

# 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**

Vom 2. August 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 2. August 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 [BAnz-Nr. 49a] vom 31. März 2009, zuletzt geändert am T. Monat JJJJ [BAnz-Nr. XX (S. XX XXX)] vom T. Monat JJJJ, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Belimumab wie folgt ergänzt:

## Belimumab

Beschluss vom: 2. August 2012

In Kraft getreten am:

BAnz. [ ] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

### Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Benlysta® ist indiziert als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen.

### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie: optimierte Standardtherapie

(Chloroquin/Hydroxychloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide, Azathioprin, ggf. Cyclophosphamid) unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus der Wirkstoffe.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer optimierten Standardtherapie:

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

**Studienergebnisse<sup>1</sup> (Meta-Analyse der Studien BLISS-52 und BLISS-76)<sup>2</sup> nach Endpunkten für die Population „erwachsene Patienten mit aktivem Autoantikörper-positivem SLE, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen, mit in Deutschland zugelassener Medikation in der Begleitmedikation“**

	Effektmaß [95%-KI] / Ergebnisanteil [absolute Risikoreduktion (ARR)] <sup>3</sup> Belimumab 10mg/kg/KG + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	p-Wert
SRI (SLE responder index in Woche 52) <sup>4</sup>	OR 2,365 [1,559; 3,589] 52,6% vs. 35,0 % ARR = 17,2 %	p = 0,0001
<i>SRI Einzelkomponenten</i>		
SELENA-SLEDAI (Abnahme ≥ 4)	OR 2,329 [1,533; 3,538] 53,4% vs. 36,9 %	p = 0,0001

	<b>Effektmaß [95%-KI] / Ergebnisanteil [absolute Risikoreduktion (ARR)]<sup>3</sup> Belimumab 10mg/kg/KG + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie</b>	<b>p-Wert</b>
	ARR = 16,5 %	
<i>BILAG (keine neuen 1A/2B)</i>	OR 1,943 [1,255; 3,010] 77,6% vs. 65,0 % ARR = 12,6 %	p = 0,0029
<i>PGA (keine Zunahme &gt; 0,3)</i>	OR 1,906 [1,253; 2,899] 74,6% vs. 61,1 % ARR = 13,5 %	p = 0,0026
<b>Schübe (SLE Flare Index, SFI)</b>		
SFI: Zeit bis zum ersten schweren Schub	HR: 0,592 [0,395; 0,889]	p = 0,0114
SFI: Anzahl schwere Schübe pro Patientenzahr	Inzidenz Ratio 0,540 [0,367; 0,796]	p = 0,0018
<b>Schübe (BILAG)</b>		
BILAG: Zeit bis zum ersten Schub (1A/2B)	HR: 0,600 [0,293; 1,228]	p = 0,1621
BILAG: Schübe pro Patientenzahr	Inzidenz Ratio 0,556 [0,361; 0,855]	p = 0,0075
<b>Fatigue</b>	Keine verwertbaren Daten verfügbar.	
<b>Prednisolon Dosisveränderungen<sup>5</sup> (die Angabe 7,5mg/Tag bezieht sich auf Prednisolon-Dosisäquivalent)</b>		
Reduktion um ≥ 25% auf ≤ 7,5mg/Tag (Woche 40-52)	OR: 1,328 [0,651; 2,710] 16,6 % vs. 12,4 %	p = 0,4354
Reduktion auf 7,5 mg/Tag zu Woche 52	OR: 1,423 [0,760; 2,664] 22,5 % vs. 16,5 %	p = 0,2705
Erhöhung auf > 7,5 mg/Tag zu Woche 52	OR: 0,670 [0,230; 1,950] 28,4 % vs. 37,8 %	p = 0,4620
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
SF-36: Körperliche Gesundheit (Woche 52) Körperliche (PCS)	Hedges' g: 0,167 [-0,022; 0,356]	p=0,0840

	<b>Effektmaß [95%-KI] / Ergebnisanteil [absolute Risikoreduktion (ARR)]<sup>3</sup> Belimumab 10mg/kg/KG + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie</b>	<b>p-Wert</b>
SF-36: Psychische Gesundheit (Woche 52) (MCS)	Hedges' g: 0,186 [-0,146; 0,517]	p=0,2721
EQ-5D: Summenscore (Woche 52)	Hedges' g: 0,127 [-0,091; 0,345]	p=0,2524
<b>Nebenwirkungen</b>		
Unerwünschte Ereignisse (UE)	OR: 1,509 [0,728; 3,130] 94,0 % vs. 91,1 %	p = 0,2690
Schwerwiegende UE	OR: 1,314 [0,788; 2,192] 18,5 % vs. 14,8 %	p = 0,2949
Absetzen der Studienmedikation aufgrund UE	OR: 0,769 [0,303; 1,507] 7,8 % vs. 9,9 %	p = 0,4445
Tod	OR: 1,76 [0,16; 19,65] 0,9 % vs. 0,5 %	p = 0,6458
Infektionen	OR: 1,198 [0,800; 1,792] 69,0 % vs. 65,0 %	p = 0,3804
Schwerwiegende Infektionen	OR: 0,802 [0,366; 1,755] 5,6 % vs. 6,9 %	p = 0,5801

<sup>1</sup>Daten aus dem Dossier zu Benlysta<sup>®</sup>, Modul 4

<sup>2</sup>Anzahl der Patienten in der Analyse

BLISS 52 (HGS 1006-C1057): Verum: 126 / Belimumab: 144

BLISS 76 (HGS 1006-C1056): Verum: 77 / Belimumab: 88

<sup>3</sup>eigene Berechnung, Angabe der ARR nur bei signifikanten Unterschieden

<sup>4</sup>Zusammengesetzter Endpunkt (primärer Endpunkt):

1. SELENA SLEDAI score (Reduktion um  $\geq 4$  Punkte vom Baseline-Wert)

2. keine Verschlechterung des PGA Score (Anstieg von  $< 0.30$  Punkten Baseline-Wert)

3. keine neuen BILAG A-Organsystembeteiligungen oder keine 2 neuen BILAG B-Organsystembeteiligungen verglichen mit den Baseline-Wert in Woche 52

<sup>5</sup>In der Analyse sind die Patienten, die wegen unerlaubten Gebrauchs von Arzneimitteln in der Begleitmedikation laut Studienprotokoll (u.a. unzulässige Erhöhungen der Steroid-Dosierung) als Therapieversager bewertet wurden, nicht enthalten.

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 7.000

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Benlysta® (Wirkstoff: Belimumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung:

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR - Product Information/human/002015/WC500110150.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002015/WC500110150.pdf)

(letzter Zugriff: 24.07.2012)

## 4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr <sup>1</sup>	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel				
Belimumab	Jahr 1: an den Tagen 0, 14, 28 sowie anschließend alle 4 Wochen	15 Behandlungen	1	15
	ab Jahr 2: alle 4 Wochen	13 Behandlungen	1	13
zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>1</sup>				
<u>Glukokortikoide</u> Bsp. Prednisolon	kontinuierlich (täglich)	kontinuierlich	365	365
<u>NSAID</u> Bsp. Indometacin	kontinuierlich (täglich)	kontinuierlich	365	365
Hydroxy-chloroquin	kontinuierlich (täglich)	kontinuierlich	365	365
Chloroquin	kontinuierlich (täglich)	kontinuierlich	365	365
Azathioprin	kontinuierlich (täglich)	kontinuierlich	365	365

<sup>1</sup>Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine optimierte Standardtherapie, bei der patientenindividuell ein oder mehrere der aufgeführten Wirkstoffe eingesetzt werden können.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
zu bewertendes Arzneimittel			
Belimumab	10 mg/kg Körpergewicht	400 mg <sup>1</sup>	30 Packungen <sup>2</sup>
			26 Packungen <sup>2</sup>
zweckmäßige Vergleichstherapie			
<u>Glukokortikoide</u> Bsp. Prednisolon	5 mg	100 Tabletten <sup>1</sup> (à 5 mg)	365 Tabletten
	100 mg [2 X 50 mg]	50 Tabletten <sup>1</sup> (à 50 mg)	730 Tabletten
<u>NSAIDs</u> Bsp. Indometacin	50 mg-150 mg [50 mg - 3 X 50 mg]	100 Tabletten <sup>1</sup> (à 50 mg)	365 - 1.095 Tabletten
Hydroxychloroquin	310 mg [2 X 155 mg]	100 Filmtabletten <sup>1</sup> (à 155 mg)	730 Tabletten
Chloroquin	≤ 2,5 mg/kg Körpergewicht	100 Tabletten <sup>1</sup> (à 155 mg)	365 - 438 Tabletten <sup>2</sup>
Azathioprin	kleiner 1 - 3 mg/kg Körpergewicht	100 Filmtabletten <sup>1</sup> (à 100 mg)	273,75 – 821,25 Tabletten <sup>2</sup>

<sup>1</sup>größte Packung bzw. Packung mit der höchsten Wirkstärke<sup>2</sup>75 kg KörpergewichtKosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
zu bewertendes Arzneimittel		
Belimumab	948,30 € / Packung	827,57 € (120,73 € <sup>1</sup> )
Belimumab ist zugelassen als Zusatztherapie. Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (optimierte Standardtherapie) sind als zusätzlich notwendige Arzneimittelkosten zu berücksichtigen.		
zweckmäßige Vergleichstherapie		
<u>Glukokortikoide</u> Bsp. Prednisolon	14,61 € <sup>2</sup> / 100 Tabletten (à 5 mg)	12,23 € (2,38 € <sup>1</sup> )
	30,62 € <sup>2</sup> / 50 Tabletten (à 50 mg)	26,98 € (3,64 € <sup>1</sup> )
<u>NSAIDs</u> Bsp. Indometacin	17,39 € <sup>2</sup> / 100 Tabletten	14,79 € (2,60 € <sup>1</sup> )

Hydroxychloroquin	28,49 € <sup>2</sup> / 100 Filmtabletten	26,44 € (2,05 € <sup>1</sup> )
Chloroquin	28,49 € <sup>2</sup> / 100 Tabletten	24,23 € (4,26 € <sup>1</sup> )
Azathioprin	65,97 € <sup>2</sup> / 100 Filmtabletten	59,53 € (6,44 € <sup>1</sup> )

Stand Lauer-Taxe 1. Juli 2012

<sup>1</sup>Rabatte nach § 130 SGB V, § 130a SGB V

<sup>2</sup>Festbetrag

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen			
	Bezeichnung	Häufigkeit	Anzahl pro Patient / Jahr	Kosten pro Einheit
zu bewertendes Arzneimittel				
Belimumab	keine <sup>1</sup>			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
keine				

<sup>1</sup>Laut Fachinformation kann vor der Infusion von Benlysta® eine Prämedikation bestehend aus einem Antihistaminikum mit oder ohne Antipyretikum verabreicht werden.

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Belimumab	24.827,10 € (1. Behandlungsjahr) (plus Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie)
	21.516,82 € (ab 2. Behandlungsjahr) (plus Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie)
zweckmäßige Vergleichstherapie	44,64 € - 1237,76 € <sup>1</sup>

<sup>1</sup>44,64 € = Prednisolon 5mg/d

1237,76 € = Prednisolon 100mg/d; Hydroxychloroquin 310mg/d; Azathioprin 3mg/kg/KG/d; Indometacin 150mg/d

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 2. August 2012 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. August 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken