-bbox="687 1072 1390 1854" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="687 1072 1299 1200">• Prozentuale Veränderung des PedsQL Scores ANCOVA Modell adjustiert für Behandlungsgruppe, Baseline PedsQL Score, Altersgruppe und SELENA SLEDAI Score <li data-bbox="687 1211 1299 1339">• Absolute Veränderung des PedsQL Scores ANCOVA Modell adjustiert für Behandlungsgruppe, Baseline PedsQL Score, Altersgruppe und SELENA SLEDAI Score <li data-bbox="687 1350 1362 1518">• Anteil der Patienten die den MCID (absolute Veränderung) übertrafen Logistische Regression adjustiert für Behandlungsgruppe, Baseline PedsQL Score, Altersgruppe und SELENA SLEDAI Score <li data-bbox="687 1529 1378 1697">• Prozentuale Veränderung des PedsQL Multidimensional Fatigue Scale Scores ANCOVA Modell adjustiert für Behandlungsgruppe, Baseline PedsQL Fatigue Score, Altersgruppe und SELENA SLEDAI Score <li data-bbox="687 1709 1378 1854">• Absolute Veränderung des PedsQL Multidimensional Fatigue Scale Scores ANCOVA Modell adjustiert für Behandlungsgruppe, Baseline PedsQL Fatigue Score, Altersgruppe und SELENA SLEDAI Score <p data-bbox="659 1906 916 1935">Sicherheitsendpunkte</p> <ul data-bbox="687 1946 1315 2002" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="687 1946 1315 2002">• Alle Sicherheitsendpunkte werden deskriptiv für beide Behandlungsgruppen dargestellt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu BEL114055 (PLUTO)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppenanalysen des SRI Ansprechens in Woche 52 wurden durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> • Baseline Alter (5-11 Jahre vs. 12-17 Jahre) • Baseline SELENA SLEDAI Score: <ul style="list-style-type: none"> ≤12 vs. ≥13 ≤9 vs. ≥10 ≤7 vs. ≥8 • Baseline C3/C4 Level und anti-dsDNA (mindestens ein C3/C4 niedrig und anti-dsDNA positiv vs. Andere)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	Randomisierte Patienten: N=93 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N= 93 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation (in Analyse berücksichtigt: N= 92 Belimumab: <ul style="list-style-type: none"> a) n=53 b) n=53 c) n=53 Kontrolle: <ul style="list-style-type: none"> a) n=40 b) n=40 c) n=39
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Belimumab Randomisierte Patienten: N= 53 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n= 8 Ursachen für die Beendigung der Studie: <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: n= 3 • Fehlende Wirksamkeit: n= 1 • Entscheidung Arzt: n= 3 • Entscheidung Patient: n= 1 Kontrolle Randomisierte Patienten N= 40 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n= 9 Ursachen für die Beendigung der Studie: <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis: n= 5 • Fehlende Wirksamkeit: n= 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu BEL114055 (PLUTO)
		<ul style="list-style-type: none"> • Protokollverletzung: n= 1 • Entscheidung Patient: n=2
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Initiierung der Studie: 07.09.2012 Abschluss der Studie: Teil A: 24.01.2018 Teil B und C (Sicherheits-Follow-Up): laufend
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig zu Ende geführt (Teil A). Die langzeitige Sicherheitsbeobachtung (Teil B und C) läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

BEL114055 (PLUTO)



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte 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:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. 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 sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. 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.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

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.

Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BEL114055 (PLUTO)

Im Folgenden werden die Verzerrungsaspekte der BEL114055 (PLUTO) auf Studienebene, sowie, bezogen auf die für die Nutzenbewertung herangezogenen Subpopulationen ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2 auf Endpunktebene eingeschätzt.

Studie: BEL114055 (PLUTO)**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: A Multi-center, Randomized Parallel Group, Placebo-Controlled Double-Blind Trial to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Belimumab, a Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Plus Standard Therapy in Pediatric Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) – Double-Blind Endpoint Analysis (Part A)	A
Statistische Auswertungen: (²² GSK, 2019; ³² GSK, 2019)	B

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie BEL114055 (PLUTO) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte parallele Phase II Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben 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 unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studiauswertung der Wirksamkeits- und der Sicherheitsendpunkte erfolgte anhand der ITT-Population. Die Einschränkung auf die für die Nutzenbewertung relevanten Populationen ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2 hat aus Sicht von GSK keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie BEL114055 (PLUTO) handelte es sich um eine doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität in der Studie BEL114055 (PLUTO) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: SRI Responder****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes SRI Responder in der Studie BEL114055 (PLUTO) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Einzelkomponenten des SRI****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse der Einzelkomponenten des SRI in der Studie BEL114055 (PLUTO) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Varianten des SRI (SRI6, SELDAI-2K)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse der Varianten des SRI in der Studie BEL114055 (PLUTO) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Anhaltende SRI-Responder****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüferärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Anhaltende SRI-Responder in der Studie BEL114055 (PLUTO) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Schübe nach SFI****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse der Schübe nach SFI in der Studie BEL114055 (PLUTO) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Renale Schübe****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse der renalen Schübe in der Studie BEL114055 (PLUTO) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA SLEDAI)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Teilnehmer, die das Kriterium zur Baseline-Beteiligung des Organs nach SELENA SLEDAI erfüllten, wurden innerhalb der Analysen zur Verbesserung der Organbeteiligung berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse der Verbesserung der Organbeteiligung (SELENA SLEDAI) in der Studie BEL114055 (PLUTO) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Prednison Reduktion****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüferärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Prednison Reduktion in der Studie BEL114055 (PLUTO) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Parent Global Assessment (ParentGA) Veränderung von Baseline****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes „Parent Global Assessment (ParentGA) Veränderung von Baseline“ in der Studie BEL114055 (PLUTO) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Anhaltender ParentGA Responder****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes „Anhaltender ParentGA Responder“ in der Studie BEL114055 (PLUTO) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: PRINTO/ACR Juvenile SLE Responder****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse der PRINTO/ACR Juvenile SLE Responder in der Studie BEL114055 (PLUTO) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Einzelkomponenten des PRINTO/ACR****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse der Einzelkomponenten des PRINTO/ACR in der Studie BEL114055 (PLUTO) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) in der Studie BEL114055 (PLUTO) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse der PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala in der Studie BEL114055 (PLUTO) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse der unerwünschten Ereignisse in der Studie BEL114055 (PLUTO) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der Studie BEL114055 (PLUTO) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in der Studie BEL114055 (PLUTO) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie BEL114055 (PLUTO) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte 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 Anzeichen 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 Anzeichen 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 behandelnden Personen**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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. 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 behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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 Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung 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 dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen 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. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

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.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene 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).

Endpunkt: _____

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen 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 Patientenzahlen 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 Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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.

Begründung für die Einstufung:
