

über die 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

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Verfahrensablauf	11
4. Beschluss.....	13
5. Anhang	21
5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	21
B. Bewertungsverfahren.....	27
1. Bewertungsgrundlagen	27
2. Bewertungsentscheidung	27
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	27
2.2 Nutzenbewertung.....	29
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	29
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	31
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31
2.2.4 Therapiekosten.....	32
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	34
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	35
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	37
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	38
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	38
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	39
5.1 Stellungnahme der Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG.....	39

5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)	78
5.3	Stellungnahme vom Berufsverband deutscher Rheumatologen (BDRh) e. V.....	87
5.4	Stellungnahme des Sana Rheumazentrums Rheinland Pfalz AG (Prof. Dr. med. Schwarting).....	93
5.5	Stellungnahme der Medac Pharma AG.....	102
5.6	Stellungnahme der Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf (Dr. med Iking- Konert)	108
5.7	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	115
5.8	Stellungnahme der UCB Pharma GmbH.....	122
5.9	Stellungnahme - Patient.....	127
5.10	Stellungnahme von Charité-Universitätsmedizin Berlin Univ. Prof. Dr. Hiepe	130
6.	Auswertung der mündlichen Anhörung	135
D.	Anlagen	136
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	136
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	160
3.	Datenextraktion und Bewertung der Studien BLISS-52, BLISS-76, LBSL02	165

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Zum Wirkstoff Belimumab wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Abs. 1 und 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 27. Januar 2012 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2012 auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Belimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das

Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Belimumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1. Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet für Belimumab (Benlysta®) laut Fachinformation

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

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

optimierte Standardtherapie

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO des G-BA:

1. Für das Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit systemischen Lupus erythematoses (SLE)“, welches das Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen“ umfasst, sind folgende Wirkstoffe zugelassen: Chloroquin/Hydroxychloroquin, Glukokortikoide, Azathioprin.

Zur Symptomatischen Behandlung von Schmerz und Entzündung, die im Rahmen des SLE auftreten, sind NSAIDs angezeigt.

Darüber hinaus ist für das Anwendungsgebiet „schwere progrediente Formen der Lupus Nephritis“ der Wirkstoff Cyclophosphamid zugelassen.

2. Bezogen auf das Anwendungsgebiet kommen nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
3. Für keines der unter 1. aufgelisteten Wirkstoffe liegen, bezogen auf das maßgebliche Anwendungsgebiet, Bewertungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zum patientenrelevanten Nutzen vor.
4. Hinsichtlich der Evidenzlage wird eine *optimierte Standardtherapie* als derzeitiger Therapiestandard, bezogen auf das Anwendungsgebiet, festgestellt. Unter *optimierter Standardtherapie* ist der Anwendung der in Deutschland zur Behandlung des SLE zugelassenen Wirkstoffe unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus zu verstehen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Therapie verfolgt.
5. Das Kriterium der wirtschaftlicheren Therapie kommt nicht zum Tragen.

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.2 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das IQWiG ist in seiner Nutzenbewertung (vgl. IQWiG Nutzenbewertung A12-05 vom 26. April 2012) des Wirkstoffes Belimumab zu dem Ergebnis gekommen, dass kein Beleg für einen Zusatznutzen vorliegt, da sich nach Auffassung des IQWiG der pharmazeutische Unternehmer im Dossier nicht auf die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie beziehe.

Das IQWiG ist der Auffassung, dass die in den Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76 in der Kontrollgruppe verwendete Standardtherapie entgegen der Festlegung für die

zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA nicht optimiert eingesetzt wurde, da die Anpassung der Gabe von Glukokortikoiden, Immunmodulatoren, Antimalariamitteln und NSAIDs im Therapieverlauf beschränkt wurde. Des Weiteren sieht das IQWiG die vom pharmazeutischen Unternehmer explizit ausgeschlossene Studie LBSL02 für die Bewertung des Zusatznutzens als relevante Studie an, da die Anwendung der Standardtherapie im Studienverlauf nach tatsächlichem Bedarf angepasst werden durfte.

Somit wurde aus Sicht des IQWiG keine für die Nutzenbewertung relevante Studie vorgelegt. Infolge dessen erkennt das IQWiG auch keinen Beleg für einen Zusatznutzen.

Abweichend hiervon ist der G-BA der Auffassung, dass die durch das Studiendesign beschriebene Restriktion der Anpassung der Standardtherapie, insbesondere der Cortisontherapie, nicht den Mangel einer erfolgten Optimierung auf patientenindividueller Ebene bedeutet.

Der G-BA sieht die optimierte Standardtherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie als die Anwendung der in Deutschland zur Behandlung des SLE zugelassenen Wirkstoffe unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus an, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Therapie verfolgt. Die in den Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76 in der Kontrollgruppe verwendete Standardtherapie bildet diese Vorgabe nach Auffassung des G-BA hinreichend ab.

In der Initialphase der Zulassungsstudien liegt nach Auffassung des G-BA die Möglichkeit zur Optimierung bezüglich des Einsatzes der Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen Chloroquin/Hydroxychloroquin, NSAIDs; Glukokortikoide, Azathioprin vor. Die Restriktion der Anpassung der Standardtherapie durch das Studiendesign in der zweiten Hälfte der Behandlungsdauer der Studien steht einer optimierten Standardtherapie nicht entgegen. In der Erhaltungsphase der Therapie des SLE wird der maximale Einsatz der für die Begleitmedikation zur Verfügung stehenden Wirkstoffe, insbesondere auch bezüglich der Dosierungen, z.B. für Glukokortikoide, nicht im Sinne einer optimierten Standardtherapie gesehen.

Der G-BA stellt keine Abweichung von wesentlichen Anforderungen, die sich aus den Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben und für eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens erforderlich sind, fest. Der G-BA bewertet aufgrund dieser Einschätzung die im Dossier eingereichten Studien BLISS-52 und BLISS-76 als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens.

Der G-BA folgt dem IQWiG in der Auffassung, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer explizit ausgeschlossene Phase II Studie LBSL02 für die Bewertung des Zusatznutzens relevant ist und berücksichtigt die Studie als unterstützende Evidenz zu den beiden Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76 in der Bewertung des Zusatznutzens.

Der Nachweis eines Zusatznutzens ist in der Patientenpopulation „erwachsene 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 und bei deren Standardtherapie es sich um in Deutschland für die Indikation zugelassene Wirkstoffe handelt“, zu führen.

Der G-BA hat eine Auswertung der mit dem Dossier vorgelegten Studien BLISS-52 und BLISS-76 und den im Stellungnahmeverfahren vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Unterlagen zur Phase-II-Studie LBSL02 durchgeführt. Auf der Grundlage der dabei festgestellten Ergebnisse sowie unter Berücksichtigung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen bewertet der G-BA den Zusatznutzen des Wirkstoffs Belimumab wie folgt:

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen des Wirkstoffs Belimumab wie folgt bewertet:

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Hinweis“ eingeordnet. Es liegen zwei RCTs (BLISS-52 und BLISS-76) vor. Die Betrachtung der Studienergebnisse erfolgt in einer metaanalytischen Zusammenfassung.

Die Unsicherheit in den Ergebnissen wird insbesondere bezüglich der Betrachtung der Nachhaltigkeit des primären Endpunktes SLE-Responder-Index (SRI) (in Woche 52) gesehen. In der Studie BLISS-76 war der „SRI in Woche 76“ als sekundärer Endpunkt prädefiniert. Für den Endpunkt „SRI in Woche 76“ liegt kein signifikantes Ergebnis vor. Die Nachhaltigkeit des Effektes bezüglich des SRI ist daher nicht abschließend bewertbar.

Zudem bestehen in den Studien BLISS-52 und BLISS-76 hinsichtlich der Effektstärken der einzelnen Endpunkte deutliche Unterschiede. In der Studie BLISS-76 liegen insgesamt im Vergleich zu BLISS-52 geringere Effektstärken vor. Die Gründe für diese Unterschiede sind aus Sicht des G-BA nicht hinreichend erklärt. Analysen wie Interaktionstests zu möglichen Ursachen der heterogenen Ergebnisse (z.B. unterschiedliche Krankheitsschwere) liegen für die Patientenpopulation „erwachsene Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positiven SLE, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen und bei deren Standardtherapie es sich um in Deutschland für die Indikation zugelassene Wirkstoffe handelt“ nicht vor.

Der G-BA kommt daher trotz des Vorliegens von zwei Studien zur Einschätzung, dass die Ergebnissicherheit der vorliegenden Studien nicht ausreicht, um die Stufe „Beleg“ zu erreichen.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Belimumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine Abschwächung schwerwiegender Symptome respektive eine Linderung der Erkrankung vorliegt.

In den Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76 sowie in der Phase II Studie LBSL02 wurde als primärer Endpunkt der SLE-Responder-Index (SRI) gewählt. Hierbei handelt es sich um einen Kombinationsendpunkt aus den drei Messinstrumenten SELENA-SLEDAI-Score, BILAG-Index und PGA. Eine Response auf den primären Endpunkt lag vor, wenn folgende Kriterien erfüllt wurden:

- SELENA-SLEDAI-Score (Bestimmung der Krankheitsaktivität): Abfall im SELENA-SLEDAI-Score um mindestens 4 Punkte
- BILAG-Index: keine neue BILAG-A-Organbeteiligung und nicht mehr als ein BILAG-B-Score
- PGA (Physician-Global-Assessment): weniger als 0,3 Punkte Zunahme im PGA versus Baseline

Der G-BA bewertet diesen Kombinationsendpunkt als patientenrelevant.

Die Größe des Effektes für Belimumab (10mg/kg KG) in der Meta-Analyse der Studien BLISS-52 und BLISS-76 beträgt (OR=2,365 KI [1,559-3,589] ARR= 17,2%). Die beiden Studien erreichten auch einzeln eine Signifikanz für Belimumab im primären Endpunkt. Die Daten in BLISS-76 (OR=2,07 [KI 1,05-4,09]; ARR=13,3 %) zeigten jedoch einen geringeren Effekt als in BLISS-52 (OR=2,56 [KI 1,52-4,09]; ARR=19,5 %). Die Ergebnisse in der LBSL02 Studie für die Patientengruppe „erwachsene 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“, waren bezüglich des primären Endpunktes nicht signifikant.

Die Effekte der Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI-Score, BILAG-Index; PGA) des SRI wurden als sekundäre Endpunkte in den Studien erfasst und werden als zusätzliche Information zum primären Endpunkt angesehen. Die metaanalytische Auswertung zeigt jeweils signifikante Unterschiede in den Einzelkomponenten. Es ist anzumerken, dass für die Endpunkte BILAG-Index und PGA in der Studie BLISS-76 keine Signifikanz für die vom G-BA betrachtete Patientengruppe vorliegt.

Die Vermeidung von Schüben in der Behandlung des SLE bewertet der G-BA als patientenrelevant. Wie vom pharmazeutischen Unternehmer im Modul 3 selbst konstatiert, gibt es bisher jedoch keine allgemein akzeptierte Definition. Der pharmazeutische Unternehmer wählt zur Darstellung der Schübe den SFI (SELENA-SLEDAI Flare Index) und BILAG.

Bei dem Endpunkt „Schübe (SLE Flare Index,SFI)“ ist die Operationalisierung des Endpunktes und die Kategorisierung der Schweregrade nicht ausreichend vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargelegt. Zur Sicherstellung der Patientenrelevanz wird vom G-BA deshalb nur die Vermeidung schwerer Schübe nach dem SFI berücksichtigt. Für die Endpunkte „Zeit bis zum ersten schweren Schub“ und „Anzahl schwere Schübe pro Patientenjahr“ liegt für Belimumab ein positiver signifikanter Effekt vor.

Des Weiteren wurden Schübe mit dem BILAG-Instrument erfasst. Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Schub (1A/2B)“ besteht für Belimumab kein signifikanter Unterschied. Für den Endpunkt „Anzahl Schübe pro Patientenjahr“ liegt für Belimumab ein positiver signifikanter Effekt vor.

Krankheitsbedingte Fatigue wird als relevantes Symptom des SLE gesehen. Es wurde in den Studien mittels des FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)-Fatigue Fragebogens erfasst. Die Validierung des Erhebungsinstrumentes wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht im Dossier dargestellt. Dem pharmazeutischen Unternehmer obliegt die Darlegungs- und Beweislast für den Nachweis eines Zusatznutzens. Der G-BA stellt fest, dass für das Symptom Fatigue keine verwertbaren Daten vorliegen.

Die Reduktion der Dosierung der Glukokortikoide in der Therapie des SLE ist ein anerkanntes Therapieziel. Der Einsatz von Glukokortikoide, insbesondere in hohen Dosierungen über längere Zeiträume kann zu häufigem Auftreten von Nebenwirkungen führen. Nach Auffassung des G-BA wird Reduktion der Dosierung der Glukokortikoide als ein relevantes Surrogat für die Vermeidung Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen angesehen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten Endpunkte „Reduktion um $\geq 25\%$ auf $\leq 7,5$ mg Prednisolon-Dosisäquivalent/Tag“, „Reduktion auf $\leq 7,5$ mg Prednisolon-Dosisäquivalent//Tag zu Woche 52“, „Erhöhung auf $> 7,5$ mg Prednisolon-Dosisäquivalent/Tag zu Woche 52“ zeigen in der metaanalytischen Zusammenfassung der BLISS-Studien keine signifikanten Unterschiede.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde vom pharmazeutischen Unternehmer mit den etablierten und validierten Instrumenten SF-36 Health Survey PCS (Körperliche Gesundheit) und MCS Sore (Psychische Gesundheit) und mit EQ-5D erfasst. Diese Endpunkte zeigten keine Signifikanz in den Ergebnissen.

In den Zulassungsstudien lagen zwischen der Kontrollgruppe und Belimumab hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen keine signifikanten Unterschiede vor. Im März 2012 wurde jedoch eine Warnung durch einen Rote-Hand-Brief herausgegeben, in dem informiert wurde, dass die Anwendung von Belimumab[®] zu schweren oder lebensbedrohlichen Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen führen kann. Entsprechende Änderungen in der Fachinformation zu Belimumab[®] wurden vorgenommen.

In der Gesamtschau aller Endpunkte wird vom G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als „beträchtlich“ quantifiziert. Ausschlaggebend hierfür sind die Ergebnisse zum primären Endpunkt SRI sowie die Vermeidung von Schüben. Dies stellt eine mehr als nur moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die Angabe zur Anzahl der Patienten basiert auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Belimumab.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer Taxe (Stand: 01. Juli 2012.)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine optimierte Standardtherapie festgelegt. Diese umfasst unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus folgende Wirkstoffe:

Chloroquin/Hydroxychloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin, ggf. Cyclophosphamid

Belimumab ist gemäß Fachinformation nicht für Patienten mit schwerer aktiver Lupusnephritis zugelassen. Aus diesem Grund wird bei der Darstellung der Therapiekosten Cyclophosphamid, das nur über eine Zulassung bei Patienten mit schwerer progre-

dienter Form einer Lupusnephritis verfügt, nicht weiter berücksichtigt, da es aufgrund der Zulassung von Belimumab nicht als regelhafter Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen wird.

Zur Ermittlung der Kosten für NSAIDs wurde exemplarisch auf den Wirkstoff Indometacin abgestellt. In den Fachinformationen zu verschiedenen Wirkstoffen aus dem Bereich der NSAIDs wie z.B. Diclofenac oder Ibuprofen sind Hinweise enthalten, dass diese Arzneimittel bei SLE-Patienten nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewandt werden sollen. Bei Indometacin-haltigen Präparaten liegen diese Hinweise nicht vor.

Zur Ermittlung der Kosten für Glukokortikoide wurde exemplarisch auf den Wirkstoff Prednisolon als Festbetrags-geregeltes Arzneimittel abgestellt.

Behandlungsdauer:

Bei der Behandlungsdauer wird für das zu bewertende Arzneimittel gemäß Fachinformation zwischen dem ersten Jahr des Therapiebeginns und den Folgejahren einer Dauertherapie unterschieden.

Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauches wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten, bzw. Kapseln oder Infusionen ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet.

Kosten:

Bei der Berechnung der Kosten für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die jeweiligen Festbeträge zugrunde gelegt.

Der Wirkstoff Belimumab besitzt eine Zulassung 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. Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (optimierte Standardtherapie) sind als zusätzlich notwendige Arzneimittelkosten zu berücksichtigen. Bei der Berechnung der Kosten wurde auf die Packung abgestellt.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der

Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.

Jahrestherapiekosten:

Der G-BA sieht die optimierte Standardtherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie als die Anwendung der in Deutschland zur Behandlung des SLE zugelassenen Wirkstoffe unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus an, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Therapie verfolgt.

Bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Kosten unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen für die Wirkstoffe Chloroquin/Hydroxychloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin abgebildet. Aufgrund der patientenindividuellen Variabilität der optimierten Standardtherapie besteht in der klinischen Anwendung eine Vielzahl an Kombinationsmöglichkeiten (mitunter) mehrerer Wirkstoffe sowie unterschiedlicher Dosierungen. Diese Patientenindividualität der Therapie wird in Form einer Spannenangabe für die Kosten dargestellt. Diese Spanne umfasst den Einsatz eines einzelnen Wirkstoffes in der minimalen Dosierung bis zum Einsatz einer Kombinationstherapie der vier Wirkstoffe Hydroxychloroquin, Indometacin, Prednisolon, Azathioprin in den maximalen Dosierungen.

3. Verfahrensablauf

Die Firma GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG hat mit Datum vom 25. Februar 2011, eingegangen am 28. Februar 2011, eine Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingereicht. Das Beratungsgespräch dazu fand am 18. April 2011 statt. Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seiner Sitzung am 12. April 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Der Wirkstoff Belimumab wurde am 27. Juli 2011 erstmalig in Verkehr gebracht. Der pharmazeutische Unternehmer GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG hat am 26. Juli 2011 ein Dossier eingereicht. Dieses wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Absatz 1 AM-NutzenV auf Inhalt und Vollständigkeit geprüft. Für diese Prüfung hat der G-BA mit Beschluss vom 17. Februar 2011 das IQWiG mit einer Mitberatung beauftragt. Die Beratung zu Inhalt und Vollständigkeit des am 26. Juli 2011 eingereichten Dossiers fand am 19. Oktober 2011 statt.

Ein abschließendes Dossier wurde fristgerecht am 31. Januar 2012 beim G-BA eingereicht. Der G-BA hat mit Beschluss vom 1. August 2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 1 bis 3 AM-NutzenV und 5. Kap. § 18 VerfO beauftragt, soweit der G-BA nicht etwas anderes beschließt. Mit Schreiben vom 1. Februar 2012 wurde dem IQWiG das Dossier zu Belimumab zur Erstellung einer Nutzenbewertung übermittelt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. April 2012 übermittelt und am 2. Mai 2012 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet mit Frist zur Abgabe von Stellungnahmen bis zum 23. Mai 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Juni 2012 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in den Sitzungen der AG § 35a am 19. Juni, 3. und 17. Juli 2012 und in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Juli 2012 abschließend beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. August 2012 die Änderung der AM-RL beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	16. März 2011 4. April 2011	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und die weiteren Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	12. April 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Juni 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Juni 2012 3. Juli 2012 17. Juli 2012	Beratung über das Dossier, die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juli 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	2. August 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. August 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

4. Beschluss

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 21. Juni 2012 (BAnz AT 10.08.2012 B5) wie folgt zu ändern:

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 AT 19.09.2012 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Benlysta® ist indiziert als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematoses (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.

Studienergebnisse¹ (Meta-Analyse der Studien BLISS-52 und BLISS-76)² 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)] ³ Belimumab 10mg/kg/KG + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	p-Wert
SRI (SLE responder index in Woche 52) ⁴	OR 2,365 [1,559; 3,589] 52,6% vs. 35,0 % ARR = 17,2 %	p = 0,0001
<i>SRI Einzelkomponenten</i>		
SELENA-SLEDAI	OR 2,329 [1,533; 3,538]	p = 0,0001

	Effektmaß [95%-KI] / Ergebnisanteil [absolute Risikoreduktion (ARR)]³ Belimumab 10mg/kg/KG + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	p-Wert
<i>(Abnahme ≥ 4)</i>	53,4% vs. 36,9 % 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 %	<i>p = 0,0029</i>
<i>PGA (keine Zunahme > 0,3)</i>	OR 1,906 [1,253; 2,899] 74,6% vs. 61,1 % ARR = 13,5 %	<i>p = 0,0026</i>
Schübe (SLE Flare Index, SFI)		
SFI: Zeit bis zum ersten schweren Schub	HR: 0,592 [0,395; 0,889]	p = 0,0114
SFI: Anzahl schwere Schübe pro Patientenjahr	Inzidenz Ratio 0,540 [0,367; 0,796]	p = 0,0018
Schübe (BILAG)		
BILAG: Zeit bis zum ersten Schub (1A/2B)	HR: 0,600 [0,293; 1,228]	p = 0,1621
BILAG: Schübe pro Patientenjahr	Inzidenz Ratio 0,556 [0,361; 0,855]	p = 0,0075
Fatigue		
Keine verwertbaren Daten verfügbar.		
Prednisolon Dosisveränderungen⁵ (die Angabe 7,5mg/Tag bezieht sich auf Prednisolon-Dosisäquivalent)		
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
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36: Körperliche Gesundheit (PCS) (Woche 52)	Hedges' g: 0,167 [-0,022; 0,356]	p=0,0840

	Effektmaß [95%-KI] / Ergebnisanteil [absolute Risikoreduktion (ARR)]³ Belimumab 10mg/kg/KG + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	p-Wert
SF-36: Psychische Gesundheit (MCS) (Woche 52)	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
Nebenwirkungen		
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

¹Daten aus dem Dossier zu Benlysta[®], Modul 4

²Anzahl der Patienten in der Analyse

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

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

³Eigene Berechnung, Angabe der ARR nur bei signifikanten Unterschieden

⁴Zusammengesetzter Endpunkt (primärer Endpunkt):

1. SELENA SLEDAI score (Reduktion um ≥ 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 dem Baseline-Wert in Woche 52

⁵In 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 ¹	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 ¹				
<u>Glukokortikoide</u> Bsp. Prednisolon	kontinuierlich (täglich)	kontinuierlich	365	365
<u>NSAIDs</u> Bsp. Indometacin	kontinuierlich (täglich)	kontinuierlich	365	365
Hydroxychloroquin	kontinuierlich (täglich)	kontinuierlich	365	365
Chloroquin	kontinuierlich (täglich)	kontinuierlich	365	365
Azathioprin	kontinuierlich (täglich)	kontinuierlich	365	365

¹Die 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 ¹	30 Packungen ²
			26 Packungen ²
zweckmäßige Vergleichstherapie			
<u>Glukokortikoide</u>	5 mg	100 Tabletten ¹ (à 5 mg)	365 Tabletten
Bsp. Prednisolon	100 mg [2 X 50 mg]	50 Tabletten ¹ (à 50 mg)	730 Tabletten
<u>NSAIDs</u>	50 mg-150 mg	100 Tabletten ¹ (à 50 mg)	365 - 1.095 Tabletten
Bsp. Indometacin	[50 mg - 3 X 50 mg]		
Hydroxychloroquin	310 mg [2 X 155 mg]	100 Filmtabletten ¹ (à 155 mg)	730 Tabletten
Chloroquin	≤ 2,5 mg/kg Körpergewicht	100 Tabletten ¹ (à 155 mg)	365 - 438 Tabletten ²
Azathioprin	□ 1 - 3 mg/kg Körpergewicht	100 Filmtabletten ¹ (à 100 mg)	273,75 – 821,25 Tabletten ²

¹größte Packung bzw. Packung mit der höchsten Wirkstärke

²75 kg Körpergewicht

Kosten:

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 € ¹)
Belimumab ist zugelassen als Zusatztherapie. Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (optimierte Standardtherapie) sind als zusätzlich notwendige Arzneimittelkosten zu berücksichtigen.		
zweckmäßige Vergleichstherapie		
<u>Glukokortikoide</u>	14,61 € ² / 100 Tabletten (à 5 mg)	12,23 € (2,38 € ¹)
Bsp. Prednisolon	30,62 € ² / 50 Tabletten (à 50 mg)	26,98 € (3,64 € ¹)
<u>NSAIDs</u>	17,39 € ² / 100 Tabletten	14,79 € (2,60 € ¹)
Bsp. Indometacin		

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

¹Rabatte nach § 130 SGB V, § 130a SGB V

²Festbetrag

Stand Lauer-Taxe 1. Juli 2012

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 ¹			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
keine				

¹Laut 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 € ¹

¹44,64 € = 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 veröffentlicht.

Berlin, den 2. August 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Anhang

5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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 21. Juni 2012 (BAnz AT 10.08.2012 B5), wie folgt zu ändern:

I.

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

Belimumab

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.

Studienergebnisse¹ (Meta-Analyse der Studien BLISS-52 und BLISS-76)² 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)] ³ Belimumab 10mg/kg/KG + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	p-Wert
SRI (SLE responder index in Woche 52) ⁴	OR 2,365 [1,559; 3,589] 52,6 % vs. 35,0 % ARR = 17,2 %	p = 0,0001
SRI Einzelkomponenten		
SELENA-SLEDAI (Abnahme ≥ 4)	OR 2,329 [1,533; 3,538] 53,4 % vs. 36,9 % ARR = 16,5 %	p = 0,0001
BILAG (keine neuen 1A/2B)	OR 1,943 [1,255; 3,010] 77,6 % vs. 65,0 % ARR = 12,6 %	p = 0,0029
PGA (keine Zunahme > 0,3)	OR 1,906 [1,253; 2,899] 74,6 % vs. 61,1 % ARR = 13,5 %	p = 0,0026

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



	Effektmaß [95%-KI]/ Ergebnisanteil [absolute Risikoreduktion (ARR)] ³ Belimumab 10mg/kg/KG + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	p-Wert
Schübe (SLE Flare Index, SFI)		
SFI: Zeit bis zum ersten schweren Schub	HR: 0,592 [0,395; 0,889]	p = 0,0114
SFI: Anzahl schwere Schübe pro Patientenjahr	Inzidenz Ratio 0,540 [0,367; 0,796]	p = 0,0018
Schübe (BILAG)		
BILAG: Zeit bis zum ersten Schub (1A/2B)	HR: 0,600 [0,293; 1,228]	p = 0,1621
BILAG: Schübe pro Patientenjahr	Inzidenz Ratio 0,556 [0,361; 0,855]	p = 0,0075
Fatigue	Keine verwertbaren Daten verfügbar.	
Prednisolon Dosisveränderungen ⁵ (die Angabe 7,5 mg/Tag bezieht sich auf Prednisolon-Dosisäquivalent)		
Reduktion um ≥ 25 % auf ≤ 7,5 mg/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
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36: Körperliche Gesundheit (PCS) (Woche 52)	Hedges' g: 0,167 [-0,022; 0,356]	p = 0,0840
SF-36: Psychische Gesundheit (MCS) (Woche 52)	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
Nebenwirkungen		
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

¹ Daten aus dem Dossier zu Benlysta[®], Modul 4

² Anzahl der Patienten in der Analyse
BLISS 52 (HGS 1006-C1057): Verum: 126/Belimumab: 144
BLISS 76 (HGS 1006-C1056): Verum: 77/Belimumab: 88

³ Eigene Berechnung, Angabe der ARR nur bei signifikanten Unterschieden

⁴ Zusammengesetzter Endpunkt (primärer Endpunkt):

1. SELENA SLEDAI score (Reduktion um ≥ 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 dem Baseline-Wert in Woche 52

⁵ 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

Letzter Zugriff: 24.07.2012

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ¹	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 Vergleichstherapie¹

Glukokortikoide Bsp. Prednisolon	kontinuierlich (täglich)	kontinuierlich	365	365
NSAIDs Bsp. Indometacin	kontinuierlich (täglich)	kontinuierlich	365	365
Hydroxychloroquin	kontinuierlich (täglich)	kontinuierlich	365	365
Chloroquin	kontinuierlich (täglich)	kontinuierlich	365	365
Azathioprin	kontinuierlich (täglich)	kontinuierlich	365	365

¹ 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 ¹	30 Packungen ²
			26 Packungen ²

zweckmäßige Vergleichstherapie

Glukokortikoide Bsp. Prednisolon	5 mg	100 Tabletten ¹ (à 5 mg)	365 Tabletten
	100 mg [2 x 50 mg]	50 Tabletten ¹ (à 50 mg)	730 Tabletten
NSAIDs Bsp. Indometacin	50 mg – 150 mg [50 mg – 3 x 50 mg]	100 Tabletten ¹ (à 50 mg)	365 – 1 095 Tabletten
Hydroxychloroquin	310 mg [2 x 155 mg]	100 Filmtabletten ¹ (à 155 mg)	730 Tabletten
Chloroquin	≤ 2,5 mg/kg Körpergewicht	100 Tabletten ¹ (à 155 mg)	365 – 438 Tabletten ²
Azathioprin	< 1 – 3 mg/kg Körpergewicht	100 Filmtabletten ¹ (à 100 mg)	273,75 – 821,25 Tabletten ²

¹ größte Packung bzw. Packung mit der höchsten Wirkstärke

² 75 kg Körpergewicht



Kosten:

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 € ¹)

Belimumab ist zugelassen als Zusatztherapie. Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (optimierte Standardtherapie) sind als zusätzlich notwendige Arzneimittelkosten zu berücksichtigen.

zweckmäßige Vergleichstherapie

Glukokortikoide Bsp. Prednisolon	14,61 € ² /100 Tabletten (à 5 mg)	12,23 € (2,38 € ¹)
	30,62 € ² /50 Tabletten (à 50 mg)	26,98 € (3,64 € ¹)
NSAIDs Bsp. Indometacin	17,39 € ² /100 Tabletten	14,79 € (2,60 € ¹)
Hydroxychloroquin	28,49 € ² /100 Filmtabletten	26,44 € (2,05 € ¹)
Chloroquin	28,49 € ² /100 Tabletten	24,23 € (4,26 € ¹)
Azathioprin	65,97 € ² /100 Filmtabletten	59,53 € (6,44 € ¹)

¹ Rabatte nach § 130 SGB V, § 130a SGB V

² Festbetrag

Stand Lauer-Taxe 1. Juli 2012

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 ¹			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
keine				

¹ 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 € – 1 237,76 € ¹

¹ 44,64 € = Prednisolon 5mg/d

1 237,76 € = 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 veröffentlicht.

Berlin, den 2. August 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. Januar 2012 das abschließende Dossier zum Wirkstoff Belimumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Mai 2012 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassene Anwendungsgebiete von Belimumab (Benlysta®) gemäß Fachinformation:

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.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

optimierte Standardtherapie

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

1. Für das Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit systemischen Lupus erythematoses (SLE)“, welches das Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen“ umfasst, sind folgende Wirkstoffe zugelassen: Chloroquin/Hydroxychloroquin, Glukokortikoide, Azathioprin.

Zur Symptomatischen Behandlung von Schmerz und Entzündung, die im Rahmen des SLE auftreten, sind NSAIDs angezeigt.

Darüber hinaus ist für das Anwendungsgebiet „schwere progrediente Formen der Lupus Nephritis“ der Wirkstoff Cyclophosphamid zugelassen.

2. Bezogen auf das Anwendungsgebiet kommen nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
3. Für keines der unter 1. aufgelisteten Wirkstoffe liegen, bezogen auf das maßgebliche Anwendungsgebiet, Bewertungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zum patientenrelevanten Nutzen vor.
4. Hinsichtlich der Evidenzlage wird eine optimierte Standardtherapie als derzeitiger Therapiestandard, bezogen auf das Anwendungsgebiet, festgestellt. Unter optimierter Standardtherapie ist der Anwendung der in Deutschland zur Behandlung des SLE zugelassenen Wirkstoffe unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus zu verstehen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Therapie verfolgt.
5. Das Kriterium der wirtschaftlicheren Therapie kommt nicht zum Tragen.

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 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:

Für Belimumab liegt im Anwendungsgebiet

„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“

ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Hinweis“ eingeordnet. Es liegen zwei RCTs (BLISS-52 und BLISS-76) vor. Die Betrachtung der Studienergebnisse erfolgt in einer metaanalytischen Zusammenfassung.

Die Unsicherheit in den Ergebnissen wird insbesondere bezüglich der Betrachtung der Nachhaltigkeit des primären Endpunktes SLE-Responder-Index (SRI) (in Woche 52) gesehen. In der Studie BLISS-76 war der „SRI in Woche 76“ als sekundärer Endpunkt prädefiniert. Für den Endpunkt „SRI in Woche 76“ liegt kein signifikantes Ergebnis vor. Die Nachhaltigkeit des Effektes bezüglich des SRI ist daher nicht abschließend bewertbar.

Zudem bestehen in den Studien BLISS-52 und BLISS-76 hinsichtlich der Effektstärken der einzelnen Endpunkte deutliche Unterschiede. In der Studie BLISS-76 liegen insgesamt im Vergleich zu BLISS-52 geringere Effektstärken vor. Die Gründe für diese Unterschiede sind aus Sicht des G-BA nicht hinreichend erklärt. Analysen wie Interaktionstests zu möglichen Ursachen der heterogenen Ergebnisse (z.B. unterschiedliche Krankheitsschwere) liegen für die Patientenpopulation „erwachsene Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positiven SLE, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen und bei deren Standardtherapie es sich um in Deutschland für die Indikation zugelassene Wirkstoffe handelt“ nicht vor.

Der G-BA kommt daher trotz des Vorliegens von zwei Studien zur Einschätzung, dass die Ergebnissicherheit der vorliegenden Studien nicht ausreicht, um die Stufe „Beleg“ zu erreichen.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Belimumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine Abschwächung schwerwiegender Symptome respektive eine Linderung der Erkrankung vorliegt.

In den Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76 sowie in der Phase II Studie LBSL02 wurde als primärer Endpunkt der SLE-Responder-Index (SRI) gewählt. Hierbei handelt es sich um einen Kombinationsendpunkt aus den drei Messinstrumenten SELENA-SLEDAI-Score, BILAG-Index und PGA. Eine Response auf den primären Endpunkt lag vor, wenn folgende Kriterien erfüllt wurden:

- SELENA-SLEDAI-Score (Bestimmung der Krankheitsaktivität): Abfall im SELENA-SLEDAI-Score um mindestens 4 Punkte
- BILAG-Index: keine neue BILAG-A-Organbeteiligung und nicht mehr als ein BILAG-B-Score
- PGA (Physician-Global-Assessment): weniger als 0,3 Punkte Zunahme im PGA versus Baseline

Der G-BA bewertet diesen Kombinationsendpunkt als patientenrelevant.

Die Größe des Effektes für Belimumab (10mg/kg KG) in der Meta-Analyse der Studien BLISS-52 und BLISS-76 beträgt (OR=2,365 KI [1,559-3,589] ARR= 17,6%). Die beiden Studien erreichten auch einzeln eine Signifikanz für Belimumab im primären Endpunkt. Die Daten in BLISS-76 (OR=2,07 [KI 1,05-4,09]; ARR=13,3 %) zeigten jedoch einen geringeren Effekt als in BLISS-52 (OR=2,56 [KI 1,52-4,09]; ARR=19,5 %). Die Ergebnisse in der LBSL02 Studie für die Patientengruppe „erwachsene Patienten mit aktivem, Autoantikörperpositiven systemischen Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen“, waren bezüglich des primären Endpunktes nicht signifikant.

Die Effekte der Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI-Score, BILAG-Index; PGA) des SRI wurden als sekundäre Endpunkte in den Studien erfasst und werden als zusätzliche Information zum primären Endpunkt angesehen. Die metaanalytische Auswertung zeigt jeweils signifikante Unterschiede in den Einzelkomponenten. Es ist anzumerken, dass für die Endpunkte BILAG-Index und PGA in der Studie BLISS-76 keine Signifikanz für die vom G-BA betrachtete Patientengruppe vorliegt.

Die Vermeidung von Schüben in der Behandlung des SLE bewertet der G-BA als patientenrelevant. Wie vom pharmazeutischen Unternehmer im Modul 3 selbst konstatiert, gibt es bisher jedoch keine allgemein akzeptierte Definition. Der pharmazeutische Unternehmer wählt zur Darstellung der Schübe den SFI (SELENA-SLEDAI Flare Index) und BILAG.

Bei dem Endpunkt „Schübe (SLE Flare Index,SFI)“ ist die Operationalisierung des Endpunktes und die Kategorisierung der Schweregrade nicht ausreichend vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargelegt. Zur Sicherstellung der Patientenrelevanz wird vom G-BA deshalb nur die Vermeidung schwerer Schübe nach dem SFI berücksichtigt. Für die Endpunkte „Zeit bis zum ersten schweren Schub“ und „Anzahl schwere Schübe pro Patientenjahr“ liegt für Belimumab ein positiver signifikanter Effekt vor.

Des Weiteren wurden Schübe mit dem BILAG-Instrument erfasst. Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Schub (1A/2B)“ besteht für Belimumab kein signifikanter Unterschied. Für den Endpunkt „Anzahl Schübe pro Patientenjahr“ liegt für Belimumab ein positiver signifikanter Effekt vor.

Krankheitsbedingte Fatigue wird als relevantes Symptom des SLE gesehen. Es wurde in den Studien mittels des FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)-Fatigue Fragebogens erfasst. Die Validierung des Erhebungsinstrumentes wurde vom pharmazeuti-

schen Unternehmer nicht im Dossier dargestellt. Dem pharmazeutischen Unternehmer obliegt die Darlegungs- und Beweislast für den Nachweis eines Zusatznutzens. Der G-BA stellt fest, dass für das Symptom Fatigue keine verwertbaren Daten vorliegen.

Die Reduktion der Dosierung der Glukokortikoide in der Therapie des SLE ist ein anerkanntes Therapieziel. Der Einsatz von Glukokortikoide, insbesondere in hohen Dosierungen über längere Zeiträume kann zu häufigem Auftreten von Nebenwirkungen führen. Nach Auffassung des G-BA wird Reduktion der Dosierung der Glukokortikoide als ein relevantes Surrogat für die Vermeidung Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen angesehen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten Endpunkte „Reduktion um $\geq 25\%$ auf $\leq 7,5$ mg Prednisolon-Dosisäquivalent/Tag“, „Reduktion auf $\leq 7,5$ mg Prednisolon-Dosisäquivalent//Tag zu Woche 52“, „Erhöhung auf $> 7,5$ mg Prednisolon-Dosisäquivalent/Tag zu Woche 52“ zeigen in der metaanalytischen Zusammenfassung der BLISS-Studien keine signifikanten Unterschiede.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde vom pharmazeutischen Unternehmer mit den etablierten und validierten Instrumenten SF-36 Health Survey PCS (Körperliche Gesundheit) und MCS Sore (Psychische Gesundheit) und mit EQ-5D erfasst. Diese Endpunkte zeigten keine Signifikanz in den Ergebnissen.

In den Zulassungsstudien lagen zwischen der Kontrollgruppe und Belimumab hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen keine signifikanten Unterschiede vor. Im März 2012 wurde jedoch eine Warnung durch einen Rote-Hand-Brief herausgegeben, in dem informiert wurde, dass die Anwendung von Benlysta® zu schweren oder lebensbedrohlichen Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen führen kann. Entsprechende Änderungen in der Fachinformation zu Belnysta® wurden vorgenommen.

In der Gesamtschau aller Endpunkte wird vom G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als „beträchtlich“ quantifiziert. Ausschlaggebend hierfür sind die Ergebnisse zum primären Endpunkt SRI sowie die Vermeidung von Schüben. Dies stellt eine mehr als nur moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 7.000 Patienten/innen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die Angabe zur Anzahl der Patienten basiert auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Belimumab.

2.2.3 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

(letzter Zugriff: 24.07.2012)

2.2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer Taxe (Stand: 1. Juli 2012.)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine optimierte Standardtherapie festgelegt. Diese umfasst unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus folgende Wirkstoffe:

Chloroquin/Hydroxychloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin, ggf. Cyclophosphamid
Belimumab ist gemäß Fachinformation nicht für Patienten mit schwerer aktiver Lupusnephritis zugelassen. Aus diesem Grund wird bei der Darstellung der Therapiekosten Cyclophosphamid, das nur über eine Zulassung bei Patienten mit schwerer progredienter Form einer Lupusnephritis verfügt, nicht weiter berücksichtigt, da es aufgrund der Zulassung von Belimumab nicht als regelhafter Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen wird.

Zur Ermittlung der Kosten für NSAIDs wurde exemplarisch auf den Wirkstoff Indometacin abgestellt. In den Fachinformationen zu verschiedenen Wirkstoffen aus dem Bereich der NSAIDs wie z.B. Diclofenac oder Ibuprofen sind Hinweise enthalten, dass diese Arzneimittel bei SLE-Patienten nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewandt werden sollen. Bei Indometacin-haltigen Präparaten liegen diese Hinweise nicht vor.

Zur Ermittlung der Kosten für Glukokortikoide wurde exemplarisch auf den Wirkstoff Prednisolon als Festbetrags-geregeltes Arzneimittel abgestellt.

Die Dosierung der Wirkstoffe Belimumab, Azathioprin und Chloroquin erfolgt Körpergewichts-bezogen. Zur Ermittlung der Kosten für die Wirkstoffe Belimumab, Azathioprin und Chloroquin wird im Beschluss als Berechnungsgrundlage auf ein Körpergewicht von 75 kg abgestellt. Diese Angabe basiert auf dem Mikrozensus 2009.

Behandlungsdauer:

Bei der Behandlungsdauer wird für das zu bewertende Arzneimittel gemäß Fachinformation zwischen dem ersten Jahr des Therapiebeginns und den Folgejahren einer Dauertherapie unterschieden.

Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauches wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten, bzw. Kapseln oder Infusionen ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet.

Kosten:

Bei der Berechnung der Kosten für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die jeweiligen Festbeträge zugrunde gelegt.

Der Wirkstoff Belimumab besitzt eine Zulassung 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. Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (optimierte Standardtherapie) sind als zusätzlich notwendige Arzneimittelkosten zu berücksichtigen. Bei der Berechnung der Kosten wurde auf die Packung abgestellt.

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

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.

Jahrestherapiekosten:

Der G-BA sieht die optimierte Standardtherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie als die Anwendung der in Deutschland zur Behandlung des SLE zugelassenen Wirkstoffe unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus an, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Therapie verfolgt.

Bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Kosten unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen für die Wirkstoffe Chloroquin/Hydroxychloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin abgebildet. Aufgrund der patientenindividuellen Variabilität der optimierten Standardtherapie besteht in der klinischen Anwendung eine Vielzahl an Kombinationsmöglichkeiten (mitunter) mehrerer Wirkstoffe sowie unterschiedlicher Dosierungen. Diese Patientenindividualität der Therapie wird in Form einer Spannenangabe für die Kosten dargestellt. Diese Spanne umfasst den Einsatz eines einzelnen Wirkstoffes in der minimalen Dosierung bis zum Einsatz einer Kombinationstherapie der vier Wirkstoffe Hydroxychloroquin, Indometacin, Prednisolon, Azathioprin in den maximalen Dosierungen.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belimumab - Gemeinsamer Bundesaussch... Page 1 of 2



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belimumab

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Belimumab
- **Handelsname:** Benlysta®
- **Therapeutisches Gebiet:** Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Fristen:

- **Beginn des Verfahrens:** 27.07.2011
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2012
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2012
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2012

Bemerkungen

unterliegt der Übergangsfrist nach § 10 AM-NutzenV

• Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2012
- **Mündliche Anhörung:** 12.06.2012

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Belimumab - 2011-07-27-D-012*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III Word (154.5 kB, Word)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 23.05.2012 elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Belimumab - 2011-07-27-D-012*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 12.06.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 05.06.2012 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2012). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung am 12.06.2012 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Belimumab**

Stand: 04.06.2012

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie**

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG	22.05.2012
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)	22.05.2012
Berufsverband deutscher Rheumatologen (BDRh)	22.05.2012
Sana Rheumazentrum Rheinland-Pfalz AG (Prof. Dr. med. Andreas Schwarting)	23.05.2012
Medac Pharma GmbH	23.05.2012
PD Dr. med. Christof Iking-Konert	23.05.2012
Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	23.05.2012
UCB Pharma GmbH	23.05.2012
Familie ■■■	23.05.2012
Univ.-Prof. Dr. med. Falk Hiepe Charité – Universitätsmedizin Berlin	23.05.2012

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name	Anmeldung
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:	Herr Dr. Banik Herr Dr. Hammerschmidt Herr Dr. Kropf Frau Dr. Carnarius	29.05.2012
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh):	Herr Prof. Dr. Schneider Herr Prof. Dr. Specker	01.06.2012
Berufsverband deutscher Rheumatologen (BDRh)	Herr Prof. Dr. Kekow	05.06.2012
Sana Rheumazentrum Rheinland-Pfalz AG:	Herr Prof. Dr. med. Schwarting	05.06.2012
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Herr Dr. Iking-Konert	05.06.2012
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Frau Dabisch Herr Dr. Dintsios	04.06.2012
Charité – Universitätsmedizin Berlin:	Herr Prof. Dr. Hiepe	05.06.2012
Medac Pharma GmbH	Herr Dr. Erdmann Herr Dr. Bahr	29.05.2012

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG

Datum	23.05.2012
Stellungnahme zu	Belimumab / Benlysta®
Stellungnahme von	Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unvollständige Bewertung des IQWiG</p> <p>Das IQWiG sieht die vorgelegten Studien BLISS-52 und BLISS-76 für die Nutzenbewertung von Belimumab als nicht relevant an, da nach Einschätzung des IQWiG die Standardtherapie nicht optimiert eingesetzt wurde; die Phase II Studie LBSL02 sei hingegen relevant. Als Schlussfolgerung bewertet das IQWiG, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen für Belimumab gibt.</p> <p>Das IQWiG führt richtigerweise aus, dass der G-BA letztlich über den Zusatznutzen beschließt. Das von GSK eingereichte Dossier ist durch das IQWiG mithin nicht vollständig bewertet worden, was in dieser Stellungnahme noch einmal im Einzelnen aufgezeigt wird. Dem G-BA liegt damit derzeit keine hinreichende Entscheidungsgrundlage zur Beschlussfassung über den Zusatznutzen vor.</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG dient als Entscheidungsgrundlage für die Beschlussfassung des G-BA über das Vorliegen eines Zusatznutzens. Insofern sind hohe Anforderungen an die Nutzenbewertung durch das IQWiG zu stellen. Insbesondere ist eine umfassende und vollständige Bewertung des vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Dossiers, der darin enthaltenen Auswertungen und Analysen und des vom pU dargestellten Zusatznutzens geboten. Dies gilt auch dann, wenn zwischen IQWiG und dem pU eine unterschiedliche Auffassung bzw. Verständnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht. Selbst wenn das IQWiG der vom pU vertretenen Auffassung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht folgt, ist das IQWiG angehalten, sich mit</p>	<p>Grundlage der Nutzenbewertung des G-BA sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der Nutzenbewertungsbericht des IQWiG, die arzneimittelrechtliche Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels, das Stellungnahmeverfahren und die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie. Alle vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgebrachten relevanten Studien und Argumente wurden unter Berücksichtigung der oben genannten Grundlagen gewürdigt und bewertet.</p> <p>Eine Unterbrechung des 6-monatigen Bewertungsverfahrens ist inhaltlich nicht geboten und gesetzlich nicht vorgesehen.</p> <p>Der G-BA bewertet die Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76 für die Bestimmung des Zusatznutzens von Belimumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant. Die Phase II Studie LBSL02 wird als unterstützende Evidenz zu den Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76 berücksichtigt. Eine Bewertung der Studien wurde vom G-BA vorgenommen.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den Unterlagen des pU im Einzelnen auseinanderzusetzen und grundlegend den vom pU dargestellten Zusatznutzen und die dafür angewandte Methodik zu bewerten. Nur dann liegt die für den G-BA erforderliche hinreichende Entscheidungsgrundlage zur Beschlussfassung über die zweckmäßige Vergleichstherapie und den Zusatznutzen vor.</p> <p>GSK vertritt, wie in dieser Stellungnahme noch einmal detailliert aufgezeigt wird, eine unterschiedliche wissenschaftlich begründete Auffassung zur Frage der Eignung der Studien für die Nutzenbewertung von Belimumab gegenüber der in der Nutzenbewertung vom IQWiG zugrundegelegten Auffassung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Das IQWiG hat in Folge seiner Einschätzung der Relevanz der BLISS-Studien die Studien und die Darstellung der Ergebnisse der Studien in Modul 4 des vorgelegten Dossiers nicht hinsichtlich der „Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)“ (Abschnitt 2.7.2 des IQWiG-Berichtes) und insbesondere der „Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse“ (Abschnitt 2.7.2.3) und der „Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ (Abschnitt 2.7.2.4) untersucht. Damit ist die Nutzenbewertung unvollständig. Es sind nicht alle von GSK vorgelegten und analysierten Studien bewertet worden. Dies ist aber geboten. Nur dann liegt dem G-BA die erforderliche hinreichende Entscheidungsgrundlage vor. Entscheidungsgrundlage und -spielraum des G-BA werden erheblich eingeschränkt, wenn sich die Nutzenbewertung des IQWiG nur auf die vom IQWiG als relevant angesehenen Studien beschränkt. Denn wenn, wie vorliegend, die von GSK dargestellten Studien und der sich daraus ergebende Zusatznutzen noch nicht einmal ansatzweise bewertet sind, ist der G-BA nicht in der Lage, sich ein eigenes und vollständiges Bild über die Nutzenbewertung und den von GSK dargestellten Zusatznutzen zu machen und um damit</p>	

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einen faktenbasierten Beschluss zu treffen.</p> <p>Die Nutzenbewertung ist insofern vor allem in Bezug auf die in Modul 4 vorgelegten Studien und Daten hinsichtlich des Zusatznutzens, der Methodik und den Ergebnissen nachzuholen und das weitere Verfahren bis zur erneuten Nutzenbewertung auszusetzen. Nur so ist gewährleistet, dass der G-BA einen eigenständigen Beschluss auf einer vollständigen und faktenbasierenden Entscheidungsgrundlage fassen kann.</p>	
<p>Was ist eine optimierte Standardtherapie bei Systemischem Lupus Erythematodes (SLE) und wie ist diese zu operationalisieren?</p> <p>Die inter- und intra-individuell hochvariable Ausprägung dieser Erkrankung und deren meist schubweiser Verlauf stellen entsprechende Herausforderungen an die SLE-Therapie. Dabei sind weder klare und einheitliche Therapieziele definiert noch gibt es mangels Evidenz mehr als vage therapeutische Vorgaben (¹Bertsias et al. 2008). Auch der IQWiG-Bericht bestätigt auf Seite 13, dass eine etablierte Definition einer optimierten Standardtherapie nicht besteht, sondern dass diese individuell und dem Krankheitsverlauf angepasst erfolgen muss (²IQWiG 2012).</p> <p>Die Therapieziele einer kompletten dauerhaften Remission sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• keine Krankheitsaktivität,• keine progrediente Organschädigung,• keine eingeschränkte Lebenserwartung und –qualität,• in letzter Konsequenz auch das Absetzen der beeinträchtigenden medikamentösen Therapie <p>Diese Therapieziele werden für den SLE-Patienten in der Regel nicht erreicht. Deshalb gilt es in der SLE-Therapie, für den einzelnen Patien-</p>	<p>Der G-BA sieht die optimierte Standardtherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie als die Anwendung der in Deutschland zur Behandlung des SLE zugelassenen Wirkstoffe unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus an, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Therapie verfolgt. Die in den Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76 in der Kontrollgruppe verwendete Standardtherapie bildet diese Vorgabe nach Auffassung des G-BA hinreichend ab.</p> <p>In der Initialphase der Zulassungsstudien liegt nach Auffassung des G-BA die Möglichkeit zur Optimierung bezüglich des Einsatzes der Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen Chloroquin/Hydroxychloroquin, NSAIDs; Glukokortikoide, Azathioprin vor. Die Restriktion der Anpassung der Standardtherapie durch das Studiendesign in der zweiten Hälfte der Behandlungsdauer der Studien steht einer optimierten Standardtherapie nicht entgegen. In der Erhaltungsphase der Therapie des SLE wird der maximale Einsatz der für die Begleitmedikation zur Verfügung stehen-</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ten folgende Ziele zu erreichen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Minimierte Krankheitsaktivität auf einem langfristig stabilisierten Niveau<ul style="list-style-type: none">▪ Reduktion von Schüben<ul style="list-style-type: none">➢ Verzögerung der Organschädigung▪ Minimierte Nebenwirkungslast<ul style="list-style-type: none">➢ Minimierung der Steroidgabe➢ Einsparung anderer Medikamente mit ungünstigem Nebenwirkungsprofil▪ Verbesserung der Lebensqualität<ul style="list-style-type: none">➢ Auch durch Reduktion der Fatigue▪ Normalisierung pathologischer Laborbefunde <p>In der Therapie des SLE muss mangels dauerhaft und zuverlässig effektiver und verträglicher Therapieoptionen zwangsläufig für einen großen Teil der Patienten eine fortbestehende bzw. immer wieder aufflammende Krankheitsaktivität mit all ihren langfristigen Folgen als Therapieauswirkung in Kauf genommen und auf einzelne Schübe bedarfs-gesteuert reagiert werden (³Y Ioannou 2002); (⁴Murray B Urowitz 2012). Damit kann die SLE-Therapie in zwei Grundelemente unterteilt werden:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Die Erhaltungstherapie mit dem Ziel einer langfristigen Stabilisierung auf einem Niveau möglichst niedriger Krankheitsaktivität und so bestenfalls der Schubverhinderung2. Die Induktionstherapie zur möglichst schnellen Durchbrechung einer akuten Schubsituation bei Versagen der Erhaltungstherapie	<p>den Wirkstoffe, insbesondere auch bezüglich der Dosierungen, z.B. für Glukokortikoide, nicht im Sinne einer optimierten Standardtherapie gesehen.</p> <p>Der G-BA stellt keine Abweichung von wesentlichen Anforderungen, die sich aus den Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben und für eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens erforderlich sind, fest. Der G-BA bewertet aufgrund dieser Einschätzung die im Dossier eingereichten Studien BLISS-52 und BLISS-76 als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dabei folgt die Therapie dem Grundsatz „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“. Eine auf Basis klinischer Erfordernisse erhöhte Induktionstherapie, d.h. Einsatz schnell und zuverlässig wirksamer Steroide in zum Teil sehr hohen Dosierungen sowie Hinzunahme oder Dosiserhöhung weiterer Medikationen, wird in der erforderlichen Dosierung eingesetzt um die Akutsituation zu durchbrechen. Danach aber ist das zentrale Ziel in der SLE-Therapie die Dosisreduktion dieser Medikamente auf ein für die Erhaltungstherapie erforderliches Minimalniveau. Dies gilt insbesondere für Steroide, die mit höchster Priorität schnellstmöglich auf ein Niveau reduziert werden, das notfalls als langfristig akzeptabel angesehen werden kann – also zumindest unter die Cushingschwelle von 7,5 mg Prednisolon-Dosisäquivalent. Das ist die als kritisch anzusehende Dosis, oberhalb derer ein iatrogenes Cushing-Syndrom ausgelöst wird. Dabei ist als „schnellstmöglich“ ein Zeitraum von einigen Wochen, maximal Monaten anzusehen. Hohe Steroid-Dosen über mehr als ein halbes Jahr werden generell als nicht akzeptabel (also als nicht optimal) – wenn auch nicht in jedem Einzelfall vermeidbar - angesehen.</p> <p>Mit Belimumab wurde in den klinischen Studien ein Medikament untersucht, dessen klare Zielrichtung, auch vor dem Hintergrund der langsam über 3-6 Monate einsetzenden Wirkung, die Erhaltungstherapie ist. Patienten, die unter ihrer Standardtherapie keine nennenswerte Krankheitsaktivität haben, brauchen keine Therapieintensivierung.</p> <p>Patienten hingegen, die trotz ihrer Standardtherapie (welche eigentlich eine stabilisierende Erhaltungstherapie sein sollte) weiterhin oder wieder eine mittelgradige oder sogar hohe Krankheitsaktivität haben, benö-</p>	

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tigen genau diese Therapieintensivierung. Ob diese nur aus einer Induktions- und/oder einer erweiterten Erhaltungstherapie besteht, entscheiden klinischer Verlauf und ärztliche Erfahrung. Idealerweise werden dadurch weitere Krankheitsschübe verhindert.</p> <p>Das bedeutet für das Studienprogramm mit einem Erhaltungstherapeutikum wie Belimumab, dass die Rahmenbedingungen für die Begleitmedikation eine Optimierung der sonstigen „Standardtherapie“ erlauben müssen. Dabei muss der Begriff der „Optimierung“ den klinischen Grundsätzen folgen („so viel wie nötig, so wenig wie möglich“) und darf nicht mit der Option einer Maximierung gleichgesetzt werden, wie es das IQWiG (²IQWiG 2012) offenbar einschätzt.</p> <p>Für ein besseres Verständnis unserer Argumentation kann das Design der beiden BLISS-Studien als aus zwei Phasen bestehend angesehen werden: die ersten 24 Wochen bis zum Wirkeintritt der stabilisierenden Erhaltungstherapie können als „Vorphase“ (Induktionsphase, s.o.) gesehen werden, während der zweite Teil (ab Woche 24 bis zu Woche 52) die „Erhaltungsphase“ darstellt.</p> <p>In den BLISS-Studien, die Grundlage des eingereichten Dossiers zur frühen Nutzenbewertung von Benlysta und auch der weltweiten Zulassungsverfahren sind, haben entsprechende Rahmenbedingungen für die Optimierung der Standardtherapie bestanden.</p> <p>Demgegenüber werden die BLISS-Studienprotokoll-Vorgaben zur Begleitmedikation in der Nutzenbewertung des IQWiG in einigen Punkten missverständlich oder unpräzise dargestellt. Unter dem Begriff „Anpassungen“ wurden (wie lediglich in einer Fußnote vermerkt) die Neugabe und die Dosisveränderung subsummiert – etwas mehr Differenzierung in der Darstellung des IQWiG hätte das Verständnis der klinischen Möglichkeiten deutlich verbessert, statt insgesamt den Eindruck drasti-</p>	<p>Die Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76 werden vom G-BA als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens angesehen. Eine Bewertung der Studien wurde vom G-BA vorgenommen. Die in den Studien im jeweiligen Vergleichsarm eingesetzte Arzneimitteltherapie wird als optimierte Standardtherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie akzeptiert.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>scher Restriktionen zu vermitteln. So wird beispielsweise in der Darstellung des IQWiG (²IQWiG 2012) Abb 1, Seite 15), nicht klar, dass initial eine komplett neue Medikation mit Antimalariamitteln und/oder Steroiden erlaubt war. Insbesondere die Beschreibung des erlaubten Steroid-Rahmens bis zur bzw. bei Woche 24 erweckt leicht den Eindruck massiver Beschränkungen. Richtig ist, dass Steroide zunächst über ein knappes halbes Jahr - neu oder erhöht – in nahezu beliebiger Dosis verabreicht werden konnten und die klinisch ohnehin anzustrebende Herab-Titration erst in Woche 24 zum Abschluss gebracht werden sollte – auch dann noch mit einem großen Dosis-Spielraum. Auch die für jedes Präparat zu jeder Zeit möglichen Dosisreduktionen werden in der Abbildung 1 in der IQWiG Nutzenbewertung irreführenderweise nicht dargestellt.</p> <p><u>Patientenkollektiv und medikamentöse Rahmenbedingungen in den BLISS-Studien (Kernpunkte zusammengefasst – Details s. Modul 3, Abschnitt 3.1.2, Unterpunkte 4 und 5):</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Eingeschlossen wurden Patienten, deren stabile Erhaltungstherapie versagt hatte bzw. die trotz stabiler Standardtherapie eine zumindest mittelgradige Krankheitsaktivität hatten und bei denen derzeit nicht die klinische Notwendigkeit der Ergänzung eines neuen Immunsuppressivum bestand (Ausschlusskriterium).• Diese Patienten erhielten mit dem Ziel einer möglichst stabilisierenden Erhaltungstherapie entweder Belimumab oder Plazebo zusätzlich zur optimierten Standardtherapie.	

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Der aktuellen klinischen Situation persistierender Krankheitsaktivität – Wirkeintritt von Belimumab nach 3-6 Monaten - durfte mit folgenden Therapieanpassungen begegnet werden:<ul style="list-style-type: none">▪ Antimalariamittel durften bis Woche 16 sowohl neu gegeben als auch erhöht werden. Die Maximal-Dosis von Tag 0 oder Woche 16 durfte über die gesamte Studie beibehalten werden. Dosisreduktionen waren jederzeit erlaubt▪ Immunsuppressiva durften bis Woche 16 erhöht werden (bei Neubedarf waren die Patienten ja primär schon ausgeschlossen). Zum Teil (z. B. bei dokumentierter Toxizität) durfte ein immunsuppressives / immunmodulierendes Präparat auch durch ein anderes der generell zulässigen Präparate ersetzt werden. Die Maximal-Dosis von Tag 0 oder Woche 16 durfte über die gesamte Studie beibehalten werden. Dosisreduktionen waren jederzeit erlaubt▪ Steroide durften neu angesetzt oder erhöht über die ersten 24 Wochen in nahezu beliebiger Dosis gegeben werden, um eine Akutsituation zu durchbrechen. Dem Prinzip des klinischen Alltags entsprechend, wurde die Steroid-Medikation dann mit der notwendigen Vorsicht wieder reduziert, und sollte schließlich maximal 5 mg oder bis zu 25% über der initialen Erhaltungsdosis liegen. Für diese Titration wurde ein Zeitraum von 24 Wochen eingeräumt. Ein Patient, dessen initiale Dosis bei 7 mg gelegen hatte, durfte dann noch immer 12 mg eines Steroids (eine klinisch dauerhaft untragbare Dosis) erhalten, ohne aus der Studie ausgeschlossen zu werden. Ein Patient, der mit einer initial niedrigen Erhaltungsdosis von 2,5 mg in die Studie eingeschlossen worden war, konnte mit 7,5 mg	

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bereits die Cushingschwelle erreichen, ohne ausgeschlossen werden zu müssen. Ab Woche 24 kann von einem Übergang von der Initialtherapie auf die Erhaltungstherapie gesprochen werden. Die Akutsituation sollte sich darunter deutlich stabilisiert haben. Zwischen Woche 44 und 52, in BLISS-76 auch zwischen Woche 68 und 72 durfte die Steroid-Dosis nicht mehr verändert werden. Bei einer effektiven Erhaltungstherapie sollte zu diesem Zeitpunkt auch keine weitere Steroid-Erhöhung mehr erforderlich sein.</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Bei Patienten, die dann noch immer oder wieder einen Mehrbedarf an Medikation hatten, darf geschlussfolgert werden, dass sie das Therapieziel einer Remissionsinduktion mit der verabreichten Medikation nicht erreicht haben – sei es, weil die „Standardtherapie“ nicht ausreichte um sie zu stabilisieren oder weil sie auf die Behandlung mit Belimumab nicht angesprochen haben, oder beides. Sie dann aus der Studie zu nehmen, um ihnen jenseits der weit gefassten Rahmenbedingungen der Studie eine angemessene Therapie ihres SLE zukommen zu lassen, ist der ethisch erforderliche Weg, dem im Rahmen der BLISS-Studien gefolgt wurde. <p>Alle Patienten, die mit den beschriebenen, großzügigen Rahmenbedingungen nicht ausreichend therapiert und/oder stabilisiert werden konnten, wurden als „Therapieversager“ gewertet, wobei gemäß der korrekt zitierten Tabelle 3-7 in Modul 3 das Erfordernis einer Steroidgabe numerisch dominierte. Aus dieser Tabelle erkennt man sowohl die sehr guten „Plazebo-Ansprechraten“ als auch den vergleichsweise geringen</p>	

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anteil an Patienten, die aufgrund erhöhten Medikationsbedarfs die Studie verlassen mussten oder zumindest nicht als „Responder“ bezüglich des SRI gewertet werden konnten. Dieser war im Plazebo-Arm zudem höher als im Belimumab-Arm (was jedoch nicht studienentscheidend war; siehe Modul 4, Seiten 97 ff, Tabelle 4-22). Dies verdeutlicht die gegebene Optimierungsmöglichkeit der Standardtherapie im Rahmen der BLISS-Studien.</p> <p>Dass dieser Weg der Therapieoptimierung bei einem großen Teil der schwer fñhrenden SLE-Patienten im off-label-Bereich liegt, der bei dieser Erkrankung Versorgungsalltag ist, sei nur der Vollständigkeit halber wie bereits im Dossier ausgefñhrt, erwähnt. Dennoch ist herauszustellen, dass die Beschränkung der SLE-Therapieoptionen auf die zugelassenen Medikamente einen deutlichen Eingriff in den Behandlungsalltag und die Versorgungserfordernisse darstellt. Damit stellt diese Beschränkung – aus medizinischer Sicht und langjähriger rheumatologischer Erfahrung – einen drastischen Einschnitt in die Optimierungsmöglichkeit der Standardtherapie dar. Sie bildet somit nicht die Therapierealität in der rheumatologisch-fachärztlichen Versorgung ab.</p> <p>Zusammengefasst vertreten wir nach wie vor die Auffassung, dass die Begleitmedikation in den BLISS-Studien der vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht: Bis zum Einsetzen der Erhaltungstherapie war den behandelnden Ärzten eine patientenindividuelle Therapieoptimierung erlaubt, die gegenüber dem klinischen Alltag keine relevanten Einschränkungen – insbesondere im Hinblick auf die Steroide - beinhaltet. Eine zeitweise Einschränkung der Steroide in dem ausgefñhrt Dosisbereich und Zeitverlauf ist keine Restriktion, sondern ein Rahmen, den jeder Kliniker für jeden Patienten im Alltag stets zu unterschreiten versuchen wird. Grundsätzlich lässt sich mit ei-</p>	<p>Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA Kapitel 5 § 6 Abs.3 muss die zweckmäßige Vergleichstherapie grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels besitzen. Unter Berücksichtigung dieser Vorgabe wurde bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Arzneimittel mit entsprechender Zulassung zur Behandlung der SLE abgestellt.</p> <p>Entsprechend ist der Nachweis eines Zusatznutzens in der Patientengruppe „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 und bei deren Standardtherapie es sich um in Deutschland für die Indikation zugelassene Wirkstoffe handelt“ zu führen.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ner uneingeschränkt hohen Steroiddosierung kurzfristig jede SLE-Krankheitsaktivität reduzieren, doch das übergeordnete Therapieziel, Schübe zu verhindern statt sie zu behandeln, wird so nicht erreicht. Auch aufgrund der erheblichen Steroid-Nebenwirkungen fügt dieses Vorgehen dem Patienten langfristig erheblichen Schaden zu.</p>	
<p>Hat in den Studien BLISS-52 und BLISS-76 und/oder in der Studie LBSL02 eine optimierte Standardtherapie als Basistherapie vorgelegen?</p> <p>In seiner Bewertung äußert das IQWiG Zweifel, dass in den zur Nutzenbewertung herangezogenen Phase III BLISS-Studien die Basistherapie der „optimierten Standardtherapie“ und damit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprochen haben könne. Das IQWiG führt aus: „Die in den Studien BLISS-52 und BLISS-76 verwendete Standardtherapie wurde entgegen der Festlegung für die zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA nicht optimiert eingesetzt, da ihre Anpassung, insbesondere die Gabe von Glukokortikoiden, im Therapieverlauf beschränkt wurde.“ (IQWiG 2012) S. 6). Daraus leitet das IQWiG ab, dass diese beiden Studien generell nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet seien. In der Konsequenz wird vom IQWiG basierend auf dieser Behauptung das gesamte Nutzendossier des pU bezüglich des Zusatznutzens nicht bewertet und folglich kein Zusatznutzen gesehen.</p> <p>Bei einer solchen Interpretation lässt das IQWiG einige methodische und medizinische Überlegungen außer Acht bzw. verstößt gegen elementare erkenntnistheoretische Prinzipien. Damit trifft das IQWiG vorrangig eine Wertungsentscheidung, für deren Zustandekommen ausführliche Begründungen und Argumentationen des pU als „nicht überzeugend“ oder „nicht begründet“ abgetan werden und weder argumentativ entkräftet noch durch eigene Gegenbelege in Frage gestellt wer-</p>	<p>Der G-BA sieht die wesentlichen Anforderungen, die sich aus den Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben und die für eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens erforderlich sind, bezüglich des jeweiligen Komparators in den Studien BLISS-52 und BLISS-76 als gegeben an. Der G-BA bewertet aufgrund dieser Einschätzung die im Dossier eingereichten Studien BLISS-52 und BLISS-76 als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens.</p> <p>In der Initialphase der Zulassungsstudien liegt nach Auffassung des G-BA die Möglichkeit zur Optimierung bezüglich des Einsatzes der Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen Chloroquin/Hydroxychloroquin, NSAIDs; Glukokortikoide, Azathioprin vor. Die Restriktion der Anpassung der Standardtherapie durch das Studiendesign in der zweiten Hälfte der Behandlungsdauer der Studien steht einer optimierten Standardtherapie nicht entgegen. In der Erhaltungsphase der Therapie des SLE wird der maximale Einsatz der für die Begleitmedikation zur Verfügung stehenden Wirkstoffe, insbesondere auch bezüglich der Dosierungen, z.B. für Glukokortikoide, nicht im Sinne einer optimierten Standardtherapie gesehen.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den. Das IQWiG konstatiert, dass es die optimierte Standardtherapie in den Studien BLISS-52 und BLISS-76 für nicht vorhanden einschätzt. Wie kann aber das IQWiG „beweisen“, dass etwas nicht existiert hat? Dies ist bekanntlich prinzipiell nicht möglich. Somit bleibt diese Einschätzung ihrerseits eine Behauptung.</p> <p>Die o.g. Probleme bezüglich einer wissenschaftlichen Argumentation des IQWiG bestehen nach Ansicht des pU in den im Folgenden dargestellten spezifischen Themen:</p> <p>Zum ersten führt das IQWiG aus: „Obwohl keine etablierte Definition einer optimierten Standardtherapie des SLE existiert, ist in diesem Zusammenhang mit Blick auf die hohe Variabilität der Erkrankung und deren schubweisen Verlauf [16] zu verstehen, dass sie für jeden einzelnen Patienten individuell definiert wird und ggf. nach Verträglichkeit und Wirkung und je nach Krankheitsaktivität im Laufe der Behandlung angepasst (optimiert) wird [15].“ (IQWiG 2012) S. 13). Daraus zeigt sich damit zusätzlich, dass die für einen Nachweis, basierend auf abgeschlossenen Studien, einzig mögliche Argumentation auf Gruppenebene (statt auf individueller Patientenebene) im vorliegenden Kontext nach den Argumenten des IQWiG selbst gar nicht zielführend wäre, denn das Institut erwartet den individuellen Nachweis.</p> <p>Dieses Grundproblem für den pU, einen Nachweis für das Vorliegen einer optimierten Standardtherapie auf Gruppenebene führen zu müssen, obwohl diese „optimierte Standardtherapie“ schon individuell nur sehr vage oder gar nicht generell definiert ist, hat wohl auch der G-BA in gewisser Weise bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorhergesehen, in dem er ausführt, dass diese Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „unabhängig von methodischen Aspekten“ sei (Gemeinsamer Bundesausschuss 2011). Auf welcher fachlichen Basis das IQWiG daher zu dem Urteil gelangen konnte, eine in-</p>	<p>Der G-BA ist der Auffassung, dass die durch das Studiendesign beschriebene Restriktion der Anpassung der Standardtherapie, insbesondere der Cortisontherapie, nicht den Mangel einer erfolgten Optimierung auf patientenindividueller Ebene bedeutet.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dividuell optimierte Standardtherapie habe in den Studien BLISS-52 und BLISS-76 nicht vorgelegen, wird in der Nutzenbewertung nicht ausgeführt und bleibt damit unbegründet.</p> <p>Das IQWiG befindet weiterhin, nachdem es mehrfach betont hat, dass die Optimierung der Medikation in der vorliegenden Indikation individuell und zeitabhängig zu erfolgen hat, dass eine Optimierung auf Gruppenniveau in den Studien BLISS-52 und BLISS-76 nicht (hingegen aber in der Studie LBSL02) vorgelegen habe. Dies führt zu der Aussage: „Damit schließt der pU in den Studienpool solche Studien ein, in denen die Standardtherapie entgegen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA nicht optimiert eingesetzt wurde.“ (²IQWiG 2012).</p> <p>Es erscheint zusätzlich zu den dargelegten Grundschwierigkeiten und dem Problem der beiden Ebenen (individueller Patient vs. Studien-Arm („Gruppe“)) als wissenschaftlich nicht haltbar, zu einer solchen Aussage nach ausschließlicher Betrachtung eines Studienprotokolls zu gelangen. Dies insbesondere ohne die im Nutzendossier dargelegten tatsächlich vorgenommenen Anpassungen der Standardtherapie und damit die tatsächliche Datenlage zur Kenntnis zu nehmen, geschweige denn, die ja selbst geforderten „individuellen und zeitabhängigen“ Anpassungen dahingehend auf den Prüfstand zu legen.</p> <p>Weiterhin ist anzumerken, dass das IQWiG „angepasst“ synonym für „optimiert“ versteht und verwendet (²IQWiG 2012, S.13 und S.10): „Optimierung der Standardtherapie bedeutet, dass die Therapie für jeden einzelnen Patienten individuell definiert wird und ggf. nach Verträglichkeit und Wirkung und je nach Krankheitsaktivität im Laufe der Behandlung angepasst (optimiert) wird [15].“) – wenn man dem Sinn dieses Satzes zu folgen versucht, dann liegt in den BLISS-Studien für das eingeschlossene klar definierte Patientenkollektiv auf alle Fälle eine Opti-</p>	

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mierung der Standardtherapie vor. Dies geht aus den ausführlichen Darstellungen zur Anpassung der Begleitmedikation im Nutzendossier des pU ganz zweifelsfrei hervor (siehe Abschnitt 3.1.2, insbesondere Absätze 5 bis 7). Wissenschaftlich korrekt kann ein Nachweis der „individuellen Optimalität“ dieser Anpassungen auf Gruppenebene ebenso wenig gelingen, wie das Ignorieren oder „Wegdiskutieren“ dieser optimierenden Anpassungen durch das IQWiG wissenschaftlich integer sind. Hingegen müsste das IQWiG hierbei nach seinen eigenen Methodenrichtlinien evidenzbasiert vorgehen, d.h. die vorliegende und vom pU explizit aufbereitete und dargestellte Evidenz über die Standardtherapie und deren tatsächliche Anpassung (=Optimierung!) auf Gruppenebene im Verlauf der Studien BLISS-52 und BLISS-76 zur Kenntnis nehmen und bewerten.</p> <p>Der pU hingegen hat in seiner Darstellung von vornherein auf Gruppenebene beschrieben, welche Begleitmedikation bei Studienbeginn vorhanden war, welche Anpassungen (auf Gruppenebene) im Verlauf tatsächlich vorgenommen wurden und diese Angaben mit einer Gruppenbetrachtung aus dem Versorgungsalltag aus Deutschland verglichen, dem das IQWiG den Status der „optimierten Therapie“ sicher nicht pauschal absprechen wird. Daraus ergibt sich, dass es gute Evidenz für das Vorliegen einer optimierten Standardtherapie in den BLISS-Studien gibt - die Gegenargumentation des IQWiG auf individueller Ebene (die Behauptung, dass so etwas für den einzelnen Patienten nicht vorgelegen habe) ist nicht evidenzbasiert und nicht überzeugend.</p> <p>Zudem wird der Fehlschluss hergestellt, dass „Restriktion“ hier ein Antonym zu „Optimierung“ sei: „Zunächst ist erneut anzumerken, dass die Restriktionen in der Anpassung der Standardtherapie aus Sicht des Instituts für die Fragestellung der vorliegenden Bewertung kritisch anzusehen sind (siehe Abschnitt 2.7.2.1).“ (IQWiG 2012).</p>	

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das ist weder wissenschaftlich korrekt, noch passt es überhaupt zu dem hier zu diskutierenden medizinischen Kontext. Ganz konkret angewandt auf das spätere und häufig angeführte Beispiel der Glukokortikoid-Dosis ist es nicht nur medizinisch implausibel, sondern auf Individualebene sogar patientengefährdend. Das IQWiG ist hier offensichtlich der Meinung, dass ein unabdingbarer Bestandteil einer Anpassung/Optimierung der Therapie beim SLE eine unbeschränkte Erhöhung der Glukokortikoid-Dosis sein müsse. Dies ist aus den bekannten Gründen der Eigenschaften und Nebenwirkungen von Glukokortikoiden (wie z.B. Infektanfälligkeit, Osteoporose, Steroid-Akne, iatrogenes Cushing-Syndrom, Erhöhung des Atherosklerose-Risikos, Diabetes mellitus, Hypertonie, Ödeme, Depressionen, Psychosen, erhöhte Anfallsbereitschaft, Magen-Darm-Blutungen, Thrombosen, Blutbildveränderungen uvm. (Fachinformation Decortin® H (Prednisolon))) natürlich nicht der Fall. Dieses einfache Beispiel zeigt bereits, dass in der therapeutischen Praxis immer Einschränkungen (Restriktionen) herrschen, mithin diese per se keinen Widerspruch zu individueller und zeitabhängiger Anpassung bilden. Akute oder auch absehbare Nebenwirkungen bei Langzeitgabe, z.B. bei Glukokortikoidgabe in Dosierungen, wie sie hier zur Diskussion stehen, werden den behandelnden Arzt immer zu natürlichen Restriktionen dahingehend führen, die Steroiddosis sowohl kurz- als auch langfristig möglichst niedrig zu halten. Etwas anderes ist auch in den beiden Studien BLISS-52 und BLISS-76 nicht vorgenommen worden.</p> <p>Darüber hinaus konnten Patienten, die eine weitere Erhöhung z.B. der Glukokortikoide im Studienverlauf benötigten, diese selbstverständlich erhalten. Dies konnte zu bestimmten Zeitpunkten des Studienverlaufs unter Umständen als Verstoß gegen die Studienprotokolle gewertet</p>	

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden, was damit für den primären Endpunkt bedeutete, dass ein solcher Patient nicht gleichzeitig als SRI-Responder gewertet werden konnte. Eine Analyse bei alternativer Definition der SRI-Response wurde im Nutzendossier vom pU vorgelegt. Im Sinne einer Sensitivitätsanalyse wurde gezeigt, dass diese Phänomene (Einnahme von lt. Studienprotokoll zu gewissen Zeitpunkten nicht erlaubter Begleitmedikation bzw. Einnahme in einer nicht erlaubten Dosierung) nicht die Beurteilung des Nutzens nach Größe des Effektes und statistischer Signifikanz veränderten (bei einer Auswertung, in der diese SRI-Nonresponder nur dann als Nonresponder gezählt wurden, wenn sie gleichzeitig auch noch wenigstens eines der drei Kriterien des SRI verletzt hatten). Durch diese Sensitivitätsanalyse (siehe Modul 4, 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen) wurde belegt, dass selbst Anpassungen („Optimierungen“) der Begleitmedikation über die „Restriktionen“ des Studienprotokolls der Studien BLISS-52 und BLISS-76 hinaus tatsächlich erfolgten, diese jedoch weder die Nutzenbewertung relevant beeinflussten, noch in großer Zahl vorkamen. Dadurch wird noch einmal verdeutlicht - wie auch weiter oben in dieser Stellungnahme unter dem Punkt „Was ist optimierte Standardtherapie bei Systemischem Lupus Erythematodes und wie ist diese zu operationalisieren?“ ausgeführt - dass die Patienten in den beiden Phase III-Studien (BLISS-52 und BLISS-76) im wesentlichen individuell und zeitabhängig im Rahmen der Vorgaben der Studienprotokolle gut „führbar“ (d.h. anpassbar oder optimierbar) waren.</p> <p>Des weiteren können abschließend zu diesem Themenkomplex folgende Überlegungen zusätzlich etwas zu einer Plausibilitätsprüfung der IQWiG-Behauptung beitragen, in den Studien BLISS-52 und BLISS-76 habe, im Gegensatz zur Studie LBSL02, keine optimierte Standardtherapie vorgelegen:</p> <p>Offensichtlich geht das IQWiG davon aus, dass trotz einer mittleren</p>	

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erkrankungsdauer von mindestens 5 bis zu mehr als 8 Jahren bei Studienbeginn keine optimierte Standardtherapie vorgelegen habe. Diese Behauptung ist medizinisch nicht plausibel, denn es erscheint nicht verständlich, weshalb ausgerechnet die Patienten, die zur Teilnahme an diesen beiden Studien eingewilligt haben, von ihren Ärzten über Jahre hinweg „suboptimal“ behandelt worden sein sollten. Oder geht das IQWiG davon aus, dass eine ärztliche Behandlung in der vorliegenden Indikation generell nicht optimiert durchgeführt wird? Dies wäre gleichzeitig auch ein starkes Argument gegen die Wahl der „optimierten Standardtherapie“ als zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA: Wenn diese Therapieform im Alltag gar nicht vorkommt, könnte sie doch auch nicht „zweckmäßige Vergleichstherapie“ sein. Welche Argumentation hier auch gelten mag – jedenfalls steht das IQWiG offensichtlich auf dem Standpunkt, dass diese optimierte Standardtherapie bei Studienbeginn NICHT vorgelegen haben könne, denn das IQWiG erhebt als alleiniges Kriterium für die Beurteilung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Beantwortung der Frage, ob diese optimierte Standardtherapie <u>im Studienverlauf</u> appliziert worden ist.</p> <p>Daraus folgt aber, dass in einer Situation, von der behauptet wird, dass die Patienten in der hier vorliegenden Indikation weder vor dem Beginn der BLISS-Studien noch im Studienverlauf (also über 12 Monate) in der Basistherapie optimiert behandelt worden sein sollten (und das soll laut IQWiG in den Studien BLISS-52 und BLISS-76 der Fall gewesen sein), diese Patienten sich in ihrer Symptomatik und Krankheitsaktivität keinesfalls verbessert haben könnten. Eher steht zu erwarten, dass sie sich in einer solchen Situation im Mittel (eventuell sogar dramatisch) verschlechtert haben müssten oder günstigstenfalls stagnierten.</p> <p>Zur Überprüfung kann man sich die zeitlichen Verläufe des primären Endpunktes (SRI) in den Plazebo-Armen der Studien BLISS-52 und</p>	

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>BLISS-76 anschauen. Es zeigt sich (siehe Tabelle 1), dass im Studienverlauf solche systematischen Verschlechterungen im Mittel keinesfalls eingetreten sind, sondern sogar deutliche Verbesserungen.</p> <p>Tabelle 1: Verlauf des SRI über die Studiendauer in den Plazebo-Armen der Studien BLISS-52 und BLISS-76 sowie der Studie LBSL02 [Patienten mit hoher Krankheitsaktivität der Phase II und Phase III Studien]</p> <table border="1" data-bbox="152 817 1079 1383"> <thead> <tr> <th data-bbox="152 817 434 1056">Zeitpunkt (Differenz in Tagen [Wochen] zur Randomisierung)</th> <th data-bbox="443 817 622 1056">SRI (%) LBSL02 Plazebo (n= 37)</th> <th data-bbox="631 817 846 1056">SRI (%) HGS1006- C1057 BLISS-52 Plazebo (n = 156)</th> <th data-bbox="855 817 1079 1056">SRI (%) HGS1006- C1056 BLISS-76 Plazebo (n=131)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="152 1062 434 1120">0 [0]</td> <td data-bbox="443 1062 622 1120">0</td> <td data-bbox="631 1062 846 1120">0</td> <td data-bbox="855 1062 1079 1120">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1126 434 1184">28 [4]</td> <td data-bbox="443 1126 622 1184">8,1</td> <td data-bbox="631 1126 846 1184">21,8</td> <td data-bbox="855 1126 1079 1184">16,0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1190 434 1248">168 [24]</td> <td data-bbox="443 1190 622 1248">43,2</td> <td data-bbox="631 1190 846 1248">44,2</td> <td data-bbox="855 1190 1079 1248">35,1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1254 434 1343">308 [44]</td> <td data-bbox="443 1254 622 1343">nicht unter- sucht</td> <td data-bbox="631 1254 846 1343">34,0</td> <td data-bbox="855 1254 1079 1343">33,6</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1350 434 1383">364 [52]</td> <td data-bbox="443 1350 622 1383">37,8</td> <td data-bbox="631 1350 846 1383">34,6</td> <td data-bbox="855 1350 1079 1383">28,2</td> </tr> </tbody> </table>	Zeitpunkt (Differenz in Tagen [Wochen] zur Randomisierung)	SRI (%) LBSL02 Plazebo (n= 37)	SRI (%) HGS1006- C1057 BLISS-52 Plazebo (n = 156)	SRI (%) HGS1006- C1056 BLISS-76 Plazebo (n=131)	0 [0]	0	0	0	28 [4]	8,1	21,8	16,0	168 [24]	43,2	44,2	35,1	308 [44]	nicht unter- sucht	34,0	33,6	364 [52]	37,8	34,6	28,2	
Zeitpunkt (Differenz in Tagen [Wochen] zur Randomisierung)	SRI (%) LBSL02 Plazebo (n= 37)	SRI (%) HGS1006- C1057 BLISS-52 Plazebo (n = 156)	SRI (%) HGS1006- C1056 BLISS-76 Plazebo (n=131)																						
0 [0]	0	0	0																						
28 [4]	8,1	21,8	16,0																						
168 [24]	43,2	44,2	35,1																						
308 [44]	nicht unter- sucht	34,0	33,6																						
364 [52]	37,8	34,6	28,2																						

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese deutlichen „pre-post“-Effekte bezüglich des SRI in den Plazebo-Armen der Phase III Studien von 28% bis 35% nach 52 Wochen sind nach Ansicht des pU ein weiteres gewichtiges Argument gegen das Zutreffen der IQWiG-Hypothese vom „Nicht-Vorliegen“ einer optimierten Standardtherapie in diesen Studien. Diese Effekte werden durch die „add-on“-Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Belimumab ja noch deutlich, konsistent und statistisch signifikant übertroffen, was ja exakt der Gegenstand der Argumentation des pU zum vorhandenen Zusatznutzen ist (hier nicht extra ausgeführt, da im Nutzendossier dargelegt).</p> <p>Zusätzlich wird diese Argumentation durch die Gegenüberstellung der analogen Ergebnisse der Phase II Studie untermauert. Denn der Vergleich zwischen den Responderaten der Plazebo-Arme der Phase II und der Phase III Studien zeigt, dass die Behauptung des IQWiG nicht stichhaltig ist, eine Optimierung der Standardtherapie läge zwar in der Phase II Studie, nicht aber in den Phase III Studien vor.</p>	
<p>Ergebnisse der Subgruppenanalyse der „in-label“-Population (im Dossier als Population „aktiver SLE“ bezeichnet) der Phase II Studie LBSL02:</p> <p>Analog zu den im Nutzendossier dargestellten Ergebnissen für die Zielpopulation wurde für diese Stellungnahme zusätzlich eine Subpopulation der Phase II Studie LBSL02 untersucht, die sich analog derselben Kriterien der entsprechenden Zielpopulation der Phase III Studien definiert: Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (d.h. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement). Diese Subpopulation</p>	<p>Der G-BA betrachtet die vom pharmazeutischen Unternehmer explizit ausgeschlossene Phase II Studie LBSL02 für die Bewertung des Zusatznutzens relevant und berücksichtigt die Studie als unterstützende Evidenz zu den beiden Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76 in der Bewertung des Zusatznutzens.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>umfasst jeweils 37 Patienten in der Plazebo- und in der Belimumab-Gruppe, das entspricht jeweils ca. 33% der Gesamtstudienpopulation (mITT).</p> <p>In den Tabellen 2 bis 6 sind die Ergebnisse dieser Analyse inklusive der entsprechenden Ergebnisse der beiden Phase III Studien dargestellt. Letztere wurden bereits im eingereichten Nutzendossier beschrieben und werden im Rahmen dieser Stellungnahme lediglich zur besseren studienübergreifenden Vergleichbarkeit nochmals mit aufgeführt.</p> <p>Diese Subgruppenanalyse der Studie LBSL02 zeigt, dass es keine qualitativen Unterschiede zwischen den vorhandenen Daten zu Nutzen und Schaden bezüglich patientenrelevanter Endpunkte zwischen der Studie LBSL02 und den Phase-III-Studien BLISS-52 und BLISS-76 gibt. Mithin sehen wir darin weiterhin belastbare Evidenz, dass der IQWiG-Hypothese, die Studien BLISS-52 und BLISS-76 seien für eine Nutzenbewertung von Belimumab im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant, hingegen sei es ausschließlich die Studie LBSL02, nicht gefolgt werden kann. Zwar gibt es erkennbare Unterschiede, aber diese haben, wie im Dossier dargelegt, auch mit anderen Faktoren wie denen des Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der Endpunkterhebung zu tun.</p> <p>Wenn laut IQWiG also in der LBSL02-Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie (optimierte Standardtherapie) als Basistherapie vorgelegen hat, dann zeigen diese Ergebnisse, dass entweder diese in den Studien BLISS-52 und BLISS-76 ebenfalls weitestgehend vorgelegen haben muss – oder die Argumentation des IQWiG zur Unterschiedlichkeit dieser Studien gänzlich überzeichnet ist.</p> <p>Der pU bleibt seinerseits bei seinen Argumenten (siehe 4.3.1.1.1 Studien des pU), dass es vom Design her Unterschiede zwischen den Studi-</p>	

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p>en der Phase III und der Studie LBSL02 gegeben hat. Diese gestatten keine gemeinsame Betrachtung aller drei Studien in einer Meta-Analyse. Darüber hinaus gehört die Studie LBSL02, gerade wegen der im Studienverlauf sich manifestierenden Abweichungen der Basistherapie von einer medizinisch plausibel definierten „optimierten Standardtherapie“ (starke Erhöhungen der Steroiddosen im Studienverlauf vor allem im Plazebo-Arm), nicht zur Evidenzbasis der Nutzenbewertung von Belimumab im Rahmen der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese Evidenzbasis wird nach unserer unveränderten Einschätzung durch die beiden Studien BLISS52 und BLISS76 gebildet (wie im Dossier durchgehend dargestellt).</p> <p>Die hier vorgelegten Ergebnisse der Subpopulation der LBSL02 können aber im Sinne zusätzlicher Sicherheit interpretiert werden, dass dieses kleine Teilkollektiv prinzipiell die Aussagen zu Nutzen und Schaden basierend auf BLISS52 und BLISS76 nicht etwa in Frage stellt, sondern vielmehr untermauert.</p> <p>Tabelle 2: Demographie und Krankheitsaktivität zu Baseline [Patienten mit hoher Krankheitsaktivität der Phase II und Phase III Studien]</p> <table border="1" data-bbox="152 1056 1079 1315"> <thead> <tr> <th data-bbox="152 1056 412 1161">Patienten- charakteristika</th> <th colspan="2" data-bbox="423 1056 636 1161">LBSL02</th> <th colspan="2" data-bbox="647 1056 860 1161">HGS1006- C1057 BLISS-52</th> <th colspan="2" data-bbox="871 1056 1079 1161">HGS1006- C1056 BLISS-76</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="423 1169 524 1241">Plo.</th> <th data-bbox="535 1169 636 1241">Bel. 10mg</th> <th data-bbox="647 1169 748 1241">Plo.</th> <th data-bbox="759 1169 860 1241">Bel. 10mg</th> <th data-bbox="871 1169 972 1241">Plo.</th> <th data-bbox="983 1169 1079 1241">Bel. 10mg</th> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="423 1249 524 1315">N= 37</td> <td data-bbox="535 1249 636 1315">N= 37</td> <td data-bbox="647 1249 748 1315">N= 156</td> <td data-bbox="759 1249 860 1315">N= 171</td> <td data-bbox="871 1249 972 1315">N= 131</td> <td data-bbox="983 1249 1079 1315">N= 134</td> </tr> </thead> </table>	Patienten- charakteristika	LBSL02		HGS1006- C1057 BLISS-52		HGS1006- C1056 BLISS-76			Plo.	Bel. 10mg	Plo.	Bel. 10mg	Plo.	Bel. 10mg		N= 37	N= 37	N= 156	N= 171	N= 131	N= 134	
Patienten- charakteristika	LBSL02		HGS1006- C1057 BLISS-52		HGS1006- C1056 BLISS-76																	
	Plo.	Bel. 10mg	Plo.	Bel. 10mg	Plo.	Bel. 10mg																
	N= 37	N= 37	N= 156	N= 171	N= 131	N= 134																

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Alter [Mittelwert ± SD]	37,0 ± 10,0	40,6 ± 11,4	33,6± 11,3	33,4± 10,4	35,5± 9,9	36,6± 10,5	
Anteil Frauen	89,2%	97,3%	92,3%	97,7%	91,6 %	93,3 %	
Krankheitsaktivität nach SELENA-SLEDAI Score [Mittelwert ± SD]	11,4 ± 6,5	10,5 ± 4,1	10,8 ± 3,7	10,9 ± 4,0	11,4 ± 4,1	10,4 ± 3,5	
BILAG 1A oder 2B-Bewertungen	64,9%	73,0%	48,7%	58,5%	68,7 %	56,0 %	
PGA Score [Mittelwert ± SD]	1,4 ± 0,6	1,4 ± 0,6	1,4 ± 0,5	1,4 ± 0,5	1,5 ± 0,5	1,4 ± 0,6	
Anti-dsDNA positiv	100%	100%	100%	100%	100%	100 %	
niedriger C3-Spiegel (<900mg/L)	67,6%	73,0%	75,6%	74,9%	76,3 %	73,9 %	
niedriger C4-Spiegel (<16mg/dL)	78,4%	91,9%	86,5%	90,6%	90,1 %	93,3 %	
Abkürzung: SD = Standardabweichung; Bel. = Belimumab; Plo. = Plazebo							
Tabelle 3: SRI und seine Einzelkomponenten [Patienten mit hoher Krankheitsaktivität der Phase II und Phase III Studien]							

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
Endpunkt	LBSL02		HGS1006-C1057 BLISS-52		HGS1006-C1056 BLISS-76		Effektschätzer [95% Konfidenzintervall]		
	Plo.	Bel. 10m g	Plo.	Bel. 10m g	Plo.	Bel. 10m g	LBS L02	HG S10 06	HG S10 06
	N=37	N=37	N=156	N=171	N=131	N=134		- C10 57	- C10 56
SRI (Woche 52)	37,8 %	45,9 %	34,6 %	56,1 %	28,2 %	45,5 %	OR: 1,40 [0,5 5- 3,53]	OR* : 2,79 [1,7 3- 4,49]	OR* : 2,58 [1,5 0- 4,43]
SELENA -S EDAI (Abnahme ≥ 4 zu Woche 52)	43 2%	45,9 %	3 5%	56,7	31,3 %	47,8 %	OR: 1,12 [0,4 5- 2,79]	OR* : 2,66 [1, 5- 4,29]	OR* : 2,49 [1,4 6- 4,25]
BILAG (keine neuen 1A/2B zu Woche)	75,7 %	94,6 %	67 3%	80,1 %	60,3 %	71,6 %	OR: 5,63 [1,1 2- 28, 6]	OR* : 2,05 [1 2- 3,44	OR* : 1,65 [0,9 8- 2,78

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
5)]]]
PGA (keine Zu- nahme > 0,3 zu Wo- che 52)	73,0 %	94,6 %	63,5 %	77,8 %	56,5 %	70,1 %	OR: 6,48 [1,3 1- 32,0 7]	OR* : 2,00 [1,2 2- 3,28]	OR* : 1,79 [1,0 7- 2,99]
PGA (mittle- re ab- solute Ab- nahme zu Wo- che 52) [LS Mean ± SD]	- 0,33 ± 0,11	- 0,57 ± 0,11	- 0,31 ± 0,06	- 0,57 ± 0,06	- 0,43 ± 0,08	- 0,55 ± 0,07	Diff* *: - 0,24 [- 0,53 ;0,0 6]	Diff* **.: - 0,27 [- 0,40 ;- 0,14]	Diff* **.: - 0,12 [- 0,27 ;0,0 2]
<p>Abkürzung: LS Mean = Least Squares Mean; SD = Standardabweichung; OR = Odds Ratio; Diff = Differenz Belimumab minus Plazebo; Bel. = Belimumab; Plo. = Plazebo</p> <p>* adjustiert für Baseline SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie</p> <p>** adjustiert für Baseline PGA-Wert</p> <p>*** adjustiert für Baseline PGA-Wert, SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (< 2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie</p>									

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
Tabelle 4: Steroid-Reduktion [Patienten mit hoher Krankheitsaktivität der Phase II und Phase III Studien]											
Endpunkt	LBSL02		HGS100 6-C1057 LISS- 52		HGS100 6-C1056 BLISS- 7		Effektschätzer [95% Konfidenzinterva ll]				
	PI o.	Bel. 10 mg	PI o.	Bel. 10 mg	PI o.	Bel. 10 mg	LB SL0 2	HG S10 06 - C10 57	HG S10 06 - C10 56		
	N= 37	N= 37	N= 15 6	N= 171	N= 13 1	N= 134					
Reduktion um ≥50% und/oder auf ≤ 7,5mg/Tag (Woche 4 - 52)	33, 3 %	44, 4%	-	-	-	-	OR: 1,6 0 [0,4 4- 5,8 7]	nich t aus wer tbar	nich t aus wer tba		
Reduktion um ≥25% auf ≤ 7,5mg/Tag (Woche 40- 52)	-	-	11, 2 %	21, 8%	13, 6 %	12, 7%	nich t aus wer tbar	OR *: 2,2 0 [1,0 6- 4,6 0]	OR *: 0,9 2 [0,3 4- 2,4 8]		

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung										Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Baseline Steroid Dosis [Mittelwert ± SD]	9,3 ± 7,2	6,8 ± 5,7	12,2 ± 8,2	13,2 ± 9,3	10,5 ± 8,9	9,9 ± 8,1	-	-	-		
Baseline Steroid Dosis > 7,5mg	56,8 %	48,6 %	68,6 %	72,5 %	50,4 %	53,0 %	-	-	-		
<p>Abkürzung: SD = Standardabweichung; OR = Odds Ratio; Bel. = Belimumab; Plo. = Plazebo</p> <p>* adjustiert für Baseline SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (<2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie</p>											
<p>Tabelle 5: Lebensqualität [Patienten mit hoher Krankheitsaktivität der Phase II und Phase III Studien]</p>											
Endpunkt	LBSL02		HGS100 6-C1057 BLISS-52		HGS100 6-C1056 BLISS-76		Effektschätzer [95% Konfidenzintervall]				
	Plo	Bel	Plo	Bel	Plo	Bel	LB SL 02	HG S1	HG S1		
		10 mg		10 mg		10 mg		00 6	00 6		
	N= 37	N= 37	N= 15 6	N= 17 1	N= 13 1	N= 13 4		- C1 05 7	- C1 05 6		

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
SF-36 Physical Component Score: Change from Baseline (Woche 52)	1,2 ± 1,5 2	2,4 ± 1,2 4	3,1 8 ± 0,7 4	5,2 1 ± 0,7 4	4,4 0 ± 1,0 4	5,1 4 ± 0,9 8	Diff *: 1,1 1 [- 2,8 ;5, 0]	Diff **: 2,0 3 [0, 47; 3,5 9]	Diff **: 0,7 5 [- 1,1 6;2 ,65]
SF-36 Mental Component Score: Change from Baseline (Woche 52)	- 0,4 ± 1,4 9	- 1,8 ± 1,7 9	2,8 4 ± 0,9 4	3,4 7 ± 0,9 3	0,2 7 ± 1,3 5	1,8 7 ± 1,2 6	Diff *: - 1,4 4 [- 6,1 ;3, 2]	Diff **: 0,6 3 [- 1,3 4;2 ,60]	Diff **: 1,6 0 [- 0,8 7;4 ,08]
<p>Abkürzung: Diff = Differenz Belimumab minus Plazebo; Bel. = Belimumab; Plo. = Plazebo</p> <p>* adjustiert für die jeweiligen Baseline SF-36 Werte</p> <p>** adjustiert für die jeweiligen Baseline SF-36 Werte, SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (<2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie</p>									

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
Tabelle 6: Sicherheit/Verträglichkeit [Patienten mit hoher Krankheitsaktivität der Phase II und Phase III Studien]										
Endpunkt	LBSL02		HGS100 6-C1057 BLISS- 52		HGS100 6-C1056 BLISS- 76		Effektschätzer [95% Konfidenzintervall]			
	Plo. N=3 7	Bel. 10 mg N=3 7	PI o. N =1 56	Bel. 10 mg N= 171	PI o. N =1 31	Bel. 10 mg N= 134	LBS L02	HG S10 06 C10 57	HG S10 06 C10 56	
Unerwünsch- te Ereignisse	100 %	95 %	93 %	93 %	92 %	94 %	OR: 0,19 [0,0 1- 4,08]	OR: 1,01 [0,4 3- 2,35]	OR: 1,44 [0,5 6- 2,35]	
Schwerwie- gende Uner- wünschte Ereignisse	32%	22 %	14 %	15 %	20 %	28 %	OR: 0,57 [0,2 0- 1,63]	OR: 1,15 [0,6 2- 2,14]	OR: 1,54 [0,8 7- 2,73]	
Unerwünsch- te Ereignisse, die zum Ab- setzen der Studien-	11%	8%	8 %	5%	12 %	12 %	OR: 0,73 [0,1 5- 3,50	OR: 0,54 [0,2 2- 1,34	OR: 1,05 [0,5 0- 2,22	

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
medikation führten]]]
Todesfälle	0%	3%	1%	1%	0%	1%	OR: 3,08 [0,1 2- 78,1 4]	OR: 1,83 [0,1 6- 20,4 3]	OR: 2,96 [0,1 2- 73,2 0]
Infektionen	68%	73%	65%	66%	68%	75%	OR: 1,30 [0,4 8- 3,52]	OR: 1,06 [0,6 7- 1,67]	OR: 1,44 [0,8 4- 2,47]
Schwerwiegende Infektionen	8%	5%	7%	4%	8%	7%	OR: 0,65 [0,1 0- 4,12]	OR: 0,56 [0,2 1- 1,49]	OR: 0,87 [0,3 4- 2,22]
Abkürzung: OR = Odds Ratio; Bel. = Belimumab; Plo. = Plazebo									
Prävalenz und Inzidenz des Systemischen Lupus Erythematoses									
Zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz wurden aufgrund der mangelnden Datenlage für Deutschland entsprechende Studien aus anderen europäischen Ländern herangezogen. Der Kritik des IQWiG, dass die Übertragbarkeit dieser Daten auf Deutschland nicht hinreichend							Bei Angaben zur Anzahl der Patienten stellt der G-BA auf die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung ab. Der G-BA folgt der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers und bestimmt die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation mit		

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>diskutiert wird, kann entgegnet werden, dass alle einbezogenen Studien überwiegend Populationen kaukasischen Ursprungs untersuchten, weshalb eine Übertragbarkeit, insbesondere der Ethnie, gegeben ist.</p> <p>Das Institut kritisiert, dass die Angaben zur Prävalenz auf Schätzern aus Studien basieren, die aufgrund abweichender Krankheitsdefinitionen und Studienpopulationen untereinander nicht vergleichbar bzw. mit hoher Unsicherheit behaftet sind. Im Gegenzug präsentiert das Institut jedoch keinen Vorschlag zu einer alternativen Vorgehensweise, sondern bezieht in seine eigenen Berechnungen exakt dieselben Studien zur Schätzung der Prävalenz bzw. dieselben Anteilsschätzer für die Definition der Zielpopulation ein. Bei diesen eigenen Berechnungen kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, die Größe der Zielpopulation am besten anhand einer Spannweite anstelle eines Punktschätzers zu beschreiben. Eine unpräzise Darstellung im Sinne einer Intervallangabe ist im Rahmen der Verfahrensordnung für den pU jedoch nicht vorgesehen, weshalb der pU versucht, in seinem eingereichten Dossier der Unsicherheit der Schätzung durch die Anwendung des meta-analytischen Ansatzes gerecht zu werden. Der pU stimmt zu, dass „dieser Wert sowohl über- als auch unterschätzt sein“ kann. Dies ist jedoch kein Phänomen in diesem speziellen Fall, sondern eine gewisse Unsicherheit, die jeder Parameterschätzung im Allgemeinen zugrunde liegt - das liegt in der Natur des Schätzens.</p> <p>Darüber hinaus sind die resultierenden Intervallgrenzen der vom IQWiG berechneten Spannweite von 4600 bis 14 800 Patienten in der GKV-Zielpopulation für GSK anhand der in Abschnitt 3.1.3 der Nutzenbewertung aufgeführten Herleitung – ausgehend von 2,1 pro 10 000 bzw. 6,8 pro 10 000 - nicht nachvollziehbar und sollten demnach jeweils etwas niedriger liegen (bei ca. 3900 bis 12 600 Patienten).</p>	<p>ca. 7.000. Die Angabe zur Anzahl der Patienten basiert auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Belimumab.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nicht adäquate Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>In seiner Nutzenbewertung merkt das IQWiG an, dass die Darstellung des Verbrauchs und darauf aufbauend die Darstellung der Jahrestherapiekosten auf Basis von DDDs bei einer optimierten Standardtherapie nur bedingt aussagekräftig sind, da Therapien individuell angepasst werden. Dies ist kein neues Argument und trifft für die Verschreibung aller Therapien zu, wie bereits die folgende Definition des DIMDI zeigt: „Die DDD-Angaben der Klassifikation nach § 73 Absatz 8 SGB V sind eine rechtsichere Grundlage für die Bestimmung von Tagestherapiekosten, durch welche dem Arzt der Vergleich von Arzneimittelkosten erleichtert werden soll. Die Anwendung dieser Klassifikation gewährleistet für alle Hersteller und Präparate einen einheitlichen Bezug für die Angabe von Tagestherapiekosten. Dabei dienen die Tagesdosenangaben als Durchschnittsgröße, die nicht notwendigerweise die im Einzelfall angewendete Dosierung eines Arzneimittels wiedergibt. Dies gilt entsprechend auch für die auf dieser Basis errechneten Tagestherapiekosten.“ (7DIMDI - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2011). Da die Berechnung der Jahrestherapiekosten gemäß der Vorgaben des Nutzendossiers auf der Grundlage von DDDs dargestellt werden soll und das Ziel an dieser Stelle die Vergleichbarkeit von Jahrestherapiekosten und nicht die Berechnung tatsächlicher Jahrestherapiekosten eines individuellen Patienten ist, ist der Hersteller der Vorgabe des G-BA gefolgt (8Gemeinsamer Bundesausschuss 2011).</p> <p>Wie das IQWiG selbst schreibt, werden in der Therapie des SLE häufig Kombinationen von Wirkstoffen eingesetzt. Weshalb das IQWiG dann allerdings die Herangehensweise des pU, auf Basis der Daten der Kerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums (Berlin) nach Verordnungsanteilen der einzelnen Medikamente in der Pati-</p>	<p>Der G-BA sieht die optimierte Standardtherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie als die Anwendung der in Deutschland zur Behandlung des SLE zugelassenen Wirkstoffe unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus an, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Therapie verfolgt.</p> <p>Bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Kosten unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen für die Wirkstoffe/ Wirkstoffklassen Chloroquin/Hydroxychloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin abgebildet. Aufgrund der patientenindividuellen Variabilität der optimierten Standardtherapie besteht in der klinischen Anwendung eine Vielzahl an Kombinationsmöglichkeiten (mitunter) mehrerer Wirkstoffe sowie unterschiedlicher Dosierungen.</p> <p>Der Patientenindividualität wird in Form einer Spannenangabe für die Kosten Rechnung getragen. Diese Spanne umfasst den Einsatz eines einzelnen Wirkstoffes in der minimalen Dosierung bis zum Einsatz einer Kombinationstherapie der vier Wirkstoffe Hydroxychloroquin, Indometacin (exemplarisch für NSAIDs), Prednisolon (exemplarisch für Glukokortikoide), Azathioprin in den maximalen Dosierungen.</p> <p>Auf die vom pharmazeutischen Unternehmer abgestellten gewichteten Verordnungsanteile der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird kein Bezug genommen. Die Gewichtung wurde auf Basis der Versorgungsdaten aus der Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren beim Deutschen Rheumaforschungszentrum</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>entenpopulation gewichtete Gesamtkosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie und die Begleittherapie zur Belimumab-Gabe zu berechnen nicht akzeptiert, wird nicht begründet und vom pU deswegen als nicht überzeugend erachtet. Die Herleitung der vom pU dargestellten Gewichtung ist transparent und nachvollziehbar im Dossier dargestellt.</p> <p>Zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt das IQWiG für alle der im Rahmen der Therapie eingesetzten Medikamente theoretische Spannen an, in denen sich die Kosten bewegen müssen. Der pU hält diese Spannen für ein ergänzendes theoretisches Konstrukt, das die seitens des pU vorgelegt Abschätzung der gewichteten Gesamtkosten informativ ergänzt. Es ist allerdings anzumerken, dass der „untere Orientierungswert der Jahrestherapiekosten bei der minimalen kontinuierlichen Gabe des günstigen Wirkstoffes (NSAID)“ von 36,74€ (S. 26 und S.31) ein genauso (un)wahrscheinlicher Fall ist, wie ein oberer Orientierungswert der addierten Jahrestherapiekosten bei der maximalen kontinuierlichen Gabe jeweils eines Wirkstoffes aus allen Wirkstoffklassen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser obere Orientierungswert liegt bei 2.208,73 € und muss nach Ansicht von GSK in Abschnitt 5.4. (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) (S.31) ergänzt werden.</p> <p>Auch kann der pU die Kritik des IQWiG, dass die Darstellung der Kosten von Belimumab unvollständig sei, da die Kosten der Begleittherapie nicht aufgeführt worden seien, nicht nachvollziehen. Die Kosten der Begleittherapie, welche im Dossier von GSK als Kosten der Basistherapie benannt sind, werden unter 3.3.5 „Angaben zu Jahrestherapiekosten“ aufgeführt und zu den Kosten von Belimumab hinzu addiert. Zur Herleitung der Kosten der Begleittherapie zur Therapie mit Belimumab wird auf die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie verwiesen,</p>	<p>(DRFZ) vorgenommen. Bei der hierzu vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Unterlage handelt es sich nicht um eine wissenschaftliche Arbeit sondern um eine Power Point Präsentation. Eine Überprüfung der Qualität und Aussagesicherheit der Daten ist an Hand der vorliegenden Präsentation nicht möglich.</p> <p>In der vorliegenden Situation hält der G-BA es für sachgerecht bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht auf die DDDs abzustellen, sondern die Kosten der Präparate für die unterschiedlichen Dosierungen laut Fachinformationen anzugeben.</p> <p>Der Wirkstoff Belimumab besitzt eine Zulassung als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen. Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (optimierte Standardtherapie) sind als zusätzlich notwendige Arzneimittelkosten zu berücksichtigen.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
da diese mit der Basistherapie identisch ist.	
<p>Qualitätsgesicherte Anwendung</p> <p>Im Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4) gibt das IQWiG in seiner Bewertung an, dass Abschnitt 3.4.1 des Dossiers Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen soll, die sich aus der Fach- oder Gebrauchsinformation ergeben. Die seitens des pU gemachten Angaben seien jedoch insbesondere im Abgleich mit den Inhalten von Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation von Belimumab nicht umfassend.</p> <p>Für den pU ist diese Bewertung nicht nachvollziehbar, da wie in der Formatvorlage in Anlage II.5 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA gefordert, sämtliche Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer u. E. vollständig angegeben sind. Zusätzlich sind die Angaben zu kurz- oder langfristigen Überwachungsmaßnahmen enthalten und inwieweit die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen. Ebenfalls sind Angaben enthalten, welche Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Es wurde lediglich darauf verzichtet, Angaben zu speziellen Patientengruppen oder zur Art der Anwendung aufzuführen, die so in der Vorlage nicht gefordert werden, sowie auf die Wiederholung von Vorsichtsmaßnahmen, die bereits im Rahmen der Überwachungsmaßnahmen genannt wurden.</p> <p>In diesem Zusammenhang möchte der pU darauf hinweisen, dass die</p>	<p>Die Darstellung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung gemäß Fach- und Gebrauchsinformation in Modul 3 des Dossiers muss umfassend erfolgen.</p> <p>Die vom IQWiG im Nutzenbewertungsbericht formulierten Hinweise bezüglich fehlender Angaben stellen jedoch keine Konsequenz für die Nutzenbewertung dar.</p>

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Produktinformation zu Benlysta® nach der Einreichung des Dossiers am 31.01.2012 gemäß Entscheidung der Europäischen Kommission vom 19.03.2012 geändert wurde. Diese Änderung betrifft insbesondere Abschnitt 4.2 und 4.4 der Fachinformation und beinhaltet zusätzliche Aussagen zur qualitätsgesicherten Anwendung. Kommissionsentscheidung sowie die überarbeitete Produktinformation finden sich im Anhang dieser Stellungnahme (°DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 19.3.2012 über die Änderung der mit dem Beschluss K(2011)5195 (endg.) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „Benlysta - belimumab“).</p> <p>Abschnitt 3.4.3. des Dossiers soll Angaben zu vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans sowie Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen beinhalten. Das IQWiG bemängelt hier eine Unvollständigkeit der Angaben. Als Begründung wird angeführt, dass über die Routine Pharmakovigilanz hinausgehende Maßnahmen nicht benannt werden. Es wäre der Vollständigkeit des Abschnitts dienlich, auch die Pharmakovigilanzaktivitäten vollständig auszuführen und somit eine Transparenz z. B. hinsichtlich der geplanten Studien zu schaffen.</p> <p>Der pU kann nachvollziehen, dass Pharmakovigilanzaktivitäten im Rahmen der Bewertung von Interesse sind. Die Anforderung, die Aktivitäten im Dossier zu beschreiben, geht jedoch so aus den vorgegebenen Formatvorlagen des G-BA u. E. nicht hervor. Die Formatvorlagen in Anlage II.5 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung fordern lediglich eine Benennung der vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Zusätzlich sollen Anga-</p>	

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ben zur Umsetzung dieser Maßnahmen gemacht werden. Die Maßnahmen zur Risikominimierung und deren Umsetzung sind vollständig im Dossier beschrieben, eine Beschreibung der „proposed pharmacovigilance activities (routine and additional)“ ist nicht gefordert.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 26 und S. 31	<p>Anmerkung:</p> <p>Wie bereits bei den allgemeinen Aspekten angemerkt, wird unter 3.2.5 Jahrestherapiekosten und 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung in der (²IQWiG 2012) ausschließlich der untere Orientierungswert der Jahrestherapiekosten bei der minimalen, kontinuierlichen Gabe des Wirkstoffes (NSAID) angegeben. GSK schlägt vor, diesen Satz um einen weiteren zu ergänzen, in dem zusätzlich der obere Orientierungswert der addierten Jahrestherapiekosten bei der maximalen kontinuierlichen Gabe jeweils eines Wirkstoffes aus allen Wirkstoffklassen der zweckmäßigen Vergleichstherapie angegeben wird.</p> <p>Vorgeschlagene Ergänzung:</p> <p>Ein oberer Orientierungswert der addierten Jahrestherapiekosten bei der maximalen kontinuierlichen Gabe jeweils eines Wirkstoffes aus allen Wirkstoffklassen der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt bei 2.208,73 €.</p>	<p>Zur Bewertung der Darstellung der Kosten siehe Stellungnahme GSK „allgemeine Aspekte“</p> <p>Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen zwischen 44,64 € - 1.237,76 €. Dabei stellt die untere Grenze eine kontinuierliche, tägliche Einnahme von 5mg Prednisolon dar. Die obere Grenze ergibt sich aus der kontinuierlichen, täglichen Einnahme von Prednisolon 100mg, Hydroxychloroquin 310mg, Azathioprin 3mg/kg/KG und Indometacin 150mg. Hierbei handelt es sich um die für die zweckmäßige Vergleichstherapie benannten Wirkstoff(klassen). Die Angaben basieren auf den jeweiligen Fachinformationen.</p>

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Bertsias, G., Ioannidis, J. P., Boletis, J., Bombardieri, S., Cervera, R., Dostal, C., Font, J., Gilboe, I. M., Houssiau, F., Huizinga, T., Isenberg, D., Kallenberg, C. G., Khamashta, M., Piette, J. C., Schneider, M., Smolen, J., Sturfelt, G., Tincani, A., van, V. R., Gordon, C., Boumpas, D. T. 2008, "EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics", *Ann Rheum.Dis*, vol. 67, no. 2, pp. 195-205.
2. IQWiG 2012, "IQWiG-Berichte - Nr. 128: Belimumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V"
http://www.g-ba.de/downloads/92-975-106/2011-07-27-D-012_Belimumab_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf (eingesehen am 2-5-2012)
3. Y Ioannou, D. A. I. Current concepts for the management of systemic lupus erythematosus in adults: a therapeutic challenge. *Postgrad Med J* 2002;78:599–606. 2002.
Ref Type: Journal (Full)
4. Murray B Urowitz, M. F. I. N. B. D. I. a. D. D. G. Prolonged remission in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2005;32:1467-1472. 2012.
Ref Type: Journal (Full)
5. Gemeinsamer Bundesausschuss 2011, *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2011-B-003 Belimumab zur Behandlung des systemischen Lupus erythematosus*, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin.
6. Merck 2010, "Fachinformation Decortin® H (Prednisolon)"
7. DIMDI - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, WIdO Wissenschaftlichen Institut der AOK 2011, "Anatomisch-therapeutischchemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2011"
PrFont34Bin0BinSub0Frac0Def1Margin0Margin0Jc1Indent1440Lim0Lim1 <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2011/atc-ddd-amtlich-2011.pdf> (eingesehen am 25-3-2011)
8. Gemeinsamer Bundesausschuss 20-11-2011, "Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V"
http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2996/II.5_Dossiervorlage_Modul3.pdf (eingesehen am 21-5-2012)
9. 19-3-2012, "DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 19.3.2012 über die Änderung der mit dem Beschluss K(2011)5195 (endg.) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „Benlysta - belimumab)"

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

Datum	22. Mai 2012
Stellungnahme zu	Belimumab/Benlysta®
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) Der Vorstand Köpenicker Str 48/49 10179 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In seinem Dossier kommt das IQWiG zur der Feststellung, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen des Wirkstoffes Belimumab im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt, und dass es keine Patientengruppen gibt, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen belegt ist. Über den Zusatznutzen beschließt abschließend der G-BA.</p> <p>Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie kann nachvollziehen, dass es aufgrund der bisher vorliegenden Daten schwierig zu entscheiden ist, welche SLE-Patienten den größten Zusatznutzen von Belimumab haben werden.</p>	
<p>Darüber hinausgehend erkennt die Fachgesellschaft an, dass es sich bei der Nutzenbewertung gemäß § 35 A SGB 5 um ein standardisiertes Verfahren handelt, in dem es durchaus schwierig sein kann, der besonderen Situation jeder einzelnen Erkrankung und damit den Bedürfnissen der Betroffenen gerecht zu werden. Dies wird an dem vorgelegten Dossier sehr deutlich.</p>	
<p>Methodisch fordert das IQWiG mit den gemachten Vorgaben eine Studie ein, die es in dieser Form beim SLE – allein schon aus ethischen Gründen - nicht geben kann, zumindest nicht im Rahmen einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Doppelblind-Studie.</p>	<p>Bezüglich der Berücksichtigung der Zulassungsstudien siehe Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p>
<p>Im Sinne unserer Patienten sollten wir auch in Deutschland die Möglichkeiten von Belimumab nutzen können. Langzeitinformationen über den Zusatznutzen müssen in prospektiven Kohorten gewonnen werden. Dafür muss das Medikament aber den Patienten in Deutschland zur Verfügung stehen.</p>	<p>Bezüglich der Berücksichtigung Langzeitinformationen siehe Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p>

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als wissenschaftliche Fachgesellschaft beteiligen wir uns nicht an der Diskussion um den Preis für Benlysta®, uns ist jedoch bewusst, dass dieser durchaus einen wesentlichen Einfluss auf die Möglichkeit hat, unsere Patienten mit dieser neuen Substanz zu behandeln.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

<p>Anmerkung:</p> <p>Die deutschen Rheumatologen haben sich ganz unabhängig von der Diskussion um den Nutzen von Belimumab in einem Konsensusprozess zur optimierten Standardtherapie geäußertⁱ. Dabei nehmen sie zur Standardimmunsuppression Stellung und in den übergeordneten Therapieprinzipien eindeutig zur Notwendigkeit einer möglichst niedrig-dosierten Glukokortikoidtherapie.</p> <p>Die empfohlene Standardimmunsuppression entspricht weitgehend den Therapeutika, die gemäß Studienprotokoll in BLISS 76 zugelassen warenⁱⁱ.</p> <p>Das IQWiG inkludiert (auf der Basis der anhängenden Kostenkalkulation) in eine optimierte Standardtherapie Glukokortikoid-Dosen bis zu 100 mg Prednisolon/Tag. Dies kann keine optimierte Standardtherapie sein, weil so hohe Dosen insbesondere zu den bekannten Komplikationen Osteoporose, Diabetes mellitus, Infektion und beschleunigter Arteriosklerose führen, die die Langzeitprognose von Lupuspatienten deutlich verschlechtern und die Mortalität erhöhenⁱⁱⁱ. Auch die EULAR Empfehlungen zum SLE^{iv} und zur Glukokortikoidtherapie^v machen deutlich, dass nur Dosen von $\leq 7,5$ mg/Tag für die Patienten sicher sind und die Notwendigkeit höherer Dosen den Einsatz von Immunsuppressiva erforderlich macht.</p> <p>In diesem Sinne können Glukokortikoid-Dosen über 7,5 mg/Tag Prednisolon-Äquivalenzdosis nicht als optimierte Standardtherapie angesehen werden. Gerade die wiederholte Notwendigkeit einer Dosiserhöhung ist ein</p>	<p>Der G-BA sieht die optimierte Standardtherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie als die Anwendung der in Deutschland zur Behandlung des SLE zugelassenen Wirkstoffe unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus an, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Therapie verfolgt. Die in den Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76 in der Kontrollgruppe verwendete Standardtherapie bildet diese Vorgabe nach Auffassung des G-BA hinreichend ab.</p> <p>In der Initialphase der Zulassungsstudien liegt nach Auffassung des G-BA die Möglichkeit zur Optimierung bezüglich des Einsatzes der Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen Chloroquin/Hydroxychloroquin, NSAIDs; Glukokortikoide, Azathioprin vor. Die Restriktion der Anpassung der Standardtherapie durch das Studiendesign in der zweiten Hälfte der Behandlungsdauer der Studien steht einer optimierten Standardtherapie nicht entgegen. In der Erhaltungsphase der Therapie des SLE wird der maximale Einsatz der für die Begleitmedikation zur Verfügung stehenden Wirkstoffe, insbesondere auch bezüglich der Dosierungen, z.B. für Glukokortikoide, nicht im Sinne einer optimierten Standardtherapie gesehen.</p> <p>Der G-BA stellt keine Abweichung von wesentlichen Anforderungen, die sich aus den Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben und für eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens erforderlich sind, fest. Der G-BA bewertet aufgrund dieser Einschätzung die im Dossier eingereichten Studien BLISS-52 und BLISS-76 als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens.</p>
---	--

<p>Beleg für eine nicht-optimierte Standardtherapie.</p> <p>Das IQWiG verknüpft dann für die „optimierte Standardtherapie“ eine symptomatische Therapie mit NSAR mit einer immunmodulierenden Therapie. Im Zusammenhang mit Belimumab kann aber nur die optimierte immunmodulative Therapie gemeint sein. Denn sonst müssten andere Begleittherapien wie Antihypertensiva, Lipidsenker und UV-Schutz ebenfalls miteinbezogen werden, die ebenfalls eine große Bedeutung für das Outcome der Patienten haben⁴.</p> <p>Es ist in diesem Zusammenhang irritierend, dass das IQWiG Ibuprofen als optimierte Standardtherapie auflistet, obwohl der SLE als Anwendungsbeschränkung für Ibuprofen gilt, wie der Fachinformation zu entnehmen ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Begleitmedikation in BLISS 52 und 76 als optimierte Standardtherapie anerkennen.</p>	<p>Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA Kapitel 5 § 6 Abs.3 muss die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Zulassung für das Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels besitzen. Unter Berücksichtigung dieser Vorgabe wurden bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Arzneimittel mit entsprechender Zulassung zur Behandlung des SLE berücksichtigt. Zudem wurde im Sinne der optimierten Standardtherapie auf Arzneimittel abgestellt, die zur Behandlung von direkt mit der Erkrankung in Verbindung stehenden Symptomen dienen. Arzneimittel zur Behandlung von Begleiterkrankungen wurden nicht eingeschlossen.</p> <p>Vom G-BA wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie folgende optimierte Standardtherapie bestimmt:</p> <p>Chloroquin/Hydroxychloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide, Azathioprin, ggf. Cyclophosphamid) unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus der Wirkstoffe.</p> <p>NSAIDs sind zur symptomatischen Behandlung von Schmerz und Entzündung, angezeigt. Dabei handelt es sich um regelmäßig im Rahmen des SLE auftretende Symptome. In den EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics [G Bertsias et al., Ann Rheum Dis 2008;67:195–205.] wird beispielsweise die Anwendung von NSAIDs bei SLE Patienten ohne Major-Organbeteiligung als Therapieoption aufgeführt. Die Anwendung von Antihypertensiva oder Statinen sowie der UV Schutz nur als Begleitmedikation genannt.</p> <p>Im Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Belimumab wurde exemplarisch für NSAIDs auf den Wirkstoff Indometacin abgestellt. Die Fachinformation zu Indometacin (z.B. Indomet-ratiopharm®) enthält keine Anwendungsbeschränkung für SLE.</p>
--	--

<p>Anmerkung:</p> <p>Wenn man bei einem so seltenen Krankheitsbild wie dem SLE - mit noch dazu von Patient zu Patient variierendem Erscheinungsbild - Daten für eine endgültige Nutzenbewertung gewinnen will, dann ist dies nach Einschätzung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie nur in mehrjährigen Studien möglich. Es geht bei neuen Therapieoptionen zum SLE bisher vor allem darum, den Langzeitnutzen für den Patienten in der sog. Erhaltungstherapie nachzuweisen. Dieser umfasst 1. die kontinuierliche Reduktion der Krankheitsaktivität, um schwerwiegende Organschäden zu verhindern, 2. die Reduktion von Mortalität durch Infektionen und beschleunigte Arteriosklerose und 3. eine möglichst niedrige-dosierte Glukokortikoid-Medikation (s.o.)^{1,3}. Solche Informationen können nur mit Zulassung und Langzeiteinsatz des innovativen Medikamentes gewonnen werden und können für Belimumab heute noch nicht vorliegen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bis zum Vorliegen von Langzeitdaten bleibt festzustellen, dass nach den Daten der Zulassungsstudien mit Belimumab Krankheitsaktivität und Schübe signifikant gesenkt werden können, ebenso der Glukokortikoid-Bedarf. Beides führt nach heutigem Kenntnisstand zur Reduktion von Damage (Schaden in Folge von Krankheit und Medikation)^{3,vi}, was wiederum eine verringerte Mortalität zur Folge hat und eine verbesserte Lebensqualität für die Betroffenen^{vii}.</p>	<p>Die Bewertung des Nutzens, insbesondere des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt gemäß § 35a SGB V zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff.</p> <p>Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, einschließlich aller von Ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen, die zu diesem Zeitpunkt vorliegen.</p> <p>Eine erneute Nutzenbewertung kann wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse durchgeführt werden Dies können z.B. Studien zur Langzeitanwendung angemessener methodischer Qualität (vorrangig klinische Studien) bezüglich des Nutzens/Zusatznutzens zu patientenrelevanten Endpunkten, einschließlich der Bewertung von Nebenwirkungen sein.</p> <p>Die Seltenheit einer Erkrankung wird gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 (so genannte Orphan Drugs) gewürdigt. Diese Voraussetzung liegt für Belimumab nicht vor.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss sieht die im Dossier eingereichten Studien BLISS-52 und BLISS-76 als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens an.</p> <p>In den Studien wurde als primärer Endpunkt der SLE-Responder-Index (SRI) - ein Kombinationsendpunkt aus den drei Messinstrumenten SELENA-SLEDAI-Score, BILAG-Index und PGA - gewählt. Der G-BA bewertet diesen Kombinationsendpunkt als patientenrelevant. Die Größe des Effektes für Belimumab (10mg/kg KG) in der Meta-Analyse der Studien BLISS-52 und BLISS-76 beträgt (OR=2,365 KI [1,559-3,589] ARR= 17,6%). Die Daten in BLISS-76 (OR=2,07 [KI 1,05-4,09]; ARR=13,3 %) zeigten jedoch einen geringeren Effekt als in BLISS-52 (OR=2,56 [KI 1,52-4,09]; ARR=19,5 %).</p>
---	--

		<p>Die Vermeidung von Schüben (schwerer Schübe SELENA-SLEDAI Flare Index (SFI), Schübe nach BILAG 1A/2B) in der Behandlung des SLE bewertet der G-BA ebenfalls als patientenrelevant.</p> <p>Für die Endpunkte „Zeit bis zum ersten schweren Schub“ und „Anzahl schwere Schübe pro Patientenjahr“ liegt für Belimumab ein positiver signifikanter Effekt bezüglich des SFI vor. Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Schub (1A/2B)“ besteht für Belimumab kein signifikanter Unterschied. Für den Endpunkt „Anzahl Schübe pro Patientenjahr“ liegt für Belimumab ein positiver signifikanter Effekt vor.</p> <p>Die Reduktion der Dosierung der Glukokortikoide in der Therapie des SLE ist ein anerkanntes Therapieziel. Der Einsatz von Glukokortikoide, insbesondere in hohen Dosierungen über längere Zeiträume kann zu häufigem Auftreten von Nebenwirkungen führen. Nach Auffassung des G-BA wird Reduktion der Dosierung der Glukokortikoide als ein relevantes Surrogat für die Vermeidung Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen angesehen.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten Endpunkte „Reduktion um $\geq 25\%$ auf $\leq 7,5$mg Prednisolon-Dosisäquivalent/Tag“, „Reduktion auf $\leq 7,5$ mg Prednisolon-Dosisäquivalent//Tag zu Woche 52“, „Erhöhung auf $> 7,5$ mg Prednisolon-Dosisäquivalent/Tag zu Woche 52“ zeigen in der metaanalytischen Zusammenfassung der BLISS-Studien keine signifikanten Unterschiede.</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität [SF-36 Health Survey PCS (Körperliche Gesundheit) und MCS Sore (Psychische Gesundheit) und EQ-5D] sowie das Auftreten von Nebenwirkungen [(schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE), (schwerwiegende) Infektionen, Tod, Absetzen der Studienmedikation aufgrund UE] wurde vom G-BA in der Bewertung berücksichtigt. Diese Endpunkte zeigten keine Signifikanz in den Ergebnissen.</p> <p>Daten zur Verringerung der Mortalität liegen nicht vor.</p>
--	--	--

Literaturverzeichnis

1

TY - JOUR

TI - Current state on „off label“ therapeutic options for systemic lupus erythematosus, including biological immunosuppressive agents, in Germany, Austria, and Switzerland – a consensus report

AU - Aringer M

PY - 2012

SP - 386

EP - 401

JO - Lupus

VL - 21

ER -

¹ Studienprotokoll BLISS 76 (Auszug)

Erlaubte Immunsuppressiva (inkl. Dosierungen):

Azathioprine – 300 mg/day

6-mercaptopurine – 300 mg/day

Mycophenolate mofetil (PO)/ mycophenolate mofetil hydrochloride (IV) – 4 g/day

Mycophenolate sodium (PO) – 2.88 g/day

Methotrexate – 25 mg/week

Oral cyclophosphamide – 2.5 mg/kg/day

Cyclosporine – 4 mg/kg/day

1

TY - JOUR

TI - Glucocorticoid use and abuse in SLE.

AU - Ruiz-Irastorza G

PY - 2012

UR - doi:10.1093/rheumatology/ker410

JO - Rheumatology

ER -

1

TY - JOUR

TI - EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a task force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics.

AU - Bertsias G

PY - 2008

SP - 195

EP - 205

JO - Ann Rheum Dis

VL - 67

ER -

1

TY - JOUR

TI - Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice.

AU - Van der Goes MC

PY - 2010

SP - 1913

EP - 1919

JO - Ann Rheum Dis

VL - 69

ER -

1

TY - JOUR

TI - The 1000 Canadian faces of lupus: Determinants of disease outcome in a large multi-ethnic cohort.

AU - Peschken CA

PY - 2009

SP - 1200

EP - 1208

JO - J Rheumatol

VL - 36

ER -

1

TY - JOUR

TI - Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years

AU - Chambers SA

PY - 2009

SP - 673

EP - 675

JO - Rheumatology

VL - 48

ER -

5.3 Stellungnahme vom Berufsverband deutscher Rheumatologen (BDRh) e. V.

Datum	22.05.2012
Stellungnahme zu	Belimumab
Stellungnahme von	Berufsverband Deutscher Rheumatologen (BDRh) e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BDRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine schwere Autoimmunerkrankung mit vielen therapeutischen Problemen und auch damit verbundenen Komplikationen. Historische Durchbrüche in der Therapie stellten die Einführung der Glucocorticoide und von Cyclophosphamid dar, letzteres insbesondere bei Nieren- und Nervenbeteiligung.</p>	
<p>Glucocorticoide sind durch das Auftreten von Nebenwirkungen nur begrenzt einsetzbar. Gerade der Krankheitsbeginn in jungen Jahren erfordert Glucocorticoid-einsparende Therapieformen (1, 2).</p>	
<p>SLE-Patienten über viele Jahre betreuende Rheumatologen sehen sich in praxi immer wieder mit (Langzeit-) Nebenwirkungen der Glucocorticoide konfrontiert und sind gezwungen, Immunsuppressiva wie Hydroxychloroquin oder Azathioprin einzusetzen. Dabei muss auch auf andere Substanzen ohne Zulassung für den SLE zurückgegriffen werden (z.B. Mycophenolatmofetil oder Cyclosporin A). Dabei müssen unzumutbare Regressrisiken eingegangen werden.</p>	
<p>Einen therapeutischen Durchbruch in der Rheumatologie stellen die sogenannten Biologicals dar, zu denen auch Belimumab zählt. Durch die gezielte Beeinflussung immunologischer Reaktionen erlauben sie einen Therapieeffekt bei bislang nicht gekannter (Langzeit-) Verträglichkeit. Belimumab ist die erste Neuentwicklung zur Behandlung des SLE und basiert auf der Beobachtung einer verstärkten Aktivierung von B-Lymphozyten (erhöhter BAFF-Spiegel) bei SLE-Patienten.</p>	
<p>Klinische Studien haben eine lange Tradition in der Rheumatologie und basieren auf der Beobachtung eines Behandlungseffektes bei einer</p>	<p>Wie in der Bewertung der Stellungnahme von GSK bereits ausgeführt, sieht der G-BA die im Dossier eingereichten Studien BLISS-52 und</p>

Stellungnehmer: BDRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Alternativtherapie oder einem sogenannten add on (3). Dieses Prinzip wurde auch bei den Zulassungsstudien zu Belimumab angewendet. Dem entspricht auch die Alltagspraxis, die eine ständige Anpassung der Glucorticoid-Dosis vermeiden will.	BLISS-76 als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens an. Das in den Zulassungsstudien als Komparator gewählte Therapieregime akzeptiert der G-BA als optimierte Standardtherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
NSAR und Coxibe sind keine „echten“ Antirheumatika. Gerade auch die Kombination mit Glucorticoiden ist ungünstig und sollte vermieden werden.	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden vom G-BA Arzneimittel mit entsprechender Zulassung zur Behandlung des SLE sowie Arzneimittel zur Behandlung von direkt mit der Erkrankung in Verbindung stehenden Symptomen berücksichtigt.</p> <p>Vom G-BA wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie folgende optimierte Standardtherapie bestimmt:</p> <p>Chloroquin/Hydroxychloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide, Azathioprin, ggf. Cyclophosphamid) unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus der Wirkstoffe.</p> <p>NSAIDs sind zur symptomatischen Behandlung von Schmerz und Entzündung, angezeigt. Dabei handelt es sich um regelmäßig im Rahmen des SLE auftretende Symptome. In den EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics [G Bertsias et al., Ann Rheum Dis 2008;67:195–205.] wird beispielsweise die Anwendung von NSAIDs bei SLE Patienten ohne Major-Organbeteiligung als Therapieoption aufgeführt.</p> <p>Der G-BA sieht die optimierte Standardtherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie als die Anwendung der oben genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen (einzeln oder in Kombination) unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus und der zugelassenen Dosierungen an, die eine bestmögliche patientenindividuell optimierte</p>

Stellungnehmer: BDRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapie verfolgen.
<p>Belimumab zeigt in den Studien „BLISS 52“ und „BLISS 76“ eine Verbesserung patientenseitiger als auch sogenannter objektiver Parameter (z.B. Complementverbrauch, Autoantikörpertiter). Beides sollte bei der Bewertung von Belimumab Berücksichtigung finden, da SLE-Patienten klinisch sehr heterogen und patientenseitige Parameter schwer skalierbar und vergleichbar sind. Die Ablehnung der BLISS 52 und 76 Studien kann deshalb nicht nachvollzogen werden.</p>	<p>Patientenrelevante Endpunkte für die Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V sind Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen.</p> <p>Die Zulassungsstudien BLISS 52 und BLISS 76 wurden vom G-BA in der Bewertung berücksichtigt. Der Nachweis eines Zusatznutzens ist in der Patientenpopulation „erwachsene 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 und bei deren Standardtherapie es sich um in Deutschland für die Indikation zugelassene Wirkstoffe handelt“, zu führen.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Zulassungsstudien SLE-Responder-Index (SRI) - ein Kombinationsendpunkt aus den drei Messinstrumenten SELENA-SLEDAI-Score, BILAG-Index und PGA - wurde als patientenrelevant gewertet.</p> <p>Die Vermeidung von Schüben (schwerer Schübe SELENA-SLEDAI Flare Index (SFI), Schübe nach BILAG 1A/2B) in der Behandlung des SLE bewertet der G-BA ebenfalls als patientenrelevant.</p> <p>Die Reduktion der Dosierung der Glukokortikoide in der Therapie des SLE ist ein anerkanntes Therapieziel. Der Einsatz von Glukokortikoiden, insbesondere in hohen Dosierungen über längere Zeiträume kann zu häufigem Auftreten von Nebenwirkungen führen. Nach Auffassung des G-BA wird Reduktion der Dosierung der Glukokortikoide als ein relevantes Surrogat für die Vermeidung Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen angesehen.</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität [SF-36 Health Survey PCS</p>

Stellungnehmer: BDRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(Körperliche Gesundheit) und MCS Sore (Psychische Gesundheit) und EQ-5D] sowie das Auftreten von Nebenwirkungen [(schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE), (schwerwiegende) Infektionen, Tod, Absetzen der Studienmedikation aufgrund UE] wurde vom G-BA in der Bewertung berücksichtigt. Daten zur Verringerung der Mortalität liegen nicht vor.
Seit seiner Zulassung wird Belimumab wie auch die anderen Biologicals in der Rheumatologie klinisch gezielt und individuell eingesetzt. TNF-Blocker haben weder den Einsatz von Methotrexat bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis ersetzt noch soll Belimumab Glucocorticoide und / oder Azathioprin ersetzen. Dies berücksichtigt auch das Studiendesign von Belimumab. Das sollte bei Nutzen-/Kosten-Analysen Berücksichtigung finden.	Für Belimumab wurde eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V – nicht eine Kosten-Nutzen-Bewertung § 35b SGB V – durchgeführt.
Zusammenfassend kann der BDRh die Belimumab-Bewertung durch das IQWiG nicht vollumfänglich nachvollziehen. Der BDRh weist diesbezüglich auch explizit auf die Stellungnahme der DGRh zur Bewertung von Belimumab hin.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Da Silva et al.
2. Hoes et al.
3. Felson et al.

5.4 Stellungnahme des Sana Rheumazentrums Rheinland Pfalz AG (Prof. Dr. med. Schwarting)

Datum	23.05.2012
Stellungnahme zu	Belimumab / Benlysta
Stellungnahme von	Sana Rheumazentrum Rheinland-Pfalz AG (Prof. Dr. med. Andreas Schwarting)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Andreas Schwarting

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als Leiter einer Lupusambulanz mit ca. 450 Lupuspatienten möchte ich die Nutzenbewertung des IQWiG bezüglich Belimumab kommentieren. In unserer Sprechstunde betreuen wir seit 15 Jahren Lupuspatienten mit allen Formen der Organbeteiligungen (Haut, Nieren, Gefäße, Gelenke, ZNS etc.). Ferner haben wir uns an einer Reihe kontrollierter klinischer Studien zur Behandlung des SLE beteiligt, so auch an der BLISS 76-Studie, in die wir 15 Patienten einschließen konnten.</p> <p>Die Herausforderung in der Behandlung des SLE liegt zum einem in der Heterogenität der Erkrankung und zum anderen in der Gratwanderung zwischen Krankheitsaktivität und Nebenwirkungen der Therapie bei den zumeist jungen Frauen. In der Induktionstherapie stehen uns mit Cyclophosphamid, Glukokortikoiden (Kortison) und Mycophenolat (MMF, Cellcept) potente Medikamente zur Verfügung, um in der hochakuten lebensgefährlichen Phase erfolgreich einzugreifen. Schwieriger wird es jedoch in der anschließenden sogenannten „remissionserhaltenden“ Dauertherapie. Hierbei muss erwähnt werden, dass allgemeingültige Remissionskriterien für den SLE nicht definiert sind. Ein Teil der Patienten ist gut mit der in Deutschland zugelassenen „Standardtherapie“ mit Steroiden, Hydroxychloroquin und Azathioprin zu behandeln, der größere Teil unserer Patienten benötigt jedoch – aufgrund fehlender Wirksamkeit oder Unverträglichkeiten - andere immunsuppressive Medikamente wie MMF, Ciclosporin (CsA) oder Methotrexat (Mtx) (alle samt off-label-Therapien, die jedoch stabile Bausteine des therapeutischen Alltags beim SLE sind). Oftmals werden auch Kombinationen verschiedener Immunsuppressiva eingesetzt, um die Krankheitsaktivität zu unterdrücken oder Nebenwirkungen zu minimieren. Eine der im Alltag gefürchtetsten Langzeitschäden der Therapie ist die</p>	<p>Vom G-BA wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie mit folgenden Wirkstoffen/ Wirkstoffgruppen bestimmt:</p> <p>Chloroquin/Hydroxychloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide, Azathioprin, ggf. Cyclophosphamid) unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus der Wirkstoffe.</p> <p>Der G-BA sieht die optimierte Standardtherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie als die Anwendung der in Deutschland zur Behandlung des SLE zugelassenen Wirkstoffe unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus an, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Therapie verfolgt. Die in den Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76 in der Kontrollgruppe verwendete Standardtherapie bildet diese Vorgabe nach Auffassung des G-BA hinreichend ab.</p> <p>Der G-BA bewertet die Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76 für die Bestimmung des Zusatznutzens von Belimumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant. Eine Bewertung der Studien wurde vom G-BA vorgenommen.</p> <p>Gemäß der AM-NutzenV soll die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Zulassung für das Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels besitzen. Unter Berücksichtigung dieser Vorgabe wurden bei der</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Andreas Schwarting

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kortisoninduzierte Osteoporose. Laut DVO Leitlinie ist das 10 Jahres Frakturrisiko >20 % wenn >7,5 mg Prednisolonäquivalent > 3 Monate genommen werden (1). Eines der Therapieziele ist daher, die Kortison-Dauertherapie möglichst unter 7,5 mg Prednisolon täglich zu halten. Daher sind die in den BLISS Studien erlaubten Kortisondosierungen >7,5 mg täglich über 6 Monate schon als grenzwertig zu betrachten. Die seitens des IQWiG geforderten hohen Kortison-Dosierungen über einen noch längeren Zeitraum sind absolut inakzeptabel und entsprechen keineswegs einer „optimierten Standardtherapie“.</p> <p>Auf der Basis langjähriger klinischer Erfahrung sollte einer neuen Therapie ein Zusatznutzen in der Behandlung des SLE zugesprochen werden, wenn dieses Medikament in der Lage ist</p> <ul style="list-style-type: none">- bei Patienten, die trotz kombinierter „Standardtherapie“ (und weiterer Immunsuppression) noch aktiv sind, die Aktivität bei guter Verträglichkeit signifikant zu reduzieren- Kortison einzusparen- die Antikörper-Produktion zu reduzieren und damit anders als die bisherigen unspezifisch wirkenden Immunsuppressiva mittel- und langfristig die Immunkomplexerkrankung kausal in eine Remission zu bringen. <p>Während in der Benlysta Phase II-Studie noch Patienten eingeschlossen wurden, die weniger aktiv (SLEDAI 4) und z.T. auch ANA negativ waren, fokussierten die BLISS-Studien mehr auf unser oben beschriebenes Alltagskollektiv: Patienten mit (sehr) aktivem SLE, ANA positiv. Die Subgruppenanalyse zeigte darüber hinaus, dass insbesondere die serologisch und klinisch hochaktiven Subgruppen von der Therapie profitieren (2).</p>	<p>Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Arzneimittel mit entsprechender Zulassung zur Behandlung des SLE berücksichtigt. Zudem wurde im Sinne der optimierten Standardtherapie auf Arzneimittel abgestellt, die zur Behandlung von direkt mit der Erkrankung in Verbindung stehenden Symptomen dienen.</p> <p>Entsprechend ist der Nachweis eines Zusatznutzens in der Patientengruppe „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 und bei deren Standardtherapie es sich um in Deutschland für die Indikation zugelassene Wirkstoffe handelt“, zu führen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Andreas Schwarting

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4 Monate (Antimalariamittel und Immunsuppressiva) bzw. fast 6 Monate (Steroide) wurden in den BLISS-Studien eingeräumt, um die aktiven SLE Patienten mit der verfügbaren Standardtherapie „optimal“ einzustellen, wobei das in den Studien erlaubte Armamentarium einen weiten Spielraum für die Optimierung der eingeschlossenen Patienten zuließ. Eine auch klinisch vernünftige Zeitspanne, in der eine Besserung der Beschwerden erreicht werden sollte. Viele unserer Patienten zeigen jedoch trotz „optimierter Standardtherapie“ eine permanent hohe klinische und serologische Aktivität. Die einseitige Betrachtungsweise der Nutzenbewertung mit Fokussierung auf die Restriktionen in der Begleittherapie nach dem 4. bzw. 6. Monat blendet meines Erachtens die im Alltag bedeutenden Nebenwirkungen und Spätfolgen aus. Unter „optimierter Standardtherapie“ sollte eine für das Wohl des Patienten ideale Therapie verstanden werden. Selbstverständlich könnte die Krankheitsaktivität von Lupuspatienten mit einer Cyclophosphamid- oder Hochdosiskortisontherapie unterdrückt werden – beides obsolet hinsichtlich der Gesundheit unserer Patienten und keinesfalls als „optimierte“ Therapie zu bezeichnen. Wünschenswert – im Sinne einer echten Therapieoptimierung – wäre eine verträgliche und effektive Therapie, die dafür sorgt, dass die Patienten langfristig nebenwirkungsreiche Therapeutika vermeiden oder zumindest einsparen können, indem sie die Krankheitsaktivität senkt und so Schübe verhindert. Auf dem Weg zu diesem Ziel kommen wir für einige unserer Lupuspatienten mit Benlysta ein gutes Stück weiter.</p> <p>Der größte Teil der aktuell 35 Patienten, bei denen wir Benlysta eingesetzt haben, hatte eine langjährige Odyssee mit Unverträglichkeiten, persistierender Lupusaktivität und Organschäden hinter sich. Viele resigniert, weil trotz zahlreicher Therapieversuche der Lupus aktiv blieb. Einige Beispiele möchte ich Ihnen darstellen:</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Andreas Schwarting

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientin 1: Bei einer 46 jährigen Patientin zeigte sich der SLE mit wechselnden Arthralgien, Arthritiden (Jaccoud-Arthropathie), ANA positiv, anti-dsDNS positiv, einem ausgeprägten Erschöpfungssyndrom (Fatigue) und Hautbeteiligung. Azathioprin musste wegen hämatologischer Toxizität abgesetzt werden, Methotrexat wurde nicht vertragen, MMF induzierte Diarrhoen, so dass die Therapie aus Glukokortikoiden und Antimalariamedikamenten bestand – bei unzureichender Kontrolle der Aktivität. Die Patientin entwickelte in der Folge aufgrund der Kortisontherapie eine Osteoporose mit Wirbelkörperfrakturen. Es traten wiederholte Arbeitsunfähigkeitszeiten auf und ein Antrag auf Erwerbsminderungsrente sollte gestellt werden.</p> <p>Unter der BLISS-Studie (Verum 10mg/kg) verbesserte sich der Zustand der Patientin zusehends, so dass jetzt - 3 Jahre später - die Patientin kortisonfrei behandelt werden kann und wieder vollschichtig im Beruf steht.</p> <p>Patientin 2: Bei dieser 36 jährigen Patientin wurde der SLE vor 10 Jahren diagnostiziert. Die Hauptmanifestationen reichten bei ihr von Fieber, Lymphknotenschwellungen, Gelenk-, Haut- und Nierenbeteiligung (Lupus-Nephritis IV, V) bis hin zur Polyserositis und Pleuropneumonie. Zunächst erfolgte eine Induktionstherapie mit hochdosiertem Cyclophosphamid, welches partiell wirksam war, jedoch nur schlecht vertragen wurde (Übelkeit, Erbrechen). Die in der Folge eingesetzten Immunsuppressiva Azathioprin und Methotrexat waren nicht ausreichend wirksam. Trotz einer 4-fach-Basistherapie mit Kortison, Ciclosporin, MMF und einem Antimalariamittel bestand bei der Patientin in der Folge weiterhin eine klinisch hohe Krankheitsaktivität. Die Patientin war nicht in der Lage, ihren Haushalt alleine zu führen, geschweige denn weiterhin als Köchin zu arbeiten. Sie wurde mit knapp 30 Jahren berentet. Eine weitere „Optimierung“ der Therapie war nicht möglich</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Andreas Schwarting

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(oder nur unter dem nebenwirkungsreichen Einsatz von Cyclophosphamid oder Hochdosiskortison). Erst unter der Therapie mit Belimumab setzte nach ca. 4 Monaten eine deutliche Verbesserung des Allgemeinzustandes ein. Die Patientin hatte kaum noch Schmerzen, die Erschöpfungssymptomatik war rückläufig und mit jedem weiteren Monat unter der Therapie mit Belimumab ging es der Patientin besser, so dass die Begleitmedikation reduziert werden konnte. Nach ca. 8 Monaten fühlte sich die Patientin so gut wie seit 10 Jahren nicht mehr und dachte sogar über eine Schwangerschaft nach, was bis dahin nicht im Entferntesten realisierbar gewesen wäre. Die Patientin wurde in der Folge schwanger (Benlysta-Pause) und hat vor 6 Monaten einen gesunden Jungen geboren.</p> <p>Fazit: Keiner der bisherigen „optimierten Therapieansätze“, ob als Monotherapie oder in Kombination, hat in der Vergangenheit auch nur annähernd einen derartigen Erfolg erzielen können wie Belimumab.</p> <p>Aufgrund des überraschenden Therapieerfolges haben wir nach der Zulassung von Benlysta aktuell weitere 20 Patienten mit Belimumab behandelt: Patienten mit seropositivem SLE, die trotz vielfältiger Standard- und Off-Label-Therapieansätze immer noch eine die Lebensqualität deutlich einschränkende Krankheitsaktivität zeigten.</p> <p>Stellvertretend möchte ich aus dieser Gruppe ein Patientenschicksal darstellen:</p> <p>Dieser 27 jährige Patient präsentierte sich 2009 mit einer akuten Nierenbeteiligung, Arthralgien, Hautbeteiligung und Polyneuropathie als Lupus-Erstmanifestation. Nach einer Induktionstherapie mit Cyclophosphamid (3g kumulativ) konnte die Krankheitsaktivität nur schwer kontrolliert werden, dauerhaft war eine Prednisontherapie von mindestens 15 mg täglich erforderlich (SLEDAI 12, anti-ds DNS Ak, C3,</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Andreas Schwarting

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>C4 Verbrauch). Die Medikation vor Beginn der Benlystatherapie bestand aus:</p> <p>Prednison 20 mg, MMF 2,5 g, CsA 2 x 50 mg, Quensyl 1x 200 mg pro Tag. Diese 4-fach-Medikation (nicht Standardtherapie !) war bereits „optimiert“. Dennoch hatte der Patient eine hohe SLE Aktivität. Wir haben daher eine zusätzliche Therapie mit Belimumab (10mg/kg) begonnen. Innerhalb dieser jetzt 4-monatigen Therapie besserte sich das Allgemeinbefinden, so dass eine Reduktion des Kortisons auf <7,5 mg täglich möglich war (anti-dsDNS Antikörper sind von >1000 auf 184 IU gesunken, die Proteinurie von 1,5g auf 607 mg reduziert).</p> <p>Zusammengefasst findet sich in den von uns mit Benlysta behandelten SLE-Patienten tatsächlich ein Zusatznutzen gegenüber einer „optimierten Standardtherapie“. Als Richtschnur für den Einsatz können die Zulassungskriterien dienen: klinisch und serologisch aktiver SLE trotz immunsuppressiver Medikamente (3). Bei Nichtansprechen wird die Therapie nach 6 Monaten abgebrochen – es geht also um einen 6-monatigen Therapieversuch bei schwer fñhrbaren Lupus-Patienten, mit dem Ziel, diejenigen unter ihnen zu identifizieren, die auf diese Therapie ansprechen. Das Protokoll der BLISS-Studien orientierte sich an einer sinnvollen, ethisch zu vertretenden Vergleichstherapie („optimierte Standardtherapie“), die gegenüber dem tatsächlichen Therapiealltag für die eingeschlossene Patientengruppe keine nennenswerten Einschränkungen bedeutete. In dem vom IQWIG zitierten Editorial im Lancet wird diese Vergleichstherapie an anderer Stelle auch als “appropriate clinical care“ bezeichnet (4).</p> <p>Unsere klinischen Beobachtungen stehen in krassem Widerspruch zur Einschätzung des IQWIG und ich möchte meiner Hoffnung Ausdruck</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Andreas Schwarting

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verleihen, dass der GBA der Komplexizität dieser schweren Erkrankung Rechnung trägt und den Zusatznutzen von Benlysta in einer Subgruppe von Patienten mit SLE anerkennt, denn Lupus ist nicht gleich Lupus.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen; Osteologie 2009; 18: 304–328
2. Van Vollenhoven et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. Ann Rheum Dis 2012, 200937.
3. Zulassungsinformation Benlysta
4. Stone JH. BLISS! Lupus learns its lessons. Lancet. 2011 Feb 26;377(9767):693-4. Epub 2011 Feb 4.

5.5 Stellungnahme der Medac Pharma AG

Datum	23. Mai 2012
Stellungnahme zu	Belimumab/Benlysta-2011-07-27-D-012
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Gemäß Fachinformation wurde der gemäß Nutzenbewertung durch das IQWiG bewertete Wirkstoff Belimumab (Benlysta®) „in den folgenden Patientengruppen nicht untersucht und wird nicht empfohlen bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schwerem aktiven Lupus des Zentralnervensystems • schwerer aktiver Lupusnephritis“ [1]. <p>In den zwei Zulassungsstudien, die der pharmazeutische Hersteller auch seinem Nutzendossier zugrunde gelegt hat, waren „Patienten mit schwerer aktiver Lupusnephritis und Patienten mit schwerem aktiven Lupus des Zentralnervensystems (ZNS) [...] von den Studien ausgeschlossen“ [1].</p>	
<p>2) Gemäß Fachinformation wurde ferner der bewertete Wirkstoff Belimumab (Benlysta®) „nicht in Kombination [...] mit intravenösem Cyclophosphamid untersucht“ [1].</p> <p>Als medikamentöse Therapie erhielten die Patienten in den zwei Zulassungsstudien „eine stabile SLE-Behandlung, bestehend aus (allein oder in Kombination) Kortikosteroiden, Antimalariamitteln, NSARs oder anderen Immunsuppressiva“ [1].</p> <p>Als Immunsuppressiva im Sinne der Studien BLISS-52 und BLISS-76 galten und waren therapeutisch erlaubt [2]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6-Mercaptopurin • Azathioprin • Cyclophosphamid oral • Ciclosporin • Leflunomid 	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4) Gemäß versorgungsforschender Registerdaten des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums Berlin haben Patienten mit gesicherten Systemischen Lupus Erythematodes im Jahre 2009 folgende immun-suppressive Wirkstoffe zur medikamentösen Therapie erhalten [2]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azathioprin 21% • Mycophenolatmofetil 15% • Methotrexat 7% • Ciclosporin A 4% • Cyclophosphamid 1,5% • Biologika 1,9%. 	
<p>5) Hingegen hat der G-BA „als zweckmäßige Vergleichstherapie eine nicht näher spezifizierte, optimierte Standardtherapie fest[gelegt], basierend auf den in Deutschland zur Behandlung des SLE zugelassenen Präparaten, Dosierungen und Applikationsformen (Chloroquin/Hydroxychloroquin, NSAID, Glukokortikoide, Azathioprin, ggf. Cyclophosphamid)“ [2].</p> <p>Die in Studien, Fachliteratur, Behandlungsleitlinien sowie in der Versorgungsrealität etablierten immun-suppressiven Wirkstoffe zu Behandlung der SLE wie Ciclosporin, Mycophenolatmofetil, Methotrexat, aber auch Leflunomid sowie diverse biotechnologische Wirkstoffe sind gemäß G-BA nicht zweckmäßige Vergleichstherapie und werden folglich nicht zur optimierten Standardtherapie gezählt.</p>	
<p>6) Die durch den G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für den bewerteten Wirkstoff Belimumab (Benlysta®) im Rahmen der Nutzenbewertung durch das IQWiG), die als optimierte Standardtherapie unter Verwendung von Chloroquin / Hydroxychloroquin, NSAID, Glukokortikoiden, Azathioprin sowie ggf. Cyclophosphamid definiert ist [5],</p>	<p>Gemäß § 6 Abs. 2 AM-NutzenV sowie gemäß § 6 Abs. 3 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA soll die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Zulassung für das Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels besitzen. Unter Berücksichtigung dieser Vorgabe wurden bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Arzneimittel mit entsprechender Zulassung zur Behandlung des SLE berücksichtigt. Zudem</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • weicht ab von der medikamentösen Therapieauswahl in den Zulassungsstudien und der Zulassung des pharmazeutischen Herstellers, • weicht ab von der medikamentösen Therapieauswahl medizinisch-wissenschaftlicher Behandlungsleitlinien und der aktuellen Fachliteratur, • weicht ab von der medikamentösen Therapie in der deutschen Versorgungsrealität. 	<p>wurde im Sinne der optimierten Standardtherapie auf Arzneimittel abgestellt, die zur Behandlung von direkt mit der Erkrankung in Verbindung stehenden Symptomen dienen.</p> <p>Vom G-BA wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie folgende optimierte Standardtherapie bestimmt:</p> <p>Chloroquin/Hydroxychloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide, Azathioprin, ggf. Cyclophosphamid) unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus der Wirkstoffe.</p> <p>Entsprechend ist der Nachweis eines Zusatznutzens in der Patientengruppe „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 und bei deren Standardtherapie es sich um in Deutschland für die Indikation zugelassene Wirkstoffe handelt“, zu führen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Fachinformation Benlysta® 120 mg/400 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats, München März 2012
- [2] GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Belimumab (Benlysta®). Modul 3 A, o.O. 2012
- [3] Bertsias G et al., EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195–205
- [4] Aringer M / Hiepe F, Systemischer Lupus erythematosus. *Z Rheumatol* 2011;70:313–323
- [5] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Belimumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2012, Seite 8 (= IQWiG-Berichte Nr. 128)

5.6 Stellungnahme der Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf (Dr. med Iking-Konert)

Datum	21.05.2012
Stellungnahme zu	Belimumab (Benlysta®) 2011-07-27-D-012
Stellungnahme von	GSK / HGS

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

PD Dr. med. Christof Iking-Konert, Med. Klinik III, UKE, Martinistr. 5, 20246 Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ich war als Berater in o.g. Nutzenbewertung durch das IQWiG aktiv eingebunden. Mögliche Interessenskonflikte habe ich vorher wie gefordert offen gelegt.</p> <p>Wie in dem Bericht auf Seite ii erwähnt war „der Berater jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder“.</p> <p>Die Aufgabe des Beraters sollte es sein „.....die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.“</p> <p>Ich bin mir sicher, dass die Mitarbeiter des IQWiG meine Angaben (und die Angaben der Patientenvertretung) aufmerksam gewürdigt und in Ihre Überlegungen zum Nutzen von Benlysta sorgfältig einbezogen haben. Es wird allerdings in diesem Dossier für mich offensichtlich, dass es sich bei der Nutzenbewertung um ein Standardverfahren handelt, dass die Bedürfnisse und Besonderheiten von Patienten mit seltenen Erkrankungen nicht ausreichend abzubilden vermag.</p> <p>Deshalb ist es mir als Therapeut von zahlreichen Patientinnen mit SLE ein Anliegen, auf diesem Wege nochmals einige Dinge zu der Erkrankung zu betonen.</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen.</p> <p>Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen oder Patientenorganisationen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte oder eine unsachgemäße Einbindung erfolgt ist, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Der SLE ist eine immunologisch komplexe und klinisch sehr variable, chronische Systemerkrankung vor allem jüngerer Frauen. Die Erkrankung ist nicht heilbar (Übersicht bei 1) 	

Stellungnehmer:

PD Dr. med. Christof Iking-Konert, Med. Klinik III, UKE, Martinistr. 5, 20246 Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Die Lebensqualität durch die Erkrankung und / oder die verfügbaren Therapien ist oft eingeschränkt, die Krankheitslast ist sehr hoch (2)• viele Patienten weisen eine hohe Komorbidität (z.B. Herz- oder Nierenerkrankungen) auf, was die Therapiemöglichkeiten oft einschränkt (2)• Die Sterblichkeit durch SLE ist weiter erhöht, insbesondere durch Infekte (u.a. bedingt durch die immunsuppressiven Therapien, (2) und frühe kardio-vaskuläre-Ereignisse.• Bei der Wahl der Therapie ist die Schwere des SLE, das (Organ)-Ausmaß und die Aktivität des SLE vs. der Chronizität der Erkrankung zu berücksichtigen.• Therapieziele sind die Verringerung von Beschwerden, die Reduktion von Schüben, der Erhalt der körperlichen und sozialen Funktion, die Verhinderung von Langzeitschäden durch den SLE sowie Vermeidung von Toxizität durch die eingesetzten Medikamente. Idealerweise erleben unsere Patienten eine Medikamenten-freie Remission, was aber leider selten dauerhaft erreicht wird.• Zugelassen sind in Deutschland für die Erkrankung lediglich Cyclophosphamid (vor allem für schwere (renale) Verläufe), Azathioprin, Antimalariamittel und Kortikosteroide.• Das Verständnis um die Erkrankung und die Therapien haben sich zwar verbessert, viele Substanzen müssen aber weiter im „Off-label-use“ eingesetzt werden (3), da sie trotz Wirksamkeit für den SLE nie zugelassen wurden (und wohl auch nicht mehr werden; z.B. Methotrexat, Mycophenolat (CellCept®), Rituximab)	

Stellungnehmer:

PD Dr. med. Christof Iking-Konert, Med. Klinik III, UKE, Martinistr. 5, 20246 Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Der Verlauf ist häufig geprägt durch Rezidive oder residuale Krankheitsaktivität und auf der anderen Seite durch eine Toxizität der eingesetzten Substanzen• Alle verfügbare Substanzen haben kurzfristige und langfristige Nebenwirkungen, viele Patienten müssen im Verlauf der Erkrankung diese Substanzen wegen Nebenwirkungen, Toxizität oder nicht zu tolerierbaren kumulativen Dosen beenden, alternative Präparate stehen dann oft sehr eingeschränkt zur Verfügung (nur im s.g. „off-label-use“ oder im Rahmen von Studien, Übersicht bei 4)• es besteht deshalb ein dringender Bedarf für neue und wirksame Substanzen, die Zulassung neuer Substanzen ist aus Sicht der Patienten und Therapeuten sehr wünschenswert (Übersicht bei 4)• die Wirksamkeit und der Nutzen muss durch gute kontrollierte Studien (RCT, Langzeitstudien, Register) belegt werden	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

PD Dr. med. Christof Iking-Konert, Med. Klinik III, UKE, Martinistr. 5, Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 3	<p>„Optimierte Standardtherapie“: Nach dem Verständnis des IQWiG wurde in den beiden Studien BLISS52 und BLISS76 die Standardtherapie nicht optimiert eingesetzt.</p> <p>Hierzu möchte ich ausführen:</p> <p>Das IQWiG zählt hierzu auch eine Steroid-Dosierung von bis zu 100 mg Prednisolon / Tag, was nach aktuellem Wissen aber keine „optimierte Therapie“ sein kann. Wir wissen, dass hohe Steroid-Dosen (insbesondere über einen längeren Zeitraum, (5)) zu relevanten Nebenwirkungen wie Osteoporose, Infektionsneigung und vorzeitiger Arteriosklerose führen können. Therapeutisches Ziel ist es deshalb, die Höhe und die Dauer der Steroidtherapie zu reduzieren (< 7,5 mg/Tag). Die Notwendigkeit einer wiederholten Steroiderhöhung entspricht somit mitnichten einer „optimalen Therapie“, sondern zeigt im Gegenteil dem Therapeuten die Unwirksamkeit seiner eingesetzten „Basismedikation“.</p> <p>Es war in beiden Studien m.W. ja in den ersten 24 Wochen erlaubt, die laufende Therapie des Patienten zu erhöhen und der Aktivität anzupassen. Auch die Steroiddosierung durfte zumindest am Anfang erhöht werden, um den Patienten eine adäquate Anpassung an seine Krankheitsaktivität zu ermöglichen. Die entspricht m.E. durchaus der klinischen Praxis. Um ei-</p>	<p>Vom G-BA wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie folgende optimierte Standardtherapie bestimmt:</p> <p>Chloroquin/Hydroxychloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide, Azathioprin, ggf. Cyclophosphamid) unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus der Wirkstoffe.</p> <p>Der G-BA sieht die optimierte Standardtherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie als die Anwendung der in Deutschland zur Behandlung des SLE zugelassenen Wirkstoffe unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus an, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Therapie verfolgt.</p> <p>Wie in der Bewertung der Stellungnahme von GSK bereits ausgeführt, sieht der G-BA die im Dossier eingereichten Studien BLISS-52 und BLISS-76 als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens an. Das in den Zulassungsstudien als Komparator gewählte Therapieregime akzeptiert der G-</p>

Stellungnehmer:

PD Dr. med. Christof Iking-Konert, Med. Klinik III, UKE, Martinistr. 5, Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nen Wirksamkeitsnachweis der Substanz zu belegen waren im weiteren Verlauf dann die Substanzen dann in den erlaubten Dosen limitiert.	BA als optimierte Standardtherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
	<p>Zusammenfassend kann ich es als Therapeut und Vertreter der Interessen meiner Patienten mit dieser chronischen, schweren und potentiell lebensbedrohlichen Erkrankung nicht nach vollziehen, dass eine neue und wirksame Therapie (hier Benlysta) keinerlei Zusatznutzen bieten soll.</p> <p>Im Sinne der Patienten ist es wünschenswert, dass moderne Medikamente für seltene Erkrankung zur Verfügung stehen.</p> <p>Ohne Frage muss in längeren Studien und durch breitere Erfahrungen (hier mit der Substanz Benlysta) der Zusatznutzen genauer definiert werden, dafür müssen die neuen Substanzen aber für unsere Patienten verfügbar sein.</p>	

Literaturverzeichnis

1	Aringer und Hiepe Systemischer Lupus Erythematoses ZfRh 2011; 70: 313-323
2	Cervera, MA Khamashta and GRV Hughes The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe <i>Lupus</i> 2009 18: 869
3	Aringer, H Burkhardt, GR Burmester, R Fischer-Beetz, M Fleck, W Graninger, F Hiepe, AM Jacobi, I Kötter, HJ Lakomek, HM Lorenz, B Manger, G Schett, RE Schmidt, M Schneider, H Schulze-Koops, JS Smolen, C Specker, T Stoll, A Strangfeld, HP Tony, PM Villiger, R Voll, T Witte, and T Dörner Current state of evidence on "off label" therapeutic options for systemic lupus erythematosus including biological immunosuppressive agents, in Germany, Austria, and Switzerland – a consensus report Stoll, A Strangfeld, H P Tony, P M Villiger, R Voll, T Witte and T Dörner <i>Lupus</i> published online 9 November 2011
4	Lo et al; Treatment of SLE: new advances in targeted therapy Ann N.Y Acad Sci. 2012 ; 1-15
5	Navarra and Leyens ; Infections in SLE LUPUS 2010 ; 19 :1419

5.7 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa)

Datum	23.05.2012
Stellungnahme zu	Belimumab/Benlysta®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Inna Dabisch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02. Mai 2012 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Belimumab (Benlysta®) von GlaxoSmithKline im Vergleich zu einer optimierten Standardtherapie (Chloroquin/Hydroxychloroquin, NSAID, Glukokortikoide, Azathioprin) unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus in der Indikation Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem Autoantikörperpositiven systemischen Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, veröffentlicht. Hierbei kommt das IQWiG in seiner Bewertung zum Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Belimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der Nichtvorlage relevanter Studien gibt.</p> <p>Nach Auffassung des IQWiG hat der Hersteller keine relevanten Studien in seinem Dossier vorgelegt. Zwar zieht der Hersteller zwei Zulassungsstudien heran (BLISS52 und BLISS76), diese seien aber ungeeignet, einen Zusatznutzen zu belegen, weil die Optimierung der Standardtherapie durch das Studienprotokoll unangemessen begrenzt gewesen sei (z. B. Einschränkung der Glukokortikoidgabe). Das IQWiG führt dies auf die Zweckbestimmung der Zulassungsstudien zurück, wonach primär die Wirksamkeit im Fokus steht und bei einer Optimierung der Standardtherapie die Effekte geringer ausfallen können. Für eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V betrachtet das IQWiG die eingeschlossenen Studien daher als ungeeignet. Ferner moniert es, dass der Hersteller eine relevante Studie (LBSL02) ausgeschlossen</p>	<p>Der G-BA bewertet die Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76 für die Bestimmung des Zusatznutzens von Belimumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant. Die Phase II Studie LBSL02 wird als unterstützende Evidenz zu den Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76 berücksichtigt. Eine Bewertung der Studien wurde vom G-BA vorgenommen.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hat, obwohl in dieser Studie eine Optimierung der Standardtherapie möglich war; die Begründung des Ausschlusses durch den Hersteller erkennt das IQWiG nicht an.</p> <p>Der Hersteller schließt die Studie LBSL02 aus. Hierbei handelt es sich um eine Phase II Studie, die nur hypothesengenerierenden Charakter hat und keine confirmatorische Schlüsse erlaubt. Die entsprechende Studie hat u. a. aufgrund geringer Kontrolle der Basismedikation im Zulassungsverfahren einen unterstützenden Wert, während die beiden BLISS-Studien für den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit ausschlaggebend seien. Nach Auffassung des IQWiG sind die jeweiligen Vorgehensweisen des Instituts und der regulatorischen Behörden primär von den gesetzlich festgeschriebenen Aufgaben und den zu bearbeitenden Fragestellungen abhängig. Mit dem Ausschluss der LBSL02-Studie und dem Einschluss der BLISS-Studien führe der Hersteller die Informationsbeschaffung und die Bewertung primär mit Blick auf die von ihm aufgeworfene Fragestellung zum Nachweis von therapeutischer Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Belimumab durch, ohne die nach Auffassung des IQWiG eigentlich relevante Fragestellung des Zusatznutzens gegenüber der optimierten Standardtherapie zu adressieren.</p> <p>Dazu gilt es anzumerken, dass der Hersteller durch diese Interpretation zur Zielsetzung der frühen Nutzenbewertung durch das IQWiG in das Dilemma gebracht wird, vorhandene Evidenz auf Basis von 2 Zulassungsstudien nicht zu verwerten und sich lediglich auf eine einzelne weitere Studie zu beziehen, auf die Gefahr hin, aufgrund der Voraussetzungen zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt) herabgestuft zu werden. Dies ist bereits der 2. Fall, in dem die nachträgliche, für den vfa nicht nachvollziehbare Interpretation der „Optimierung“ einer im Grunde zweckmäßi-</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gen Vergleichstherapie aus formalen Gründen zur IQWiG-Bewertung „kein Zusatznutzen belegt“ geführt hat.</p>	
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (PD Dr. med. Christof Iking-Konert, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Hamburg) und Patienten bzw. Patientenvertreter eingebunden (Winkler-Rohlfing, Borgi; Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e. V.). Die Fragen an und die Antworten dieser externen Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen oder Patientenorganisationen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool sowie 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Einführend zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) ist anzumerken, dass ordnungspolitisch das Vorgehen des IQWiG, die Auswahl der ZVT durch den pU bzw. seine Begründung bei einer potenziellen Abweichung zu der vom G-BA festgelegten ZVT zu bewerten, hinterfragbar ist, weil Argumente der „Good Governance“ gegen ein</p>	<p>Grundlage der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der Nutzenbewertungsbericht des IQWiG, die arzneimittelrechtliche Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels, das Stellungnahmeverfahren und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie. Alle vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgebrachten relevanten Studien und Argumente wurden unter Berücksichtigung der oben genannten Grundlagen gewürdigt und bewertet.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>solches Vorgehen sprechen. Da das IQWiG einen Generalauftrag für die frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V vom G-BA erhalten hat, fungiert es de facto als Auftragsinstitut des G-BA. Eine Begutachtung der Sinnhaftigkeit des Auftrags hinsichtlich kardinaler Punkte wie der Bestimmung der ZVT durch den Auftraggeber seitens des Auftragnehmers kann nicht ohne Weiteres objektiv und neutral erfolgen und somit ist die Unabhängigkeit des IQWiG in dieser Frage nicht per se gegeben.</p> <p>In seiner Bewertung sieht das IQWiG in den BLISS-Studien die Basistherapie der „optimierten Standardtherapie“ als nicht gegeben. Es führt aus: <i>„Die in den Studien BLISS-52 und BLISS-76 verwendete Standardtherapie wurde entgegen der Festlegung für die zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA nicht optimiert eingesetzt, da ihre Anpassung, insbesondere die Gabe von Glukokortikoiden, im Therapieverlauf beschränkt wurde.“</i> Aufgrund dieser Behauptung wird das gesamte Nutzendossier des pU bezüglich des Zusatznutzens nicht bewertet und kein Zusatznutzen attestiert. Das IQWiG konstatiert, dass es die optimierte Standardtherapie in den Studien BLISS-52 und BLISS-76 als nicht gegeben sieht. Das IQWiG führt aber selber aus: <i>„Obwohl keine etablierte Definition einer optimierten Standardtherapie des SLE existiert, ist in diesem Zusammenhang mit Blick auf die hohe Variabilität der Erkrankung und deren schubweisen Verlauf zu verstehen, dass sie für jeden einzelnen Patienten individuell definiert wird und ggf. nach Verträglichkeit und Wirkung und je nach Krankheitsaktivität im Laufe der Behandlung angepasst (optimiert) wird.“</i> Es zeigt sich hieraus, dass das Institut den individuellen Nachweis einfordert, was bei der vagen Definition des SLE auf Gruppenebene kaum zu leisten ist. Auf welcher Basis das IQWiG zur Schlussfolgerung kam, eine individuell optimierte Standardtherapie habe in den BLISS nicht vorgelegen, wird in seiner Bewertung nicht ausgeführt. Das IQWiG verwendet in seiner Betrachtung „angepasst“ synonym für „optimiert“: <i>„Optimierung der Standardtherapie</i></p>	<p>Der G-BA bewertet die Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76 für die Bestimmung des Zusatznutzens von Belimumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie als relevant. Die Phase II Studie LBSL02 wird als unterstützende Evidenz zu den Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76 berücksichtigt. Eine Bewertung der Studien wurde vom G-BA vorgenommen.</p> <p>Der G-BA sieht die optimierte Standardtherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie als die Anwendung der in Deutschland zur Behandlung des SLE zugelassenen Wirkstoffe unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus an, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Therapie verfolgt. Die in den Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76 in der Kontrollgruppe verwendete Standardtherapie bildet diese Vorgabe nach Auffassung des G-BA hinreichend ab.</p> <p>In der Initialphase der Zulassungsstudien liegt nach Auffassung des G-BA die Möglichkeit zur Optimierung bezüglich des Einsatzes der Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen Chloroquin/Hydroxychloroquin, NSAIDs; Glukokortikoide, Azathioprin vor. Die Restriktion der Anpassung der Standardtherapie durch das Studiendesign in der zweiten Hälfte der Behandlungsdauer der Studien steht einer optimierten Standardtherapie nicht entgegen. In der Erhaltungsphase der Therapie des SLE wird der maximale Einsatz der für die Begleitmedikation zur Verfügung stehenden Wirkstoffe, insbesondere auch bezüglich der Dosierungen, z.B. für Glukokortikoide, nicht im Sinne einer optimierten Standardtherapie gesehen.</p> <p>Der G-BA stellt keine Abweichung von wesentlichen Anforderungen, die sich aus den Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>bedeutet, dass die Therapie für jeden einzelnen Patienten individuell definiert wird und ggf. nach Verträglichkeit und Wirkung und je nach Krankheitsaktivität im Laufe der Behandlung angepasst (optimiert) wird.</i>“ In den Darstellungen zur Anpassung der Begleitmedikation im Nutzendossier des pU geht allerdings eindeutig hervor, dass entsprechende Anpassungen vorgenommen wurden. Der pU hingegen hat in seiner Darstellung von vornherein auf Gruppenebene die erforderlichen Daten geliefert. Vielmehr noch, hat er den Versorgungsalltag aus Deutschland kontrastiert, der einer „optimierten Therapie“ gleichkommt.</p> <p>Das IQWiG scheint offensichtlich der Meinung zu sein, dass ein unabdingbarer Bestandteil einer Therapieanpassung beim SLE eine unbeschränkte Erhöhung der Glukokortikoid-Dosis sei. Dies ist aus den bekannten Gründen der Eigenschaften und Nebenwirkungen von Glukokortikoiden nicht der Fall und dieses einfache Beispiel zeigt bereits, dass in der therapeutischen Praxis immer Einschränkungen (Restriktionen) herrschen, mithin diese per se keinen Widerspruch zu individueller und zeitabhängiger Anpassung bilden. Akute oder auch absehbare Nebenwirkungen bei Langzeitgabe z.B. bei Glukokortikoidgabe in entsprechenden Dosierungen zu Restriktionen führen, im Sinne einer kurzfristig als auch langfristig möglichst niedrig zu haltenden Dosis, was dem Vorgehen innerhalb der BLISS Studien entspricht.</p> <p>Das IQWiG scheint davon auszugehen, dass trotz einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von bis zu mehr als 8 Jahren bei Studienbeginn keine optimierte Standardtherapie vorgelegen habe. Dies ist medizinisch nicht haltbar, da es eine „suboptimale“ Therapie über Jahre hinweg suggeriert. Dies leite zwangsläufig zur Schlussfolgerung, dass bei „suboptimaler“ Therapie die Patienten in den entsprechenden Kontrollarmen der BLISS Studien sich in ihrer Symptomatik und Krankheitsaktivität nicht verbessert haben können und eher eine Stagnation bzw. Ver-</p>	<p>und für eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens erforderlich sind, fest. Der G-BA bewertet aufgrund dieser Einschätzung die im Dossier eingereichten Studien BLISS-52 und BLISS-76 als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schlechterung zu erwarten sei. Aus den entsprechenden Studiendaten (BLISS Studien) geht allerdings hervor, dass keine systematischen Verschlechterungen eingetreten sind, sondern sogar leichte Verbesserungen im Studienverlauf. Der vfa schließt sich in Anbetracht dieser Ausführungen nicht der Auffassung des IQWiG an, dass in den vom pU eingereichten Studienergebnissen aus den BLISS Studien keine optimierte Therapie vorlag und weist auf die Widersprüche innerhalb der Definition und Operationalisierung durch das IQWiG hin. Diese Situation hätte durch eine nähere Betrachtung der BLISS Studien vermieden werden können und führt zur Erkenntnis, dass vorhandene Evidenz in allen Fällen berücksichtigt werden sollte, ohne diese vor genauerer Prüfung zu verwerfen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.8 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH

Datum	16.05.2012
Stellungnahme zu	Belimumab/Benlysta®
Stellungnahme von	UCB Pharma GmbH Alfred-Nobel-Str. 10 40789 Monheim

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Beurteilung zum Dossier der Nutzenbewertung von Belimumab (Benlysta®) vom 27.01.2012 hatte das IQWiG keinen Zusatznutzen anerkannt. Als Begründung wurde seitens des IQWiG aufgeführt, dass für die Nutzenbewertung vom pU keine relevanten Studien vorgelegt wurden (Dossierbewertung A12-05, Abschnitt 2.4, S.6). Die vorgelegten Studien würden nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie beinhalten, da die in den Studien verwendete Standardtherapie durch Restriktionen über die Fachinformation hinaus u.a. die Anpassung der Glukokortikoid-Dosis, nicht optimiert vorläge (Abschnitt 2.1, S. 3).</p> <p>Bei Belimumab (Benlysta®) handelt es sich um ein Präparat mit der Indikation <i>Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen.</i></p> <p>Die UCB Pharma SA, die in Deutschland durch die UCB Pharma GmbH repräsentiert ist, entwickelt zurzeit den Wirkstoff Epratuzumab zur Therapie des systemischen Lupus erythematodes. Der Wirkstoff befindet sich in der klinischen Entwicklung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6, Z. 2ff	<p>Anmerkung:</p> <p>Im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 18.04.2011 zur Nutzenbewertung von Belimumab (Benlysta®) hatte der G-BA laut Modul 3 Abschnitt 3.1.2 (S. 13, Z. 1-7) des pharmazeutischen Unternehmers GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) als „zweckmäßige Vergleichstherapie“ eine optimierte Standardtherapie (Chloroquin/Hydroxychloroquin, NSAID, Glukokortikoide, Azathioprin ggf. Cyclophosphamid) unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus in Deutschland und den zugelassenen Dosierungen benannt. GSK erwähnt in Modul 3 A Abschnitt 3.1.2, dass die „zweckmäßige Vergleichstherapie“ vom G-BA nicht näher spezifiziert wurde. Das IQWiG hingegen gibt in seiner Dossierbewertung (A12-05) Abschnitt 2.3 an, dass bei einer restriktiven Gabe von u.a. Glukokortikoiden im Therapieverlauf keine optimierte Standardtherapie vorliege.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht der UCB Pharma GmbH ist die so definierte Spezifizierung der optimierten Standardtherapie aus folgenden Gründen nicht situationsgerecht:</p> <p>Eine optimierte Standardtherapie sollte unerwünschte Arzneimittelwirkungen minimieren. Dies gilt auch für klinische Prüfungen und insbesondere</p>	<p>Der G-BA sieht die optimierte Standardtherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie als die Anwendung der in Deutschland zur Behandlung des SLE zugelassenen Wirkstoffe unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus an, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Therapie verfolgt. Die in den Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76 in der Kontrollgruppe verwendete Standardtherapie bildet diese Vorgabe nach Auffassung des G-BA hinreichend ab.</p> <p>In der Initialphase der Zulassungsstudien liegt nach Auffassung des G-BA die Möglichkeit zur Optimierung bezüglich des Einsatzes der Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen Chloroquin/Hydroxychloroquin, NSAIDs; Glukokortikoide, Azathioprin vor. Die Restriktion der Anpassung der Standardtherapie durch das Studiendesign in der zweiten Hälfte der Behandlungsdauer der Studien steht einer optimierten Standardtherapie nicht entgegen. In der Erhaltungsphase der Therapie des SLE wird der maximale Einsatz der für die Begleitmedikation zur Verfügung stehenden Wirkstoffe, insbesondere auch bezüglich der Dosierungen, z.B. für</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	für Arzneimittel mit bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Die Limitierung von Dosierungen bei diesen Arzneimitteln ist insofern im Patienteninteresse, insbesondere, wenn die Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Arzneimittelwirkungen dosisabhängig ist. Die „ACR Guidelines for referral and management of systemic Lupus erythematosus in Adults“ empfehlen, mögliche Komplikationen bei der Langzeit-Glukokortikoidtherapie durch alternative Therapien zu verhindern und bestehende Dosen an Glukokortikoiden soweit wie möglich zu reduzieren (American College of Rheumatology ad hoc Committee on systemic Lupus erythematosus, 1999).	Glukokortikoide, nicht im Sinne einer optimierten Standardtherapie gesehen.

Literaturverzeichnis

American College of Rheumatology ad hoc Committee on systemic Lupus erythematosus, 1999. Guidelines for referral and management of systemic Lupus erythematosus in adults. *Arthritis & Rheumatism*, September, 42(9), pp. 1784-1796.

5.9 Stellungnahme - Patient

Datum	23.05.2012
Stellungnahme zu	Belimumab bzw. Benlysta®
Stellungnahme von	Familie ■■■

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Sehr geehrte Damen und Herren,

Belimumab ist das Medikament das unsere Tochter [REDACTED] (geboren am [REDACTED]) vor der Dialyse bewahrt hat.

Sie hat seit Mai 2011 eine aggressive Form des SLE mit Nierenbeteiligung Stadium III.

Laut der behandelnden Ärztin, die Rheumatologin des Universitätsklinikums Göttingen, ist die Behandlung mit **Belimumab** die einzige Möglichkeit den nun erreichten Gesundheitszustand aufrecht zu erhalten.

Denn die normal angesetzte Standardtherapie mit Myfortic, Cortison, Quensyl reichte trotz der höchstmöglichen Dosierung, in dem gegebenen Krankheitsfall nicht mehr aus.

Seit Oktober des Jahres 2011 wird unsere Tochter in einem vierwöchigen Rhythmus mit **Belimumab** behandelt und ist in der Lage ein Praktikum zu absolvieren, ihr Studium vorzubereiten sowie ein selbständiges Leben zu führen.

Bitte erhalten Sie dieses Medikament und ermöglichen Sie dadurch vielen, vor allem jungen Menschen, Lebensqualität und Schutz vor vielen Nebenwirkungen der Standardtherapie.

Mit freundlichen Grüßen

[REDACTED]

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.10 Stellungnahme von Charité-Universitätsmedizin Berlin Univ. Prof. Dr. Hiepe

Datum	22.05.2012
Stellungnahme zu	Belimumab/Benlysta
Stellungnahme von	Univ.-Prof. Dr. med. Falk Hiepe Charité – Universitätsmedizin Berlin Medizinische Klinik m. S. Rheumatologie und klin. Immunologie Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Falk Hiepe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aufgrund der Komplexität der Erkrankung wäre es sinnvoll gewesen, Experten auf dem Gebiet des SLE einzubeziehen.</p>	
<p>Klinik, Pathophysiologie und Therapie des SLE, die auch zu den seltenen Autoimmunerkrankungen zu rechnen ist (insbesondere wenn man nur die Patienten berücksichtigt, die auf die sog. Standardtherapie nicht ansprechen) sind extrem komplex. Dadurch sind die Möglichkeiten, in klinischen Studien die Wirksamkeit einer Prüfsubstanz oder einen Zusatznutzen im Vergleich zur Standardtherapie zu zeigen, sehr begrenzt. So erklärt sich auch, warum Biologika wie Rituximab, die erfolgreich „off-label“ bei therapierefraktären Patienten eingesetzt werden, in kontrollierten Studien hinsichtlich des Erreichens der Wirksamkeitsendpunkte versagt haben. Eine vergleichbare Situation wie dies bei der Beurteilung neuer Therapien von häufig vorkommenden Erkrankungen (u.a. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Herzinsuffizienz) der Fall ist, liegt hier nicht vor. Dies wird aus meiner Sicht in der Nutzenbewertung nicht oder nicht ausreichend berücksichtigt.</p>	
<p>In der Nutzenbewertung wird von einer optimierten Standardtherapie ausgegangen, die immer von den aktuell zur Verfügung stehenden und zugelassenen Therapeutika (hier: Glucocorticoide, Hydroxychloroquin, Azathioprin) abhängt. Bei der Bewertung wird nicht berücksichtigt, dass insbesondere die Reduktion der Glucocorticoiddosis eine dringende Notwendigkeit darstellt, um Folgeschäden durch die chronische Glucocorticoidgabe zu verhindern oder zu minimieren, die wiederum mit erheblichen Folgekosten verbunden sind. Dabei soll hier noch einmal</p>	<p>Der G-BA sieht die optimierte Standardtherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie als die Anwendung der in Deutschland zur Behandlung des SLE zugelassenen Wirkstoffe unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus an, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Therapie verfolgt. Die in den Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76 in der Kontrollgruppe verwendete Standardtherapie bildet diese Vorgabe nach Auffassung des G-BA hinreichend ab.</p>

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Falk Hiepe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>darauf verwiesen werden, dass die Erkrankung hauptsächlich bei jungen Frauen beginnt, die über Jahrzehnte Glucocorticoide einnehmen müssen. Die bei Schüben empfohlenen 40-100mg/d Prednisolon stellen daher keine optimale Standardtherapie dar. Leider gibt es eine Subpopulation von Patienten, die trotz immunsuppressiver Therapie und Hydroxychloroquin chronisch aktiv sind; bei diesen Patienten sind wir gezwungen, chronisch (über Monate) Prednisolondosen zu verordnen, die über der Cushingschwelle liegen. Deshalb sind die aus den BLISS-Studien stammenden Daten zur Reduktion der Glucocorticoiddosis und der Zahl der Schübe als Hinweis für einen Zusatznutzen zu bewerten.</p>	<p>In der Initialphase der Zulassungsstudien liegt nach Auffassung des G-BA die Möglichkeit zur Optimierung bezüglich des Einsatzes der Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen Chloroquin/Hydroxychloroquin, NSAIDs; Glukokortikoide, Azathioprin vor. Die Restriktion der Anpassung der Standardtherapie durch das Studiendesign in der zweiten Hälfte der Behandlungsdauer der Studien steht einer optimierten Standardtherapie nicht entgegen. In der Erhaltungsphase der Therapie des SLE wird der maximale Einsatz der für die Begleitmedikation zur Verfügung stehenden Wirkstoffe, insbesondere auch bezüglich der Dosierungen, z.B. für Glukokortikoide, nicht im Sinne einer optimierten Standardtherapie gesehen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Falk Hiepe

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>In der Nutzenbewertung werden NSAR als Standardtherapie genannt. Überzeugende kontrollierte Studien zur Wirksamkeit existieren nicht. NSAR werden hauptsächlich symptomatisch bei muskuloskelettalen Symptomen eingesetzt. Ein krankheitsmodifizierender Effekt ist nicht zu erwarten, da NSAR nicht in die Autoimmunpathogenese der Erkrankung eingreifen. Bei moderaten und schweren SLE-Verläufen, die eine Glucocorticoidtherapie erforderlich macht, ist eine längerfristige Kombination mit NSAR kontraindiziert. Laut Fachinformation gilt für Ibuprofen eine Anwendungsbeschränkung bei SLE.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>NSAR ist nicht als Standardtherapeutika bei moderatem oder schwerem SLE anzusehen.</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde auf Arzneimittel mit entsprechender Zulassung zur Behandlung des SLE sowie auf Arzneimittel zur Behandlung von direkt mit der Erkrankung in Verbindung stehenden Symptomen abgestellt.</p> <p>Vom G-BA wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie folgende optimierte Standardtherapie bestimmt:</p> <p>Chloroquin/Hydroxychloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide, Azathioprin, ggf. Cyclophosphamid) unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus der Wirkstoffe.</p> <p>NSAIDs sind zur symptomatischen Behandlung von Schmerz und Entzündung, angezeigt. Dabei handelt es sich um häufig im Rahmen des SLE auftretende Symptome. Im Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Belimumab wurde exemplarisch für NSAIDs auf den Wirkstoff Indometacin abgestellt. Die Fachinformation zu Indometaciopharm® (Wirkstoff: Indometacin) enthält keine Anwendungsbeschränkung für SLE.</p>

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. Falk Hiepe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

6. Auswertung der mündlichen Anhörung

Das Wortprotokoll ist als Anlage der zusammenfassenden Dokumentation beigelegt.

Es wurden im Wesentlichen keine Argumente vorgetragen, die nicht bereits im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eingebracht und bewertet wurden.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des G-BA

hier: Wirkstoff Belimumab

Sitzung im Hause
des Gemeinsamen Bundesausschusses
in Berlin
am 12. Juni 2012
von 10.04 Uhr bis 11.34 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Banik

Herr Dr. Hammerschmidt

Herr Dr. Kropf

Frau Dr. Carnarius

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh):**

Herr Prof. Dr. Schneider

Herr Prof. Dr. Specker

Angemeldeter Teilnehmer für den **Berufsverband deutscher Rheumatologen (BDRh):**

Herr Prof. Dr. Kekow

Angemeldeter Teilnehmer für die **Sana Rheumazentrum Rheinland-Pfalz AG:**

Herr Prof. Dr. Schwarting

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf:**

Herr Dr. Iking-Konert

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Dabisch

Herr Dr. Dintsios

Angemeldeter Teilnehmer für die **Charité – Universitätsmedizin Berlin:**

Herr Prof. Dr. Hiepe

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac Pharma GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Herr Dr. Bahr

Beginn der Anhörung: 10.04 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Meine sehr geehrten Damen und Herren! Wir als Unterausschuss „Arzneimittel“ begrüßen Sie hier sehr herzlich zu der ersten heute durchzuführenden mündlichen Anhörung zu Belimumab zur Behandlung des aktiven systemischen Lupus erythematodes.

Ich will zunächst einmal feststellen, ob die Teilnehmer, die mir gemeldet sind, auch alle anwesend sind. Ich beginne mit der Firma GlaxoSmithKline: Herr Dr. Banik, Herr Dr. Hammerschmidt, Herr Dr. Kropf, Frau Dr. Carnarius. Für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Herr Professor Schneider und Herr Professor Specker. Für den Berufsverband deutscher Rheumatologen Professor Kekow. Für die Sana Rheumazentrum Rheinland-Pfalz AG Herr Professor Schwarting. Für das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Herr Dr. Iking-Konert. Für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Frau Dabisch und Herr Dr. Dintsios. Für die Charité –Universitätsmedizin Berlin Herr Professor Hiepe. Für Medac Pharma Herr Dr. Erdmann und Herr Dr. Bahr. – Wir sind vollzählig und können mit der Anhörung beginnen.

Der Ablauf ist wie folgt vorgesehen: Erst einmal sprechen wir **allgemeine Aspekte** an. Im konkreten Fall geht es aber, wenn ich das richtig gesehen habe, wahrscheinlich primär um die **zweckmäßige Vergleichstherapie**, also um die Studien, die dazu vorgelegt wurden. Danach kommen wir zu den Themen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen, Patientenanzahl und Kosten. Ich überlasse es natürlich Ihnen, Ihren Vortrag so zu gestalten, wie Sie ihn vorbereitet haben. Es wäre aber gut, wenn wir es etwas systematisch, also anhand der einzelnen Stufen, abhandeln, damit die Schwerpunkte entsprechend protokolliert werden und die Dinge nicht in einer Gesamtdiskussion durcheinander gebracht werden.

Ich würde dann zunächst der Firma GlaxoSmithKline die Möglichkeit geben, hier vorzutragen. Wer von Ihnen fängt an? – Herr Kropf.

Herr Dr. Kropf (GlaxoSmithKline):

Sehr geehrter Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Als pharmazeutischer Unternehmer möchten wir die Gelegenheit dieser Anhörung nutzen, unseren Standpunkt zur IQWiG-Bewertung des Belimumab-Dossiers zu erläutern, so wie wir es auch schon in der Stellungnahme vom 23. Mai getan haben. Bevor wir darauf eingehen, möchten wir einige wenige Worte zur Erkrankung Lupus und zum Kontext der strittigen Phase-III-Studien sagen.

Über welche Erkrankung reden wir? Der Systemische Lupus erythematodes ist eine relativ seltene, häufig aber schwer verlaufende Autoimmunerkrankung, die zu über 90 Prozent junge Frauen im gebärfähigen Alter betrifft. Es gibt geschätzt etwa 26.000 Patienten in Deutschland, von denen allerdings nur knapp ein Drittel für die Therapie mit der Substanz, über die wir heute reden, infrage kommt. Das entspricht der Größenordnung einer Rare Disease. Seit zehn Monaten, seit der Markteinführung in Deutschland, werden in Deutschland etwa 250 Patienten mit Belimumab behandelt.

Trotz Fortschritten ist die Mortalität der SLE-Patienten auch heute noch im Vergleich zur Alterskohorte 2,4-fach höher. Prognosebestimmende Manifestationen kommen in nahezu allen Organsystemen vor: Nieren, Herz, Lunge, ZNS-Gefäße, blutbildendes System. Für die Patienten belastend sind außerdem Fatigue, Hautveränderungen, Muskel- und Gelenkschmerzen. Die Erkrankung hat erhebliche Implikationen für Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und Familienplanung. Der Erwerbstätigenanteil liegt deutlich unter dem Bevölkerungsmittel. Der klinische Verlauf von SLE ist unvorhersagbar und bezüglich der betroffenen Organsysteme höchst variabel. Man unterscheidet grob drei Muster: Schübe, chronische Krankheitsaktivität und Remission.

Welche Behandlungsoptionen gibt es derzeit? Neben Basistherapeutika wie Antimalariamitteln werden insbesondere bei Organmanifestationen potente, aber unspezifische immunsupprimierende Medikamente wie Kortison und Immunsuppressiva eingesetzt. Bekanntermaßen sind deren Limitationen langfristige Toxizität bzw. belastende Nebenwirkungsprofile. Während die Mortalität bei dieser Erkrankung insgesamt zurückgeht, rücken mehr und mehr die Langzeitfolgen der Therapie dieser Grunderkrankung in den Fokus und werden zum Problem. Der Off-Label-Use ist mangels spezifischer Zulassung für SLE häufig und bei therapierefraktären Patienten unumgänglich. Dennoch gelingt bei vielen Patienten keine befriedigende dauerhafte Kontrolle der Krankheitsaktivität. Der berühmte

Unmet Medical Need ist also für diese Indikation, für besser verträgliche spezifische Therapieoptionen, insbesondere zur langfristigen Kontrolle der Krankheitsaktivität, sehr offensichtlich.

Zu Belimumab. Was ist neu an Belimumab? Es ist ein spezifischer Therapieansatz. Es ist das größte Phase-II- und Phase-III-Programm, das jemals vorgelegt worden ist. Es umfasst über 2.000 Patienten, knapp 1.700 Patienten davon in zwei Phase-III-Studien. Es durchbricht insofern das Muster der bisherigen Lupus-Therapie, als dass zusätzliche Effektivität nicht mit zusätzlicher Toxizität erkauft wird. Die Zulassungsbehörde EMA hat Belimumab für eine Subgruppe der Phase-III-Population – diese umfasst ungefähr die Hälfte der eingeschlossenen Patienten – zugelassen, nämlich die mit hoher Krankheitsaktivität. Dies wurde zum Beispiel an positivem Test auf Antidoppelstrang-DNA oder am Komplementverbrauch festgemacht. In dieser Subgruppe der Phase III war der Behandlungseffekt, der ja schon in der Gesamtgruppe signifikant war, in etwa noch einmal doppelt so groß.

Das Design der Phase-III-Studie, über die wir sprechen, war „Standard of Care“ versus „Standard of Care plus Belimumab“. Damit ist es aus unserer Sicht geeignet, den Zusatznutzen der Substanz vor dem Hintergrund der aktuell besten Therapie zu belegen. Für den primären Zielparameter und die Einzelkomponenten wurde Signifikanz erreicht. Alle Endpunkte sind unmittelbar patientenrelevant und wurden in Studien mit dem höchsten Evidenzgrad als Zusatznutzen zu Standard of Care erhoben. Deswegen denken wir, die Zusatznutzenkategorie könnte „erheblich“ sein.

Nun kurz zum Verfahren und zur IQWiG-Bewertung: GSK hat sich vor Einreichung des Dossiers am 18. April vom G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beraten lassen, hat dessen Rat befolgt und das Dossier entsprechend aufgebaut. Zu unserer Enttäuschung sah das IQWiG keinen Zusatznutzen für Belimumab für das Anwendungsgebiet der EMA-Zulassung. Wesentliche Begründung war: Optimierte Standardtherapie habe in den Phase-III-Studien nicht vorgelegen. Standard of Care sei so reglementiert gewesen, dass eine Optimierung verhindert wurde. Daher seien die Phase-III-Studien zwar für die regulatorische Perspektive geeignet, aber nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens. Dafür sei nur die Phase-II-Studie geeignet, deren Begleittherapie unlimitiert war. Mit dieser Begründung hat das IQWiG den allergrößten Teil der vorgelegten Evidenz leider gar nicht bewertet oder gewürdigt, sondern einfach nur für ungeeignet erklärt. Aus unserer Sicht wird das der Sache aber nicht gerecht. Wir halten die Bewertung des Dossiers deswegen für unvollständig und hoffen darauf, dass der G-BA sich eine eigene Meinung über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Belimumab macht.

Im Kern geht es in der Debatte also um die Rahmenbedingung der Begleittherapie in den Phase-III-Studien. Dazu stelle ich die drei folgenden Überlegungen vor. Erstens: Wie ist die optimierte Standardtherapie definiert? Zweitens: Verdienen die Rahmenvorgaben der Phase-III-Studien die Bezeichnung „optimierte Standardtherapie“ oder verdienen sie diese nicht? Drittens: Welchen Einfluss hatten diese Rahmenvorgaben auf die Ergebnisse der Studien, insbesondere wenn man die Phase-II-Studie mit den Phase-III-Studien vergleicht?

Zur ersten Frage: Wie ist die optimierte Standardtherapie definiert? Fachgesellschaften und Experten sprechen in Konsensuspapieren Empfehlungen aus und definieren Handlungskorridore für On- und für Off-Label-Use, insbesondere bezüglich diverser Organmanifestationen. Ein Topos, der dabei immer wieder auftaucht, ist zum Beispiel die Kernempfehlung, Steroide für Schubbehandlung zu nutzen, aber deren Gabe so schnell wie möglich wieder zu reduzieren. Dennoch ist optimierte Standardtherapie nirgendwo konkret und im Detail definiert. Auch das IQWiG definiert optimierte Standardtherapie ausschließlich auf der individuellen Patientenebene und legt selber keine konkrete Definition für die Studienebene vor. Dennoch erklärt das IQWiG, dass diese in den Phase-III-Studien nicht vorgelegen habe. Wir halten die alleinige Definition auf Patientenebene für methodisch fragwürdig, da sie unter Umständen das Schadenspotenzial, zum Beispiel von Steroiden im langfristigen Gebrauch, nicht berücksichtigt. Was ist denn optimiert für den einzelnen Patienten? Wenn er eine erneute oder erhöhte Steroidbehandlung bei einem Schub braucht oder wenn er diese eben nicht braucht? Wenn man einen Schub verhindern kann oder wenn man ihn behandeln muss? – Die Notwendigkeit der Erhöhung der Dosis von Steroiden – eigentlich immer das Eingeständnis einer Niederlage –, wäre aus IQWiG-Sicht also als Optimierung zu bewerten. Wir sind der Auffassung, dass dies vielmehr einem Therapieversagen entspricht und in der Studie auch so berücksichtigt werden sollte.

Wir denken, optimierter Standardtherapie kommt ein Kompromiss zwischen völlig uneingeschränkter Anpassung der Begleitmedikation einerseits und der Ermöglichung eines Wirksamkeitsnachweises andererseits am nächsten. Man braucht also Rahmenbedingungen, die einen vereinheitlichenden

Handlungsspielraum für alle an den Studien beteiligten Ärzte – diese kommen aus sehr unterschiedlichen Regionen und haben verschiedene Therapiegewohnheiten – definieren.

Dies führt uns zur zweiten Frage. Verdienen die Rahmenbedingungen, wie sie in den Phase-III-Studien vorlagen, die Bezeichnung „optimierte Standardtherapie“ oder nicht? Aus unserer Sicht ist die Antwort ein klares Ja. Zunächst bleibt festzuhalten, dass die erheblichen positiven Effekte in den Kontrollgruppen – der primäre Endpunkt wurde bei 39 Prozent der Kontrollgruppenpatienten erreicht – kaum plausibel zu erklären sind, ohne dass Optimierungsmöglichkeiten vorgelegen haben.

Folgender Kontext ist für die strittigen Phase-III-Studien wichtig. Patienten waren im Schnitt in der einen Studie 5 und in der anderen Studie 7,5 Jahre vorbehandelt und waren nur dann für die Studien geeignet, wenn sie trotz Standardtherapie weiterhin mindestens mittelgradige Krankheitsaktivität aufwiesen. 86 Prozent dieser Patienten waren dauerhaft auf Steroiden, insgesamt 58 Prozent der Patienten waren über der Cushing-Schwelle, das heißt mit einer hohen Dosis von Steroiden versorgt. Mehr als die Hälfte der Patienten wurde während eines akuten Schubs eingeschlossen. Deswegen waren die Regeln in der Phase III so gestaltet, dass diese Patienten mit einem Schub natürlich ordentlich behandelt werden konnten. Belimumab ist ein Therapeutikum, das nicht für die Schubtherapie entwickelt ist, sondern für die langfristige Stabilisierung bei dieser Erkrankung, also zur langfristigen Verhinderung von Schüben. Deswegen war die Studie in der ersten Hälfte, also in den ersten 24 Wochen, so designt, dass Behandlung mit Steroiden neu begonnen und die Dosis erhöht werden konnte, um einer Schubsituation adäquat zu begegnen. Für die zweite Hälfte der Studie, wenn also der Behandlungseffekt dieses Erhaltungstherapeutikums erwartet werden konnte, galten strengere Regeln, was aber nicht bedeutet, dass die Patienten nicht behandelt wurden. Sie konnten natürlich behandelt werden. Wenn sie die Regeln, die in der zweiten Studienhälfte bestanden, verletzten, galten sie als Therapieversager. In der zweiten Hälfte der Studie war die Steroiddosis, also die Verletzung der Rahmenbedingungen, für 9 Prozent der Placebo-Patienten und 6 Prozent der Belimumab-Patienten Abschlussgrund.

Das führt uns zum letzten Punkt: Welchen Einfluss hatten die Rahmenvorgaben auf die Ergebnisse der Studien, insbesondere, wenn man die Phase II und die Phase III miteinander vergleicht? Wir haben im Dossier bereits aufgezeigt, was passiert, wenn man die Therapieversager berücksichtigt und schaut, wer von diesen Therapieversagern einen Endpunkt erreicht hätte, also als Responder gelten konnte. Man hat geschaut, wie viele der Protokollverletzer, also Patienten, die zum Beispiel mehr als die in der zweiten Hälfte erlaubte Steroiddosis bekommen haben, den primären Endpunkt erreicht hatten. Wenn man diese in die Analysen mit hineinrechnet, ändern sich weder Ausmaß noch Signifikanz des Gesamtergebnisses. Also kann der beobachtete Effekt von Belimumab nicht durch Rahmenvorgaben der Begleittherapie Standard of Care erklärt werden, sondern ist wohl tatsächlich vorhanden.

Diese Beobachtung wird durch die mit der Stellungnahme vom 23. Mai vorgelegte Analyse der einzigen vom IQWiG akzeptierten Studie, der Phase-II-Studie, gestützt, die analog der Phase-III-Betrachtung analysiert wurde. 37 Patienten blieben in diesen beiden Armen übrig. Wenn man sich dort anschaut, welche Response in den Kontrollgruppen zu erzielen war, dann sieht man große Konsistenz zwischen dem Ergebnis der Phase-II-Studie und den Ergebnissen der Phase-III-Studien. Das ist, wie gesagt, in der Stellungnahme vom 23. Mai dargelegt. Das widerspricht der These des IQWiG, dass in der Phase II optimierte Standardtherapie vorgelegen habe, in der Phase III aber nicht; wir werden heute im Laufe der Sitzung noch darauf zu sprechen kommen. Studienteilnehmer, also Ärzte, die an diesen Studien teilgenommen haben, sind hier im Raum und werden sicherlich noch ausführen, wie sich die Regeln in dieser Studie aus ihrer Sicht darstellen, auch im Vergleich zu dem, was sie in der täglichen Praxis machen.

Zusammenfassend möchte ich sagen: Mit Belimumab wurde das erste erfolgreiche und zugleich größte Studienprogramm bei SLE seit mehreren Dekaden vorgelegt, und zwar mit einem spezifisch die Krankheitsursache regulierenden Wirkmechanismus, der nach Fricke und Klaus als A eingestuft wurde, mit unmittelbar patientenrelevanten Endpunkten aus Studien des höchsten Evidenzlevels, mit dem Potenzial, ein Dilemma der bisherigen SLE-Therapie zu durchbrechen, indem zusätzliche Wirkung bei gleichzeitig guter Verträglichkeit erreicht werden kann. Der Zusatznutzen besteht in einer klinisch relevanten deutlichen Reduktion der Krankheitsaktivität. Diese bisher nicht erreichte klinisch relevante Verbesserung rechtfertigt aus unserer Sicht die Kategorisierung des Zusatznutzens als „erheblich“.

GSK ist, wie gesagt, bei der Erstellung des Dossiers den Vorgaben, die der G-BA in der Beratung gemacht hat, gefolgt. Das IQWiG hat leider keine Bewertung der umfangreichen vorgelegten Evidenz vorgenommen. Es vertritt die Meinung, dass die Zulassungsstudien für die Nutzenbewertung nicht relevant seien. In Frankreich zum Beispiel wurden auf Basis genau dieser Studien aber ein medizinischer Nutzen und auch ein medizinischer Zusatznutzen anerkannt. Wir hoffen, dass der G-BA aufgrund der heutigen Diskussion zu einem eigenen Urteil zum klinischen Wert und Zusatznutzen von Belimumab gelangen wird. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Kropf, für diese einleitenden Ausführungen. – Wer von den Sachverständigen wünscht jetzt, das zu ergänzen oder zu bewerten bzw. seine Sicht einzubringen? – Das ist erst einmal nicht der Fall. Dann frage ich, ob sich jemanden von unserer Seite äußern möchte, zum Beispiel das IQWiG. Frau Wieseler, möchten Sie sich zu der Frage äußern, ob Sie etwas falsch gemacht haben?

Frau Dr. Wieseler:

Zunächst zu dem Punkt, ob wir die Daten bewertet haben. Sie sagen, wir hätten die Daten nicht bewertet. Dem möchte ich widersprechen. Wir haben alle Studien sehr detailliert analysiert, um eben zu prüfen, ob sie geeignet sind, einen Zusatznutzen des Präparats im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, wie sie vom G-BA festgelegt wurde, zu zeigen. Also, wir haben die Daten bzw. die Studien durchaus geprüft. Sie haben ja bereits dargestellt, wo wir die Schwierigkeit sehen. Sie haben in den Phase-III-Studien im Grunde genommen das richtige Design gewählt, um für Ihr Präparat eine Wirksamkeit zu zeigen. Sie selbst beschreiben ja im Dossier, warum Sie diese Einschränkungen der Begleittherapie vorgenommen haben. Aber aus unserer Sicht kommt es eben durch diese Einschränkungen dazu, dass Sie nicht mehr einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorlegen; denn vor allem in der zweiten Phase, wo Sie in der Belimumab-Gruppe den Effekt erwarten, schränken Sie die Therapie der Patienten in der Placebo-Gruppe ein.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Banik.

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

Meines Erachtens haben wir das im Dossier an keiner Stelle so dargelegt, wie Sie das sagen, sondern haben immer ausgeführt, dass die Bedingungen zwischen den Phase-II- und Phase-III-Studien dahingehend unterschiedlich waren, dass man sie eben nicht in einer gemeinsamen Betrachtung bezüglich des Nutzens oder Zusatznutzens poolen oder metaanalytisch betrachten kann und sollte, und zwar genau dahingehend, dass in der Phase-II-Studie mit der völligen Freigabe eben unseres Erachtens nicht eine optimierte Standardtherapie zwangsläufig vorgelegen haben muss, sondern eben auch ein Überdosieren zum Beispiel der Steroide vorgekommen sein kann, die unseres Erachtens nicht Bestandteil einer optimierten Standardtherapie sein können. Deshalb haben wir eben genau konträr entschieden wie Sie.

Ansonsten ist klar, dass die Studie auch laut Scientific Advice von der EMA, der FDA dahingehend einen Kompromiss darstellt, um sozusagen überhaupt einen Wirksamkeitsnachweis führen zu können. Aber wie wir auch im Dossier bei den Sensitivitätsanalysen sehr ausführlich dargestellt haben, ist es nicht so, dass die Studienbedingungen die Wirksamkeit erklären würden, sondern im Gegenteil: Dahingehend bleibt sowohl die Größenordnung als auch die Signifikanz unverändert.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Schneider für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie.

Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh):

Wir sind ja bei dem Thema „optimierte Standardtherapie“ angekommen. Ich als Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, der seit 30 Jahren Lupus-Patienten betreut, muss gestehen: Ich habe diese Begrifflichkeit zum ersten Mal in diesem Verfahren gehört. Ich habe dann überlegt: Was mache ich eigentlich falsch in meinem Leben? Ich habe das geprüft, was laut Ihrer Stellungnahme optimierte Standardtherapie oder zweckmäßige Vergleichstherapie sein soll.

Letztendlich ist es so: Die EULAR, also die europäische Rheuma-Gesellschaft, hat Richtlinien bzw. Empfehlungen herausgegeben, wie diese Erkrankung zu behandeln ist. Diese Richtlinien sind auch publiziert, daraus haben wir auch zitiert. Dort ist alles enthalten, was das IQWiG als optimierte Stan-

Standardtherapie bewertet hat, mit Ausnahme natürlich der Situation, dass Sie aufgrund der Vorgaben, die Medikamente, die off-label sind, sozusagen nicht zugelassen in Deutschland für die Medikation, herausgenommen haben. Das ist natürlich schon einmal ein dramatischer Punkt, weil all die Schwerkranken in Deutschland mit der Off-label-Therapie behandelt werden. Das heißt, Sie machen da schon eine Einschränkung, sodass das eigentlich eine optimierte Standardtherapie schon gar nicht mehr sein kann.

Wenn wir uns die optimierte Standardtherapie anschauen wollen, müssen wir uns fragen, was im realen Leben der Patienten passiert; darum geht es ja, das ist ja das Thema. Im Zuge des Einsatzes einer solchen bei einem Patienten zugelassenen Therapie gibt man im Falle einer akuten Erkrankung – so steht das auch in den Recommendations –, also bei einem Schub der Erkrankung mit Fieber, Gelenksbeschwerden, von mir aus bei einer Herzbeutelentzündung oder was auch immer, Kortison – das haben Sie ja auch so benannt – und außerdem ein Zweitmedikament dazu. Das wäre in diesem Fall zum Beispiel Azathioprin gemäß den Recommendations. Ob das Medikament wirkt, stelle ich insofern fest, als ich das Kortison wieder herausnehme. Das Medikament wirkt nur dann, wenn ich weniger als 7,5 mg Kortison injizieren kann, sonst ist das Medikament unwirksam. Das ist die Realität, wie ich im klinischen Alltag entscheide, ob ich einen Nutzen für einen Patienten habe oder nicht.

Genau das ist sowohl in BLISS-52 und BLISS-76 passiert. Am Anfang ist Steroid gegeben worden, weil keiner aktuell für eine Akutsituation etwas hat außer Steroiden, dann ist eine neue Substanz als Immunsuppressivum dazugegeben worden oder auch nicht – das war sozusagen die Kontrolle –, und dann ist versucht worden, das Kortison zu reduzieren in einen Bereich, der für den Patienten tolerabel ist. Das ist Real Life, so mache ich es im Alltag, so ist es auch in der Studie passiert. Wenn ich damit nicht hinkomme, wenn ich das Kortison nicht auf ein akzeptables Niveau reduzieren kann, weil der Patient einen erneuten Schub zeigt, ist das Medikament unwirksam. Dann werde ich ein anderes Medikament nehmen. Genau das ist in der Studie passiert. Von daher sehen wir als DGRh – das haben wir untereinander auch so abgestimmt; da gab es auch keinen Widerspruch – das, was in der Studie passiert ist, schon als zweckmäßige Vergleichstherapie an, weil das Real Life ist, wie es für Patienten – Lebensqualität, Outcome – letztendlich im normalen täglichen Leben in Deutschland passiert.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Professor Schneider. – Wollen Sie zunächst reden oder soll erst Frau Wieseler antworten? – Bitte schön, Herr Hammerschmidt.

Herr Dr. Hammerschmidt (GlaxoSmithKline):

Ich würde gerne zu Frau Wieseler noch etwas sagen. Sie haben gesagt, dass in der Kontrollgruppe eine Einschränkung der Basistherapie vorlag. Ich möchte darauf hinweisen, dass das in beiden Studienarmen vorlag, damit nicht der falsche Eindruck entsteht, es habe dort eine Verzerrung gegeben. Die Basistherapie wurde in beiden Studienarmen gleich behandelt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler:

Ja, das ist in der Tat richtig. In beiden Studien ist die Begleittherapie identisch gewesen.

Eine Nachfrage zu Ihren Ausführungen: Ich kann das nachvollziehen, wenn ich mir den Zeitpunkt des Studieneinschlusses anschau. Bei Patienten in der Situation eines Schubes – wir haben gehört, das waren etwa 50 Prozent der Patienten – geben Sie ein Steroid und versuchen, das später wieder zu reduzieren. Nun gibt es in der Studie aber zwei weitere Einschränkungen.

Zum einen wird festgelegt, zu welchem Zeitpunkt Sie die Reduzierung machen müssen. Da wäre die Frage: Ist das so eindeutig im Behandlungsalltag festzulegen, dass gesagt werden kann, dass das immer nach 24 Wochen gemacht werden muss?

Das Zweite: Was ist mit den Patienten, die erst im Laufe der Studie einen Schub bekommen, also zur Baseline noch keinen hatten, und zu Beginn der Studie mit geringen Steroiddosen behandelt wurden und dann im Laufe der Studien irgendwann später einen Schub entwickeln? Zumindest in der zweiten Therapiephase hatten Sie ja nicht die Möglichkeit, die Steroiddosis einzusetzen, die Sie gegebenenfalls gebraucht hätten, weil Sie in der Höhe der Steroiddosis eingeschränkt waren im Verhältnis zur Konzentration der Dosis zu Studienbeginn.

Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh):

Okay, das ist korrekt. Am Anfang gibt man Steroide, dann reduziert man. Der Plan entspricht dem, was wir normalerweise als Reduktion vorgeben. Auch dazu, wie man das reduziert, gibt es im Rahmen des American College of Rheumatology entwickelte Kriterien. Das haben wir auch vorher unabhängig von den Studien gemacht. Wir haben gefragt: Wie soll man Steroide reduzieren? Das ist in dem System so angesehen und auch so in die Studien übertragen worden.

Es ist dann eine Steroiderhöhung – auch zu Beginn – für zwischenzeitliche Schübe erlaubt worden. Wenn man einen Schub während der Studie hatte, konnte man eine Steroiderhöhung vornehmen. Das würde man im Normalfall auch so machen. Wenn ich das jetzt wieder mit Azathioprin vergleiche, was das einzige zugelassene Immunsuppressivum ist, dann würde man sagen: Innerhalb des ersten halben Jahres toleriere ich das. Danach muss ich schauen, dass ich eine andere Substanz bekomme, weil es nicht ausreichend ist, wenn ich weiter hochdosiert Steroide benötige. Von daher würde ich mich nach den 24 Wochen nicht eingeschränkt fühlen, weil ich sage, wenn es bis dahin im Prinzip nicht gewirkt hat, dann brauche ich etwas anderes.

Frau Dr. Wieseler:

Das beantwortet meine Frage noch nicht.

Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh):

Dann habe ich Sie nicht richtig verstanden. Entschuldigung.

Frau Dr. Wieseler:

Ich versuche es noch einmal. Es geht mir nicht um die Patienten, die zu Beginn der Studie bereits in der Schubsituation sind, sondern es geht mir um die Patienten, die im Laufe der Studie einen Schub entwickeln, also zum Beispiel an Woche 30. Für diese Patienten kann ich nach den Vorgaben der Studie keine beliebig hohe Steroidkonzentration mehr einsetzen, sondern die Steroiddosis muss sich im Rahmen der Dosis zu Studienbeginn, als dieser Patient keinen Schub hatte, bewegen.

Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh):

Wir müssen uns jetzt erst einmal darüber unterhalten, was wir als Schub definieren. Wir hatten letzte Woche gerade anlässlich der EULAR eine Diskussion, was Schub einer Krankheit ist. Dafür gibt es Definitionen. Per definitionem „Schub“ waren alle Patienten, die in dieser Studie eingeschlossen sind, in einem Schub.

Frau Dr. Wieseler:

Das widerspricht jetzt der Aussage, die – –

Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh):

Es hat eine Krankheitsaktivität von mindestens sechs SLEDAI vorliegen müssen, das heißt, die Patienten hatten eine Krankheitsaktivität. Dann unterscheiden wir zwei verschiedene Populationen von Patienten, nämlich die, die einen schubartigen Krankheitsverlauf haben, von denen, die eher eine kontinuierlich hohe Krankheitsaktivität haben. Das ist korrekt. Das ist eher eine Frage von Definitionen. Es geht ja hier um Kontrolle von Krankheitsaktivität, die sich entweder durch immer wieder intermittierende Schübe ausdrückt oder kontinuierlich hoch ist. Beides muss kontrolliert werden, um die Prognose der Patienten zu verbessern.

Sie sprechen nun einen Patienten an, der mit einer ausreichend hohen Krankheitsaktivität in die Studie kommt und dann noch einen Schub macht. Da sagen wir: Wenn das Medikament nicht schubpräventiv ist, dann brauche ich es auch nicht. Wenn ich es 24 Wochen gebe und der Patient dann noch Schübe hat, dann würde ich normalerweise sagen: Okay, es bringt nicht den Erfolg, den ich brauche. Damit ist es eh für mich oder für meinen Patienten nicht das richtige Medikament.

Frau Dr. Wieseler:

Das ist vollkommen richtig. Ob Belimumab diese Wirksamkeit hat, prüft diese Studie, aber eben gegen eine Placebo-Therapie und nicht gegen die optimierte Standardtherapie. Sie haben also in der Vergleichsgruppe nicht die Möglichkeit, –

Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh):

Doch.

Frau Dr. Wieseler:

– die Therapie so zu optimieren, dass Sie Belimumab tatsächlich dieser Optimierung gegenüberstellen und nicht etwa einem Placebo. Wie gesagt: Ich kann das Studiendesign vollkommen nachvollziehen vor dem Hintergrund, dass ich eine Wirksamkeit von Belimumab zeigen möchte, aber eben nicht vor dem Hintergrund, dass ich es vergleichen möchte mit einer alternativen Optimierung zu jedem Zeitpunkt in der Studie für den Patienten.

Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh):

Dann reden wir noch einmal über optimierte Standardtherapie, wenn ich darf.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Nur noch einmal. Dann muss ich die beiden anderen Fragesteller aufrufen. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh):

Sorry, ich rede nicht über Studiendesign, sondern über optimierte Standardtherapien. Mir geht es hier nicht um das Studiendesign der Studie, sondern es geht mir darum, was für meinen Patienten optimal ist. Wenn ich sozusagen kontinuierlich hohe Dosen an Kortison brauche, dann ist das sicherlich nicht optimal für meinen Patienten. Von daher ist der mehrfache Einsatz von hochdosierten Steroiden innerhalb von einem Jahr oder innerhalb von 24 Wochen, welchen Zeitraum wir auch immer uns ansehen wollen, sozusagen ungünstig für meinen Patienten und hat die Konsequenz, dass ich eine andere Therapie benötige. Das wäre dann eine neue optimierte Standardtherapie.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kropf.

Herr Dr. Kropf (GlaxoSmithKline):

Eine Anmerkung noch: Die angesprochene Regelung hat nicht einen Arm begünstigt, sondern galt natürlich für beide Arme. Sie konnten in dieser Studie natürlich einen Patienten, der das Therapieziel nicht erreicht hat und an Woche 30 einen Schub bekam, mit Steroiden versorgen. Er würde nur für den primären oder was immer Sie wollten – – Wenn das aber die Regeln verletzt hat, die im Protokoll für diese Phase der Studie vorgegeben waren, galt er als das, was er im klinischen Alltag auch ist: als Therapieversager. Danach konnten Sie mit ihm machen, was Sie wollten. Genau diese Analyse haben wir auch in Modul 4 erwähnt. Da haben wir uns die Patienten angeschaut, die aus diesem formellen Grund der Verletzung von den Vorgaben, die es im Protokoll zur Begleittherapie gab, nicht gewertet wurden, egal was sie für den primären Zielparameter erreicht haben. Hierbei handelte es sich vielmehr um Therapieversager, und sie waren deswegen für den primären Endpunkt nicht mehr verwertbar.

Wenn man aber diese Regel jetzt außer Acht lässt und sich anschaut, ob denn die wenigen Protokollverletzer, die das betraf, mit der Schubbehandlung, die sie bekommen haben, in der Lage waren, den Endpunkt zu erreichen, Responder zu sein, dann stellt man fest, dass es sich bei denen, die gleichzeitig noch Responder waren, um eine verschwindende Minderheit handelte: In der einen Studie sind es 7, in der anderen Studie 6 Patienten von denen, die ausgeschieden sind. Deshalb hat das die Studienergebnisse überhaupt nicht beeinflusst, was das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Eintretens angeht. Das heißt, alleine schon diese Beobachtung müsste eigentlich zu dem Schluss führen, dass die Begleittherapie und die Regeln, die herum definiert waren, dieses Ergebnis nicht beeinflusst haben und vor allen Dingen nicht zuungunsten der Kontrollgruppe.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Banik.

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

Ich möchte auch gerne noch etwas dazu sagen und appellieren, dass Dinge bezüglich unserer Studien nicht einseitig dargestellt werden.

Zum einen, damit es vielleicht für alle noch einmal klar ist: Wir haben es hier mit einer doppelblinden Studie zu tun. Die Beeinflussung eines einzelnen Armes ist einfach schlichtweg überhaupt nicht möglich und muss jetzt nicht zum wiederholten Male immer wieder angesprochen werden.

Das Zweite ist: Im Zusammenhang mit der Optimierung der Begleitmedikation im Studienverlauf muss man vielleicht auch noch einmal darauf hinweisen, dass es gar nicht um Zeitpunkte, sondern um

Intervalle geht. Dieses Intervall von 24 Wochen impliziert nicht automatisch, dass etwas bei Woche 24 sein muss, sondern es soll in diesem Intervall erreicht werden.

Weiterhin muss man sagen, dass auch nach Woche 24 bis zu Woche 44 weiterhin erhebliche Steroiddosiserhöhungen zugelassen waren, nämlich um 25 Prozent des Baselinewertes oder 5 mg. Die Fachleute werden beurteilen können, was 5 mg Erhöhung bei einem Baselinewert von ungefähr 10 mg bedeuten. Es ist nicht so, wie es dargestellt wurde, als seien das starke Restriktionen gewesen, und vor allen Dingen waren das keine einseitigen für die Placebogruppe oder für die reine Standardtherapiegruppe, sondern wenn, dann für beide.

Dieses Geflecht aus Kriterien hat dazu geführt, wie Herr Kropf gerade noch einmal ausgeführt hat, dass auch die Versager das Ergebnis nicht geändert haben. Insofern denken wir nach wie vor, dass wir in den Studien sehr nahe an der zweckmäßigen Vergleichstherapie waren.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Carl.

Herr Dr. Carl:

Ich habe zwei Fragen an Herrn Kropf.

Zum ersten: Gibt es eine Definition für LE-Patienten, die einen Schub aus einem chronisch aktivierten Krankheitsstadium heraus bekommen, eine Erhöhung auf einer Skala beispielsweise? Wie ist das definiert?

Zum zweiten: Habe ich es richtig verstanden, dass sich die Anzahl der Patienten, die in einem erhöhten aktivierten Krankheitsstadium dann noch einmal eine erhebliche Verschlechterung erlitten haben, in einer Größenordnung von 7 Patienten bewegte? Oder waren das mehr?

Herr Dr. Kropf (GlaxoSmithKline):

Nein. Die Zahl, die ich genannt habe, bezog sich auf die Patienten, die Protokollverletzer waren, also Therapieversager wegen der Gabe, insbesondere in der zweiten Hälfte, von nicht erlaubter Begleitmedikation. Und nur 7 von denen erfüllten gleichzeitig auch das Endpunktkriterium, waren also Responder. Die ganz große Masse – über 90 Prozent – waren eh keine Responder, das heißt, es war auch nicht zu erwarten. Sie haben die Therapieziele einfach nicht erreicht. Genau deswegen sind sie ja eskaliert worden in ihrer Therapie.

Was die Kriterien angeht: Sie haben von Herrn Professor Schneider eben schon gehört, dass es schwierig ist, dies zu definieren. Es liegt im Auge des Betrachters. Dafür allgemeine Kriterien vorzulegen, ist schwierig. Ich möchte die Frage fast weitergeben an die Experten, ob da eine allgemeine Definition gewagt wird.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wer von den Experten möchte dazu etwas sagen? – Herr Hiepe.

Herr Prof. Dr. Hiepe (Charité Berlin):

Ich komme von der Charité und behandle seit über drei Jahrzehnten Lupus-Patienten.

Ich möchte noch einmal hervorheben, dass es auch aus meiner Sicht keine optimierte Standardtherapie gibt. Ich glaube, das Hauptziel ist eigentlich schon immer, solange ich Lupus-Patienten behandle, so schnell wie möglich die Kortisondosis zu reduzieren. Das ist, glaube ich, auch das, was hier gemacht worden ist. In der Studie ist eindeutig gezeigt worden, dass man Kortison reduzieren und dass man schwere Schübe verhindern kann.

Andererseits wüsste ich keinen anderen Weg, wie man das zeigen könnte. Wir wissen, dass gerade Lupus eine extrem komplexe Erkrankung ist, dass es ganz schwer ist, überhaupt gute Studien zu designen, und dass Medikamente, auch Biologika, bei denen wir davon ausgingen, dass sie wirken, in Studien versagt haben. Deshalb ist das aus meiner Sicht für diese relativ seltene Erkrankung extrem wichtig.

Wir müssen betonen, es sind junge Frauen betroffen, die über Jahrzehnte Steroide bekommen, was zu entsprechenden Veränderungen in der Morbidität und zu Mortalität führt und letzten Endes auch Kosten verursacht, die aus meiner Sicht immer schwer zu definieren sind.

Ich kann das, was Herr Schneider gesagt hat, nur noch einmal betonen und unterstreichen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Ist jetzt die Frage beantwortet? – Ich glaube nicht. Herr Carl noch einmal.

Herr Dr. Carl:

Wie definieren Sie einen Schub, der aus einem chronisch aktivierten Krankheitsstadium heraus entsteht?

Herr Prof. Dr. Hiepe (Charité Berlin):

Das ist das Problem. Wir nutzen dazu entsprechende Scores, und zwar verschiedene: Es gibt den sogenannten SLEDAI, und es gibt den BILAG; das ist der britische Score, der das organspezifisch analysiert. Dadurch ist es dann sozusagen definiert. Eine starke Zunahme um mindestens vier Punkte beim SLEDAI gilt als Schub. In der klinischen Praxis schauen wir uns natürlich an, ob der Patient zum Beispiel eine Thrombozytopenie oder ein Erythem bekommt. Das spiegelt sich dann in diesen Scores wieder, die man zur Hilfe nimmt, um das in Studien überhaupt darstellen zu können. Aber gerade der klinische Schub ist im Einzelfall natürlich sehr unterschiedlich.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Banik, Sie hatten sich noch gemeldet.

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

Ja, ich wollte noch den quantitativen Teil der Frage von Herrn Carl beantworten und sagen, dass 12 Prozent der Patienten im Placebo-Arm und knapp 10 Prozent der Patienten im gemeinsamen Belimumab-Arm gegen diese Begleitmedikationskriterien verstoßen hatten. Mehr waren das insgesamt gar nicht. Von diesen wäre nur eine absolute Minderheit differenziell klassifiziert worden.

Herr Prof. Dr. Specker (DGRh):

Ich möchte noch einmal versuchen, die Schubdefinition zu beleuchten. Mit diesen Scores geht man natürlich so vor, dass man sagt: Wenn es zu einem Anstieg der Scores kommt, dann definiert man das, zum Beispiel für Studienzwecke, als Schub. Dazu nimmt man genau diese beiden Scores, die auch in der Studie genutzt worden sind – sie sind gerade von Herrn Hiepe angesprochen worden –: SLEDAI und BILAG.

Rein vom klinischen Alltag her ist es in meinen Augen noch viel einfacher. Wir sagen, dass ein Patient, egal in welchem Stadium er vorher war, einen Schub hat, wenn er mehr Kortison braucht; denn das ist für uns der kritischste Parameter. Wenn ich sage, dass ein Patient mehr Kortison bekommen muss, ist das für mich gleichbedeutend mit der klinischen Entscheidung, dass sich dieser Patient in einem Schub befindet. Je nachdem, ob dieser leichter oder schwerer ausgeprägt ist, werde ich weniger oder mehr Kortison zusätzlich geben. Aber daran mache ich es klinisch fest. Genau das ist der Grund, warum die Studien so konzipiert sind.

Einigen der Studien – ich rede jetzt nicht über die Studien zu Belimumab –, in denen Medikamente geprüft wurden, von denen wir dachten, dass sie eine Wirkung haben, die aber im Off-Label-Bereich sind und ihren Endpunkt nicht erreicht hatten, wurde national wie international genau das zum Vorwurf gemacht, nämlich dass unkritisch hoch und viel Kortison gegeben wurde.

Ich weiß nicht, ob sich alle eine Vorstellung davon machen können, was es heißt, Lupus-Patienten zu behandeln. Ich will versuchen, es ein bisschen anders zu erklären: Wenn ich eine Ertragspflanze habe, die unter weniger Wasserbedarf den gleichen Ertrag bringt oder unter gleichem Wasserbedarf mehr Ertrag bringt, dann tue ich gut daran, diesen Beweis in einem Gebiet zu führen, wo es nicht pausenlos regnet. Genau das wird hier zum Vorwurf gemacht. Wenn man die Sache unter Wasser setzt, dann wird nicht herauskommen, dass diese Pflanze mehr Ertrag bringt, weil sie weniger Wasser braucht. So ähnlich würde ich das jetzt mit Kortison sehen. So müssen Studien eigentlich gemacht werden, um zu beweisen, dass wir weniger Kortison für die Patienten brauchen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Professor Specker. Jetzt hat sich Frau Bickel gemeldet.

Frau Bickel:

Ich habe zuerst eine Frage zu den Zahlen. Herr Dr. Banik, Sie sagten 10 Prozent der Patienten seien ausgeschlossen worden, weil sie Non-Responder waren. Aber bei Ihrem Eingangsvortrag habe ich 9 und 6 Prozent mitgeschrieben. Ich bin da jetzt etwas verwirrt. Vielleicht können Sie das aufklären.

Die zweite Frage ist: Wenn es einen Schub gibt, welche Dosen von Kortison werden dann eingesetzt?

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

Ich kann gerne den ersten Teil der Frage beantworten. Die Zahlen, die Herr Kropf nannte, bezogen sich auf das gesamte Studienkollektiv, und ich habe mich jetzt auf das Kollektiv der aktiven SLE-Patienten bezogen, das ja hier zur Debatte steht; dort waren die Raten, wie Sie gehört haben, geringfügig höher.

Frau Bickel:

Könnten Sie die Zahlen bitte noch einmal wiederholen?

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

Also 12 Prozent im Placebo-Arm und knapp 10 Prozent, also 9,9 Prozent, in den Belimumab-Armen in der entsprechenden Dosierung 10 mg pro Kilogramm.

Herr Dr. Kropf (GlaxoSmithKline):

Die zweite Frage bezog sich auf die Kortisondosis. Das war im Protokoll nicht vorgegeben. Das ist auch nicht zu definieren. Das hängt sehr von der Ausprägung, von dem individuellen Patienten ab. Es gibt Bemühungen, das zu erfassen. Es ist mangels Evidenzbasis aber auch kaum möglich, enge und präzise Vorgaben zu machen, wie viel Kortison genau ein Patient bei einem Schub zusätzlich braucht. Aber auch dazu haben vielleicht die Experten noch Kommentare.

Frau Bickel:

Mich würde interessieren, welchen Durchschnitt die Kliniker angeben. Wie viel Kortison geben Sie dann?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Was geben Sie im Durchschnitt?

Herr Prof. Dr. Schwarting (Sana Rheumazentrum):

Zunächst zur Frage der Kortisondosierung: Das Krankheitsbild ist so heterogen, dass Sie quasi alles finden, von 1 g bis zu 20 mg. Es ist also schwierig, hier einen Durchschnitt anzugeben.

Ich möchte Ihnen dann den Lupus-Patienten gerne ein bisschen charakterisieren. Vielleicht kurz als Hintergrund: Wir betreuen in unserer Ambulanz ungefähr 500 Lupus-Patienten. Ich glaube, es würde ein bisschen zur Erläuterung und Transparenz beitragen, wenn wir uns das sehr heterogene und schwierige Krankheitsbild vor Augen führen.

Eine Gruppe von Lupus-Patienten hat milde Gelenkschmerzen und Hautbefunde; für diese brauchen wir keine neue Therapie. Das zugelassene Armamentarium, das wir haben, reicht komplett.

Dann gibt es die Patienten mit einem sehr hochaktiven Schub, mit Beteiligung von Organen, Nierenbeteiligung, Lungenbeteiligung. Für diese haben wir Cyclophosphamid, ein sehr, sehr scharfes Medikament, Zytostatikum, Kortisonstoß. Diese Patienten waren aus der Studie ausgeschlossen.

Dann gibt es eine große Gruppe von Patienten, die trotz der sogenannten optimierten Standardtherapien nicht zufriedenstellend eingestellt sind, die immer noch hochaktiv sind. Dies kann man als einen dauerwährenden Schub bezeichnen, oder man kann sagen, dass es sich um eine sehr hohe Krankheitsaktivität handelt: SELENA-SLEDAI über sechs, also ein durchaus hochaktives Krankheitsbild, was als Zugangsvoraussetzung für diese Studie definiert. Das sind, zumindest in unserer Ambulanz, die Patienten, die seit Jahren versuchsweise alle möglichen Immunsuppressiva bekommen, die immer mal wieder bei Schüben Kortison bis zum Anschlag bekommen haben. Sie haben zum Beispiel schon Osteoporose, also Probleme aufgrund der Dauertherapie. Diese Patienten haben wir dankenswerterweise in die BLISS-Studie einschließen können.

Wir haben jetzt den Fokus auf die Restriktionen der Studie gelegt. Viel wichtiger wäre es, zu sagen: Wir hatten vier Monate Zeit – diesen Zeitraum fand ich persönlich relativ lang, fast zu lang –, einen aktiven Patienten, so wie wir ihn in unserer Ambulanz sehen, mit allen möglichen Immunsuppressiva, die selbst off-label sind, Mycophenolat, Ciclosporin, Methotrexat, in Kombination anzupassen und den Patienten quasi stabil einzustellen. Erst dann konnte man sagen: Ich habe jetzt mit dieser optimierten Standardtherapie, über vier Monate Glukokortikoide, Kortison sogar über sechs

Monate, die Chance, dass der Patient ruhig bleibt und nicht wieder aktiv wird. Insofern hat sich meiner Meinung nach das abgebildet, was wir auch im Alltag durchführen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Professor Schwarting. Jetzt Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer:

Vielen Dank. – Herr Kropf hatte ausgeführt und sehr viel Wert darauf gelegt, dass die Therapie, die Sie jetzt vorstellen, eine nebenwirkungsarme Therapie ist. Ich habe zwei Fragen.

Die erste Frage: Inwieweit können Sie das zum jetzigen Zeitpunkt vor dem Hintergrund Ihres doch recht erheblichen Risk-Management-Plans mit dieser Sicherheit sagen?

Die zweite Frage: Inwieweit maskiert Kortison das Nebenwirkungsprofil?

Herr Dr. Kropf (GlaxoSmithKline):

Zur ersten Frage. Sie haben vollkommen recht, man kann das natürlich nicht einfach so sagen. Ich will nicht suggerieren, dass wir 10 oder 15 Jahre Erfahrung mit dieser Substanz haben. Das ist nicht der Fall. Aber die Studien zeigen das. Wir haben inzwischen Daten über sechs Jahre Nachverfolgung der Phase-II-Patienten. So gut man es wissen kann, gibt es dort kein einziges Signal, das einen aufhören lässt. Natürlich ist das mit Vorsicht zu sagen, und wir suggerieren nicht, dass wir diese Erfahrung hätten. Es ist aber auf der anderen Seite so, dass wir hier über mehr als 2.000 Patienten reden, die Placebo-Patienten natürlich abgezogen. Das ist eine für Lupus-Indikation sehr große Studiengruppe; diese überblicken wir über mehrere Jahre. Insofern ist diese Aussage natürlich mit den Einschränkungen, dass man es so kurz nach Zulassung natürlich noch nicht genauer weiß, zu verstehen.

Frau Dr. Nahnauer:

Inwieweit maskiert?

Herr Dr. Kropf (GlaxoSmithKline):

Sie fragen, inwieweit die Steroidgabe maskiert. Ich muss gestehen, dass ich das nicht quantifizieren kann. Ich wüsste nicht, wie ich es wissen könnte.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gibt es dazu ergänzende Ausführungen? – Bitte schön, Herr Schwarting.

Herr Prof. Dr. Schwarting (Sana Rheumazentrum):

Vielleicht darf auch ich dazu noch kurz Stellung nehmen. Ich glaube, Sie alle haben ja gemerkt, wie sensibilisiert wir bei Kortisonhochdosistherapie und anderen Therapieverfahren sind, die unsere jungen Patienten schädigen. Wir könnten als Vergleichstherapie das Cyclophosphamid einsetzen, welches wir bei den hochaktiven organbedrohlichen Schüben einsetzen; das wäre eine Vergleichstherapie, die wirkt, die aber auch immense Spätschäden verursacht, die wir bei den Patienten quasi in Kauf nehmen müssen. Das vielleicht erst einmal dazu. Das heißt, wir sind wirklich sensibilisiert, eine Therapie zu finden, die nebenwirkungsarm ist und eben nicht das Nebenwirkungsprofil hat, das alle unsere unspezifischen Immunsuppressiva haben.

Dann vielleicht als Zweites quasi ein Erfahrungsbericht aus unserer Ambulanz. Wir haben vor dreieinhalb Jahren an der BLISS-Studie teilgenommen. Wir haben mittlerweile 38 von unseren 500 Patienten unter dem Medikament und können sagen, dass von den ungefähr 550 Infusionen, die wir in den dreieinhalb Jahren durchgeführt haben, nur zweimal die Infusion verschoben werden musste, und zwar wegen einer Bronchitis. Das ist nur ein Erfahrungsbericht, aber uns zeigt das: Das ist ein Medikament, das offenbar sehr gut vertragen wird.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Herr Professor Schneider.

Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh):

Zum Verschleiern der möglichen Nebenwirkungen: Auf jeden Fall will ich Ihnen sagen, dass sie wahrscheinlich noch verstärkt werden, weil Sie sozusagen zweifach immunsupprimieren. Das heißt, Sie machen eine Steroidimmunsuppression und noch eine Immunsuppression. Das Hauptrisiko ist dann eine Infektion. Das heißt, den Teil würden Sie eher verschleiern. Aber es ist so – das wissen wir auch

aus anderen Studie –, dass Patienten, die schon einmal unter Immunsuppression waren, schon gezeigt haben, was sie rein theoretisch als Risiko im Körper haben. Insofern waren sie unter Immunsuppression und hätten schon vorher allgemeine Signale gezeigt. Wir wissen aber, dass wir, wenn man das zum Beispiel mit rheumatoider Arthritis vergleicht, nie zwei Immunsuppressiva gleichzeitig geben könnten, wenn wir das noch mit einem Biologikum kombinieren würden. Dann wäre das Risiko für Infektionen sicherlich extrem hoch, und das hat man hier nicht gesehen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Weitere Wortmeldungen? Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer:

Infektionen sind nach der Fachinformation häufig. Insofern müssen Sie sie ja doch gesehen haben, auch wenn Sie jetzt hergehen und sagen, dass Sie wenige opportunistische Infektionen gesehen haben.

Herr Dr. Kropf (GlaxoSmithKline):

Es ist in den Studien so gewesen, dass es sich von den Placebo-Gruppen nicht signifikant unterschieden hat.

Frau Bickel:

Ich habe noch eine Frage zu diesem Endpunkt, der, wie ich vernommen habe, von Ihnen selbst entwickelt wurde und bei dem alle drei Kriterien erfüllt werden mussten. Die Frage richtet sich an die Kliniker: Wie bewerten Sie diesen neuen Endpunkt?

Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh):

Letztendlich ist es so, dass wir diesen Endpunkt so vorher nicht kannten, er aber die Entscheidungskriterien erfüllt, die wir wollen. Wir wollen im Prinzip sagen: Krankheitsaktivität nimmt ab. Das ist der eine Teil des Endpunkts. Dann ging es um Folgendes: Weil das erste Instrument kein organbezogenes Instrument ist, könnte es ja sein, dass es in einer Region besser wird und in einer anderen Region dafür wieder brennt. Um das festzustellen, gibt es den BILAG. Das ist das organbezogene Instrument. Da darf kein neues Signal kommen. Von daher erfüllt das Instrument die Kriterien, die wir gerne hätten.

Das, was wir Ärzte am liebsten hätten, wenn wir entscheiden dürften, ist, dass es nicht schlechter geworden ist. Das ist das allerliebste, weil das für uns sozusagen immer noch der interne Goldstandard ist. Von daher erfüllt dieses Instrument alle Kriterien, die wir gern hätten: weniger Krankheitsaktivität, was wir auch persönlich schätzen, und dann zusätzlich keine Aktivierung woanders. Die Frage, wie gut oder schlecht das im Vergleich zu anderen ist, können wir nicht beantworten, weil es eigentlich nichts gibt, das das vergleichbar macht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Keine Ergänzung? – Danke. – Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer:

Ich habe das nicht mehr so genau in Erinnerung. Haben Sie Antikörper nachweisen können? Gibt es welche?

Herr Dr. Kropf (GlaxoSmithKline):

Ja, gibt es. Die Zahl ist sehr gering, und es ging vor allen Dingen nicht einher mit Akutreaktionen.

Herr Prof. Dr. Hiepe (Charité Berlin):

Das Infektionsrisiko ist beim Lupus an sich schon erhöht, zum einen aufgrund der Erkrankung – es ist ja eine immunologische Erkrankung; das Immunsystem ist gestört – und natürlich generell aufgrund der immunsuppressiven Therapie. Es gab zwischen Placebo und Belimumab keine signifikanten Unterschiede.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. Wenn es jetzt keine weiteren Fragen zu dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ gibt, dann geht es jetzt um **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**. Gesetzt den Fall,

Ihre Studie wäre vom IQWiG nicht in dieser Form bewertet worden, sondern sie wäre positiv bewertet worden, welchen Zusatznutzen messen Sie dann Ihrem Präparat bei? – Frau Carnarius.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline):

Wir haben in den klinischen Studien der Phase III bei etwa 1.700 Patienten diverse unmittelbar patientenrelevante Endpunkte untersucht und konnten überwiegend signifikante Effekte zugunsten von Belimumab nachweisen. Im Kern – das haben wir mehrfach angesprochen – geht es darum, die Krankheitsaktivität zu mildern. Das zentrale Messinstrument war der SLE Responder Index, den Professor Schneider gerade schon sehr gut beschrieben hat. Dieser erfasst erstens, ob sich etwas verbessert hat bzw. verschwunden ist, das vorher da war, zweitens, ob sich parallel nichts verschlechtert hat, und drittens, ob sich das Ganze mit der Arztsicht deckt. In diesem SLE Responder Index haben wir einen signifikanten Vorteil für Belimumab zeigen können. In der Metanalyse liegt die Odds Ratio bei 2,7. In Zahlen: Unter der Standardtherapie in der Kontrollgruppe hatten wir etwa 30 Prozent Responde im Zulassungskollektiv, während wir im Belimumab-Arm bei 50 Prozent liegen. Jeder kann schnell ausrechnen, dass das einer Number needed to Treat von fünf Patienten entspricht, um diesen validen klinischen Endpunkt zu erreichen.

Sämtliche Einzelbestandteile des Endpunktes waren positiv, und es hat sich darüber hinaus gezeigt, dass wir Krankheitsschübe haben verhindern können. Die Patienten hatten seltener Schübe; dies wurde anhand verschiedener Indizes untersucht. Der bereits angesprochene SELENA-SLEDAI Flare Index und auch der BILAG sind komplexe Instrumente, um klinische Erfahrung, klinische Sichtweise für Studien greifbar zu machen. Wir haben mit den unterschiedlichen Instrumenten gesehen, dass wir Schübe, besonders auch schwere Schübe, um etwa 32 bis 45 Prozent reduzieren konnten. Das heißt, wir hatten eine Inzidenzrate von 0,68 bis 0,55. In Zahlen: In dem SELENA-SLEDAI Flare Index haben wir unter Placebo 3 bis 3,5 Schübe pro Patienten/Jahr gehabt. Unter Belimumab waren es noch 2 bis 2,5; es gab also eine etwa 40-prozentige Reduktion. Der BILAG ist das andere Instrument. In der einen Studie betrug die Zahl der BILAG-A-Schübe – das sind die wirklich schweren Schübe – unter Placebo 0,6 und unter Belimumab 0,3 pro Patient/Jahr; in der anderen Studie waren die Zahlen 0,8 und 0,5. Das ist eine Inzidenzrate von 0,6. Das heißt, es gab einen ganz erheblichen Vorteil für die Patienten, eine ganz erhebliche Minderung von Schüben bereits im ersten Behandlungsjahr dieser Patienten, in dem es ja erst langsam zu der Stabilisierung kam.

Die Steroidreduktion ist vielfach angesprochen worden. Es muss betont werden, dass diese Zulassungsstudien keine Studien waren, die darauf angelegt waren, Steroide zu sparen. Im Gegenteil: Es ist zum vorsichtigen Umgang mit den Steroiden geraten worden. Auf keinen Fall sollte ein Schub riskiert werden. Trotzdem haben wir in den beiden Einzelstudien anhand verschiedener Parameter niedrigeren Steroidbedarf in den Behandlungsgruppen mit Belimumab gesehen. Bei den kleiner werdenden Subkollektiven, auch beim für die Zulassung relevanten Kollektiv mit der hohen Krankheitsaktivität, wird allerdings keine statistische Signifikanz mehr erreicht. Aber in allen Kollektiven gehen alle Effekte in die richtige Richtung.

Wir haben verschiedene Komponenten, die auf die Lebensqualität negativen Einfluss haben, unter Belimumab reduzieren können. Es geht insbesondere um die körperlichen Komponenten, die Schmerzen, die Vitalität. Insgesamt wurde immer ein positiver Trend gesehen und erstaunlich ist im Index EQ-5D, dass die Fähigkeit dieser jungen Patientinnen, für sich selbst sorgen zu können, deutlich besser war. Die Odds Ratio ist hier 2,54; das heißt, auch da ein sicherlich sehr patientenrelevanter Effekt, insbesondere auf das Kernsymptom Fatigue; das ist diese lähmende Müdigkeit, dieses Erschöpfungssyndrom, das die Patienten in ihrem Alltag sehr einschränkt. Das konnte in den Studien früh und dauerhaft gesenkt werden, was sich auch mit den klinischen Beobachtungen deckt, soweit ich weiß.

Bei der Sicherheit und Verträglichkeit haben wir in den Studien keine Signale gesehen. Das ist natürlich der relevante Gegenpol zur Effektivität. Wir haben keine relevanten Unterschiede zu den Kollektiven der Vergleichsgruppe gesehen.

Wenn man sich das Ganze mit aller Vorsicht für einen längeren Zeitraum ansieht – es ist schon angesprochen worden, die Patienten der Phase-II-Studien sind zum Teil jetzt schon über sechs Jahre auf Therapie –, fällt schon auf – es ist natürlich eine offene Beobachtung, eine offene Verlängerungsstudie –, dass die Adhärenz insgesamt sehr groß ist. Es sind 66 Prozent der Patienten in die Verlängerung gegangen, und nicht einmal ein Drittel dieser Patienten ist dann im Verlauf dieser dann folgenden fünf Jahre aus der Therapie ausgeschieden.

Wir sehen, dass die Krankheitsaktivität weiter reduziert bleibt und auch die Schubfrequenz weiter zu sinken scheint. Das heißt, dass dieses Konzept der Stabilisierung offenbar funktioniert. Das entsprechende Kollektiv hat am Ende des ersten Jahres 38 Prozent BILAG A- oder B-Schübe, also behandlungsbedürftige Schübe, und am Ende des sechsten Jahres waren das noch 11 Prozent. Das mag man ins Verhältnis setzen zu den gehörten Zahlen. Ich denke, 11 Prozent sind noch relativ weit im positiven Sinne von der klinischen Wirklichkeit entfernt.

Der Steroidbedarf ist bei diesen Patienten um etwa 55 Prozent reduziert worden, numerisch 4 mg, und die Verträglichkeit – hier hat sich das bestätigt, was wir in der Phase III auch gesehen haben – scheint sich zu stabilisieren. Es hat sich über diesen Zeitraum kein Signal entwickelt, und die Raten haben sich entweder stabilisiert oder sind sogar noch gesunken. Das als kurzer Überblick zum Nutzen für die Patienten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Müller.

Herr Müller:

Zu den Daten habe ich eine Rückfrage. Das sind ja die Daten, wie ich das jetzt gehört habe, die Sie auch im Dossier in Modul 1 vorgelegt haben. Sind da jetzt die Aussteiger ab Woche 24 berücksichtigt? Sie hatten ja eingangs dargestellt – so habe ich das jedenfalls verstanden –, dass sich die Ergebnisse nicht verändern würden, wenn Sie die Therapieversager, die aus der Studie ausgestiegen sind, einbeziehen. Können Sie das noch einmal darlegen?

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

In der Zusammenfassung in Modul 1 sind diese korrigierten Aussteiger sozusagen nicht berücksichtigt. Das ist in unserer Sensibilitätsanalyse zum SRI dargelegt, ändert allerdings die Odds Ratio nur minimal, ich glaube so um zwei Stellen nach dem Komma. Wir haben hier, aus dem Gedächtnis, eine Odds Ratio von 2,70, und wir haben dann noch eines von 2,69. Aber das ist im Dossier dargelegt.

Vielleicht noch einmal für diejenigen, die die andere Denkweise gewöhnt sind: Dieser morbiditätsrelevante Endpunkt, unser Responder-Index, ist ja jetzt positiv formuliert. Deshalb kommen wir mit dieser Odds Ratio von 2,7; wenn man das negativ formulieren wollte – es sind ja viele diese Denkweise gewöhnt –, sprechen wir von einer Odds Ratio von 0,37 mit einem Konfidenzintervall von 0,26 bis 0,53. Das mag aus der anderen Betrachtungsweise noch einmal deutlich machen, was für starke Effekte wir hier haben, wenn man sozusagen das Verhältnis der Non-Responder betrachten würde. Das wollte ich nur noch einmal illustrieren.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Teupen und dann Herr Grüne.

Frau Teupen:

Ich habe eine Frage zu den unterschiedlichen ethnischen Gruppen und der Darstellung. Können Sie dies kurz erläutern? Da gibt es ja sehr unterschiedliche Ergebnisse.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline):

Das stimmt, dass wir unterschiedliche Ergebnisse hatten, auch zwischen der Phase II und III. Wenn man sich aber alle vorliegenden Daten tiefer ansieht, wird erkennbar, dass es immer nur um den Kern der hohen Krankheitsaktivität geht und dass letzten Endes die Ethnizität auch nur in dieser Hinsicht einen Effekt hat. Wir wissen, dass unsere hiesigen kaukasischen Patienten, gemessen an anderen Populationen, vergleichsweise selten und eher mildere Verlaufsformen haben. Dunkelhäutige oder nicht kaukasische Patienten haben häufig aggressivere Verlaufsformen und auch höhere Inzidenzen. Insofern ergibt sich einfach dort eine höhere Krankheitsaktivität.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Herr Grüne.

Herr Grüne:

Danke. – Ich habe eine Frage zu einer ganz bestimmten Studie, die hier in der Nutzenbewertung mit der Abkürzung LBSL02 versehen ist. Hierzu führt das IQWiG aus, dass diese Studie für die Bewertung relevant gewesen wäre, aber vom pharmazeutischen Unternehmer nicht in die Bewertung aufgenom-

men worden sei. Könnten Sie kurz die maßgeblichen Erwägungen darlegen, weshalb Sie das nicht gemacht haben?

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

Ja, gerne. Ich wiederhole das noch einmal. Wie schon im Dossier ausgeführt, sind es mehrere Gründe, die dazu geführt haben.

Einer ist, dass das Patientenkollektiv deutlich milder war in diesen Studien und sie deshalb sozusagen von vornherein als gesamte Studie ohnehin nicht in Betracht kamen.

Zum zweiten eben das Hauptargument, was wir eingangs lange diskutiert haben: Wir sind der Auffassung, dass die völlige Freigabe der Begleitmedikation eben gerade dazu geführt hat, dass in diesen Studien keine zweckmäßige Vergleichstherapie, das heißt optimierte Standardtherapie, als Basistherapie vorgelegen hat.

Ein weiterer Grund ist der, dass anhand dieser Studien erst unser Responder-Index entwickelt wurde, das heißt, alles, was sich bezüglich des primären Endpunktes abspielt, ist eine reine Post-hoc-Betrachtung, die trotzdem beispielhaft noch einmal vorgenommen wurde. Aber der Endpunkt wurde erst anhand der Studienergebnisse und der Studien entwickelt.

Ich möchte hier noch ein weiteres Argument bringen, und zwar das der Regionalität. Die Phase II der Studie wurde ausschließlich in Kanada und den USA durchgeführt, wo man eher von einheitlichen Therapie- und Rahmenbedingungen ausgehen kann, während die Phase-III-Studien BLISS-52 und BLISS-56, wie Sie gesehen haben, weltweit durchgeführt wurden. Dahingehend war dies ein Konzept, was einer gewissen Rahmenvereinheitlichung bedurfte.

Das insgesamt hat uns dazu geführt, zu sagen: Diese Studie kann erstens im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie hier nicht eingehen und zweitens kann sie eben auch bezüglich der Wirksamkeitsbeurteilung nicht im gleichen Sinne metaanalytisch oder in einer gemeinsamen systematischen Review betrachtet werden. Deshalb haben wir sie ausgeschlossen und haben jetzt in unserer Stellungnahme spezifisch den Verlauf der Subpopulation der Patienten dieser Phase-II-Studie, die mit unserer späteren Indikationsstellung übereingestimmt hätte – das waren, wie gesagt, 37 Patienten pro Arm –, vorgelegt, um zu zeigen, dass im Verlauf der Kontrollgruppe in diesen beiden Studien keine großen Unterschiede existierten.

Damit ist wiederum unseres Erachtens zumindest das Argument, in der von Ihnen genannten LBSL02 Phase-II-Studie habe die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgelegen und in den anderen aber gar nicht, allein aufgrund der Betrachtung der Kontrollgruppe offensichtlich nicht belegbar, sondern es sieht so aus, als ob da gleiche Effekte wirken, was aber nicht unsere Argumente schmälert, zu sagen, in einer gemeinsamen Wirksamkeitsbetrachtung unter Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie sollte sie keine Rolle spielen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler:

Alle diese Argumente, die Sie jetzt aufgeführt haben, haben wir im Bericht diskutiert. Ich kann nach wie vor nicht nachvollziehen, wieso Sie sagen, die Kontrollgruppe in der Studie entspreche nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wir haben eben von den klinischen Experten gehört, dass diese Erkrankung eine sehr individuelle Behandlung der Patienten verlangt und dass deshalb eine vollkommene Freiheit der Prüfarzte meiner Meinung nach diese individuelle Behandlung am besten erlaubt. Ansonsten müssten Sie ja – das weiß ich jetzt nicht – den Prüfarzten vorwerfen, sie würden hier nicht patientenindividuell optimiert behandeln.

Ein ganz wesentlicher Punkt, den wir auch in dem Bericht diskutieren, ist, dass, wie wir denken, in dieser Studie diese individuelle Behandlung möglich ist, in den Phase-III-Studien diese individuelle Behandlung durch die Einschränkungen der Therapie insbesondere in der zweiten Studienphase nicht möglich ist.

Die Frage der Krankheitsaktivität haben Sie ja selbst gelöst mit der Subgruppe, die Sie in der Stellungnahme vorgelegt haben. Dass die Studien – aus welchen Gründen auch immer – nicht poolbar mit den Phase-III-Studien sind, würde ich erst einmal nicht für einen Grund halten, die Studien nicht auszuwerten. Diese Evidenz sollte trotzdem vorgelegt und diskutiert werden.

Ich sehe jetzt auch nicht primär, warum in Kanada oder den USA durchgeführte Studien nicht relevant sind. Auch diese betrachten wir immer wieder.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Banik.

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

Das letzte Argument, dass sie nicht relevant sind, habe ich nicht gebracht, sondern ich habe gesagt, dass die Bedingungen einheitlicher als in den anderen Studien sind.

Das zweite ist, dass wir prinzipiell den Prüfärzten überhaupt nichts vorwerfen, weder in den Phase-II-Studien noch in den Phase-III-Studien, sondern dass wir eben genau der Meinung sind, dass die Bedingungen in den Phase-III-Studien die richtigen waren, was wir ja auch ausführlich diskutiert haben. Deshalb ist es so, dass man zumindest diesen Keil nicht zwischen die Studien treiben und sagen kann, gerade in dieser Studie war es richtig im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie, in der anderen nicht. Denn auch, wenn man sich diese Ergebnisse anschaut, sieht man jetzt, dass das eben nicht der Fall ist. Wenn überhaupt, dann könnte man allenfalls darüber diskutieren, diese Phase-II-Studie im Sinne einer Sensibilitätsanalyse doch noch in der Untergruppe zu den Betrachtungen der Phase-III-Studie hinzuzunehmen. Aber dieses Entweder-oder haben Sie mit diesen etwas einseitigen Ausführungen meines Erachtens auch nicht begründet.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Keine weiteren Fragen zu diesem Punkt? – Dann gehe ich über zur **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**. Sie hatten dazu schon Ausführungen gemacht. Vielleicht können Sie es noch einmal ganz kurz zusammenfassen, oder ist das unstrittig? Gibt es da von uns aus keine Fragen? Es ist ja für uns nachher für die Bewertung und hinterher gegebenenfalls für die Erstattungsvertragsverhandlungen wichtig, dass man weiß, welche und wie viele Patienten hier überhaupt sind. Sie haben gesagt, es komme dem Orphan-Drug-Status sehr nahe; 26.000 habe ich mir hier notiert. Ist das richtig? – Herr Kropf.

Herr Dr. Kropf (GlaxoSmithKline):

26.000 insgesamt, davon kommen aber nur etwa ein knappes Drittel, etwa 7.800 Patienten, nach unseren Berechnungen für die Therapie mit Belimumab infrage. Das heißt der größte Teil nicht, weil diese mit Basistherapeutika gut versorgt sind und eigentlich keinen Zusatz brauchen. Wir reden also über knapp 8.000 Patienten, wenn sie das alle bekämen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Herr Nell.

Herr Dr. Nell:

Wir sind dabei, uns mit den Zahlen zu beschäftigen. Sie hatten eine Zahl von knapp 26.000 für die SLE-Patienten genannt. Da haben wir leicht höhere Zahlen.

Sie haben dann eine Prävalenz zugrunde gelegt, die Sie aus Studienarbeiten generiert haben. Dazu möchte ich fragen, wie Sie diese Studien ausgewählt haben, weil zum Teil etwas ältere Arbeiten aus den 90er-Jahren dabei sind.

Dann haben Sie im Folgeschritt aus den SLE-Patienten die Patienten mit chronisch aktiver SLE anhand der Arbeit von Double Helix ermittelt. Das kann ich auch nachvollziehen. In einem weiteren Schritt kommen Sie dann auf die ca. 8.000 Patienten – das sind ja Patienten, für die Benlysta[®] infrage kommt –, das sind ja 52 Prozent von den Patienten mit chronisch aktiver SLE. Da hätte ich gerne die Kriterien gewusst, wie Sie auf die 52 Prozent kommen. Wenn Sie dazu kurz noch etwas sagen könnten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kropf.

Herr Dr. Kropf (GlaxoSmithKline):

Das ist ganz einfach. Das ist der Anteil der Patienten aus dem Phase-III-Kollektiv, was diese Kriterien der hohen Krankheitsaktivität in diesen Studien hatte. Von dort kommen diese 52 Prozent.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Banik.

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

Vielleicht noch einmal, wie wir zu diesen Arbeiten gekommen sind, die wir einbezogen haben: durch systematische Literaturrecherchen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Nell.

Herr Dr. Nell:

Ich hatte jetzt auch schon gedacht, dass Sie eine Recherche gemacht haben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Mehr oder weniger.

Herr Dr. Nell:

Auch systematisch – das war schon klar. Uns hat nur gewundert – deshalb habe ich noch einmal nachgefragt –, dass auch einige ältere Arbeiten dabei sind. Da haben wir uns gefragt, ob man das noch so ohne Weiteres übertragen kann.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Banik.

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

Wir hatten halt, wie leider oft, das Dilemma, dass es aus Deutschland keine unmittelbaren und auch jüngeren Publikationen dazu gibt und wir deshalb sozusagen versuchen mussten, im europäischen Querschnitt eine möglichst repräsentative Zahl zu finden. Wir meinten, dem durch den analytischen Ansatz gerecht zu werden. Das hat das IQWiG auch kritisiert, ohne selber eine bessere Methodik vorzuschlagen. Deshalb denken wir nach wie vor, dass das als Abschätzung durchaus möglich ist.

Wir konnten dann die Zahlen, die das IQWiG daraus berechnet hat, indem es dann doch unsere Angaben benutzt hat, nicht nachvollziehen. Das sind aber nur geringfügige Abweichungen, die vielleicht außerhalb geklärt werden können.

Aber wenn ich darf, würde ich Sie gerne fragen, wie Sie zu den generell etwas leicht höheren absoluten Zahlen aufgrund der Prävalenz kommen. Woher haben Sie diese Quellen?

Herr Dr. Nell:

Wir sind noch dabei, die Zahlen zu ermitteln. Aber wenn ich das Konfidenzintervall zugrunde lege, kratzen wir an der oberen Grenze; das heißt, das ist mehr oder weniger okay.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Mehr oder weniger. – Herr Banik.

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

Nur noch einmal: Sie gehen von den Prävalenzzahlen aus und haben keine anderen Quellen für absolute Patientenzahlen herangezogen? Diese stehen uns ja nicht zur Verfügung und es wäre deshalb interessant für uns.

Herr Dr. Nell:

Da muss ich jetzt passen. Ich muss erst Rücksprache mit meinen Kollegen aus der Abteilung halten, die praktisch für die Zahlen verantwortlich sind. Aber wie gesagt: Wenn ich das Konfidenzintervall einberechne, sind wir im oberen Bereich, das heißt, das ist jetzt nicht das Problem.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Hiepe.

Herr Prof. Hiepe (Charité Berlin):

Ich wollte nur sagen: Es gibt eigentlich in Deutschland keine systematische Untersuchung zu der Frage der Prävalenz. Daher halte ich es für in Ordnung, dass man sich sozusagen aus Nachbarländern die Daten geholt hat.

Und dann ist immer die Frage, wie man definiert. Ist der kutane Lupus dort mit enthalten – ja oder nein? Auch das kann zu unterschiedlichen Zahlen führen.

Die meisten epidemiologischen Studien laufen ja nicht so, dass man sozusagen die Klassifikationskriterien verwendet, sondern das läuft über Telefoninterviews usw. Ich glaube, harte Daten gibt es für Deutschland nicht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Sagen wir einmal so: Sie haben ja jetzt Zahlen vorgetragen. Und diese Zahlen werden von uns jetzt noch einmal überprüft. Ich glaube, das reicht eigentlich als Angabe. Ich würde das jetzt nicht problematisieren. – Herr Professor Schneider.

Herr Prof. Schneider (DGRh):

Ich auch nicht. Das Einzige, was wir machen müssen – deswegen kommt man auch auf diese älteren Studien, und es gibt neuere, die etwas anderes sagen –: Man muss sich auf Kaukasier beschränken, weil Schwarze und Asiaten halt höhere Inzidenzen und Prävalenzen haben. Deswegen muss man die bei Berechnungen außen vor lassen. Wir lassen gerade aktuell jemanden monitoren auf GKV-Daten. Aber die Daten liegen nicht vor. Aber wenn wir sie haben, geben wir sie gerne.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. Wir gehen natürlich von den Zahlen aus, die Sie in Ihrem Dossier vortragen. Und wenn hier keine anderen Zahlen eingebracht werden, dann sind die auch maßgebend. Von daher würde ich sagen: Gehen wir einmal von den Daten aus, die Sie jetzt vortragen. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Kekow (BDRh):

Der Berufsverband, für den ich spreche, vertritt hauptsächlich die niedergelassenen praktizierenden Rheumatologen. – Ich möchte mit Ihnen einen Blick in die Zukunft werfen. Wen würde ich mit Benlysta[®] behandeln wollen? Ich denke, das ist offensichtlich: Mit Benlysta[®] würde ich die Patienten behandeln wollen, bei denen ich mit Kortison nicht viel ausrichten kann, weil sie zum Beispiel einen Diabetes mellitus oder eine schwere Osteoporose haben, weil sie eben schon eine lange Krankheitsgeschichte haben. Es sind Patienten, die mit Azathioprin austherapiert sind, die unter Azathioprin schwere Nebenwirkungen erlitten haben. Ich hatte leider schon mehrere Patienten mit toxischen Markscheiden durch Azathioprin. Das sind wirkliche Indikationen für neue Substanzen, die keine Organtoxizität haben. Auch mit den Antimalariamitteln haben wir Probleme. Sie wissen um die Nebenwirkungen am Auge. Insofern haben wir ein nicht geringes Potenzial an Patienten, die eigentlich austherapiert sind.

Wenn wir mit dem Rücken an der Wand stehen – das tun wir häufig draußen in der Praxis –, dann schicken wir die Patienten notfalls in die Klinik. Und was kann die Klinik anbieten? Da ist das schon angesprochene Cyclophosphamid, was auch keine wirkliche Perspektive für die Patienten darstellt. Daher würde natürlich ein erstmals für den Lupus entwickeltes Medikament, hinter dem auch ein entsprechender Pathomechanismus steht, das Potenzial haben, diese fürchterlichen Off-Label-Therapien mit Regressgefahr zu ersetzen. Denn auch in der Studie war offensichtlich, dass viele Rheumatologen, vor allen Dingen die Kliniker, gerne mit Mykophenolatmofetil oder mit Rituximab oder mit Methotrexat behandeln, was ja so nicht zugelassen ist.

Wir haben auch das Problem, dass mit der optimierten Therapie, wie es hier so gerne genannt wird, das Dilemma, dass das therapeutische Fenster extrem klein ist. Wir können eigentlich nur überlegen, ob wir dem Patienten ein oder zwei Tabletten geben. Wir können nicht rauf und runter titrieren, wie wir es zum Beispiel bei der rheumatoiden Arthritis mit dem Methotrexat kennen, wo wir vielleicht mit 5 mg einsteigen und hoch bis auf 25 oder 30 mg gehen können. All diese Möglichkeiten der Rheumatologie haben wir hier nicht. Insofern sehe ich hier ganz spezielle Indikationen für so eine Innovation. Aber diese können in der ersten Zulassungsstudie natürlich nicht abgeprüft werden; denn das wäre in gewisser Weise unethisch. Das würde ich als LKP gar nicht durch die Ethikkommission

kriegen, wenn ich sage: Ich habe hier Problempatienten, bei denen wollen wir einmal etwas Neues ausprobieren. – Danke.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Professor Kekow. – Frau Nahnauer und dann Frau Grell.

Frau Dr. Nahnauer:

Da stellt sich mir die Frage, wie Sie dann therapieren. Belimumab ist ja ein Add-on. Was haben Sie denn in der Standardtherapie, wenn Sie das Kortison jetzt wegnehmen? Den Eindruck haben Sie zumindest vermittelt. Ich denke nicht, dass Sie das wollten, aber Sie müssten noch einmal sagen, was Sie als Standard für das Add-on sehen.

Herr Prof. Dr. Kekow (BDRh):

Ich kann die Präparate nehmen, die zumindest gut vertragen werden und bei denen ich im Rahmen der Behandlung einen Therapieeffekt beim Patienten sehe. Der Rheumatologe hat natürlich vielfach Lupus-Patienten mit Gelenkbeschwerden, und anhand der Gelenkbeschwerden und anhand der Hautveränderung kann man recht gut mit dem Patienten erörtern, wie aktiv er ist und ob er auf die Therapie anspricht. Wir würden natürlich nicht alles rausschmeißen. Aber die Patienten haben ja häufig eine Triple-Therapie und bekommen alles drei, was wir als Standard of Care haben, zusammen. Wenn wir mit einer oder mit zwei Komponenten Probleme haben, dann könnten wir natürlich sehr schön mit diesem Add-on arbeiten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Wir haben ja schon viel über Off-Label gesprochen. Es geht mir jetzt nicht um die Nutzenbewertung, sondern um die Fragen zur schweren Lupus Nephritis, die im Institut aufgeworfen wurden. Da ist ja ein besonderer Warnhinweis in der Fachinformation, aber ist es aus Sicht von GSK dann Off-Label-Use?

Herr Dr. Kropf (GlaxoSmithKline):

Eindeutig ja. Diese Patienten waren von Phase-III-Studien ausgeschlossen. Deswegen ist das ganz eindeutig und ganz einfach zu beantworten. Wir sind derzeit dabei, eine solche Studie aufzusetzen. Es wird eine Lupus-Nephritis-Studie mit Belimumab geben.

Frau Dr. Grell:

Entschuldigung. Ich bin da ganz formal. Es geht mir nicht darum, ob es dem allgemeinen anerkannten Stand entspricht, es einzusetzen oder nicht einzusetzen, sondern es geht mir ganz formal um die Frage, ob die Zulassung besondere Warnhinweise umfasst oder ob es off-label einzusetzen ist.

Herr Dr. Kropf (GlaxoSmithKline):

Ich weiß nicht genau, ob ich Ihre Frage verstehe. Lupus Nephritis ist explizit nicht in der Zulassung. Insofern wäre es im Umkehrschluss off-label; so würde ich das sagen. Aber wir wollten nicht und haben auch nicht suggeriert, dass diese Patienten umfasst sind; das sind sie definitiv nicht. Genau deswegen planen wir den Beginn einer Lupus-Nephritis-Studie; wir wollen genau dieses Patientenkollektiv in einer spezifischen Studie untersuchen.

Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh):

Ich möchte es gerne ein bisschen anders beantworten. Eine Lupus Nephritis ist keine Indikation zu dieser Therapie. Werden Patienten, die eine Lupus Nephritis haben, behandelt, ist das nicht der Grund der Behandlung, es führt aber auch nicht zur Beendigung der Behandlung. Man kann auch diese Patienten weiter mit Belimumab behandeln. Das ist auch in den Studien passiert. Lupus Nephritis ist also keine Kontraindikation. Es darf nur nicht die Indikation für diese Therapie sein.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. Weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann kommen wir zu den **Kosten**. Gibt es da Unklarheiten, oder ist das alles im Dossier so angegeben, dass es klar ist? Diese Frage geht jetzt vor allem an den GKV-Spitzenverband. – Herr Hammerschmidt.

Herr Dr. Hammerschmidt (GlaxoSmithKline):

Ich möchte noch einmal die Position, die wir haben, darlegen; denn im IQWiG-Bewertungsbericht steht, es sei zum Teil nicht transparent nachvollziehbar, wie wir zu den Kosten gekommen sind. Es ist schwierig, bei optimierter Standardtherapie, bei der der eine Patient das Medikament bekommt und der anderen nicht, bei der die Patienten es auch in verschiedenen Dosierungen bekommen, einen guten Wert anzugeben. Wir haben uns an den DDD-Kosten orientiert und haben ein gewichtetes Mittel bestimmt. Anhand der Verteilung der Gabe der Medikamente, wie wir sie aus der Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren beim Deutschen Rheuma-Forschungszentrum ablesen können, haben wir einen gewichteten Mittelwert von 300 Euro angegeben. Hierbei werden Off-Label-Produkte nicht berücksichtigt. Wenn man auch Off-Label-Produkte wie Mycophenolat und Methotrexat berücksichtigt, liegt der Wert bei 1.000 Euro.

Das IQWiG hat für jedes einzelne der Medikamente, die infrage kommen, die Spannbreiten angegeben, in denen die Therapiekosten liegen können. Das ist insoweit gut und eine ergänzende Darstellung. Das IQWiG spricht dann allerdings von einem unteren Orientierungswert von 37 Euro, der sich ergibt, wenn man die Patienten nur mit Diclofenac behandelt. Wir schätzen das als einen sehr theoretischen Wert ein. Genauso theoretisch ist ein oberer Orientierungswert, bei dem man sagt, dass die Patienten aus jeder Wirkstoffklasse das jeweils teuerste Medikament über das ganze Jahr bekommen. Dann käme man auf 2.200 Euro. Wir haben hier also eine gewisse Problematik, wenn man sich ansieht, welche Bandbreiten wir geschätzt haben und welche Bandbreiten das IQWiG angegeben hat. Wir wehren uns dagegen, den unteren im IQWiG-Bericht angegebenen Orientierungswert, der einer Therapie nur mit Diclofenac entspricht, als Wert für die Kosten der Therapie anzusehen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Herr Iking-Konert von der Uni-Klinik Hamburg-Eppendorf. Bitte schön.

Herr Dr. Iking-Konert (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf):

Ich will aus meiner Sicht als externer Berater noch eine kurze Anmerkung zu dem Prozess machen. Ich war als Berater, der Patienten mit Lupus therapiert, an dem IQWiG-Prozess beteiligt. Ich therapie-re nicht so viele Patienten wie mein Ex-Chef Herr Professor Schneider. Er ist seit 30 Jahren tätig, ich aber immerhin seit fast 15 Jahren. Ich war froh, die Möglichkeit zu haben, den Mitarbeitern des IQWiG dieses komplexe und schwierige Krankheitsbild darlegen zu können, wie Sie es ja heute auch hier dargelegt bekommen haben. Mich hat dann das Urteil ein bisschen überrascht. Dieses habe ich als sehr hart empfunden. Ich kann die Meinung, dass diese Substanz keinerlei Zusatznutzen hat, nicht teilen. Ich frage mich, warum über diese sehr strittigen Punkte, über die wir heute hier so offen und intensiv diskutieren, im Vorfeld nicht mit dem Berater, der diese Patienten sieht, diskutiert wird. Der Prozessablauf hat mich an dieser Stelle etwas irritiert.

Wie Sie vielleicht alle merken, haben wir Sorge, dass wir eine wirksame Substanz – und wir haben häufig gehört, dass diese Substanz wirksam ist – für unsere Patienten im Alltag in Zukunft möglicherweise nicht mehr zur Verfügung haben. Ich denke, man muss einfach noch einmal betonen, dass wir hier eine wirksame Substanz haben, deren Zusatznutzen über lange Zeit sicherlich noch definiert werden muss, auch der Zusatznutzen für bestimmte Patientenkollektive. Wir haben heute gehört: Die Nephritis war ausgenommen, die schwere ZNS-Beteiligung war ausgenommen. Die Zeit muss zeigen, welchen Zusatznutzen diese Substanz hat. Aber um das beantworten zu können, müssen wir die Substanz in Deutschland zur Verfügung haben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. Ihr Verhältnis zum IQWiG können wir hier nicht besprechen, das müssen Sie an das IQWiG herantragen.

Ich glaube, dass die Anhörung hier dazu da ist, noch einmal das gesamte Spektrum darzustellen. Es ist der Sinn dieser Anhörung, hier durchaus auch Gegenargumente gegen die IQWiG-Bewertung einzubringen. Sie können davon ausgehen, dass wir als Bundesausschuss diese Anhörung durchführen, damit wir uns selber noch einmal ein Bild machen, um dann eine Gesamtbewertung vornehmen. Das ist das Ziel, und diese Anhörung brauchen wir auch. Wir sind letzten Endes diejenigen, die diese Entscheidung nach außen rechtfertigen müssen. Wir setzen auf die Bewertung des IQWiG; Ihre Stellungnahme kommt aber nach der Bewertung. Die Anhörung kommt auch nach der Bewertung durch das IQWiG, und das Gesamtbild ist dann für unsere Entscheidung ausschlaggebend.

Ich danke Ihnen, dass Sie an dieser Anhörung teilgenommen haben und schließe damit diese Anhörung. Ich wünsche Ihnen eine gute Heimreise oder einen guten Tag in Berlin. Das Wetter sieht noch ganz gut aus.

(Schluss der Anhörung: 11.34 Uhr)

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Indikation für die Recherche:

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

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf Jahre 2005 bis 2011 eingeschränkt und die Recherche am 15.03.2011 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 237 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 2 Quellen eingeschlossen. Durch eine Handrecherche wurde ergänzend ein Dokument eingeschlossen (American College of Rheumatology 1999). Insgesamt ergab dies 3 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Ergänzend wurde ein Dokument zu möglichen Komparatoren von Belimumab identifiziert und eingeschlossen (NICE 2011).

Systematische Reviews

Madhok und Wu Systematic lupus erythematosus. Clin. Evid. 2009, 07:1123	Systematischer Review, N>= 20, Missing <20%, Suchzeitraum bis 12/08, Methodik detailliert beschrieben. <i>Nicht organbezogener SLE</i> Wahrscheinlich nützlich: Anti-Malariamittel* (K=3, N=142) Abwägung Nutzen/Schaden Kortikosteroide** NSAID**
---	--

	<p>Methotrexat (K=1, N=41)</p> <p><i>Hautsymptome:</i></p> <p>Wahrscheinlich nützlich:</p> <p>Anti-Malariamittel* (K=2, N=71)</p> <p>Abwägung Nutzen/Schaden</p> <p>Kortikosteroide**</p> <p>Methotrexat (K=1, N=41)</p>
--	--

*Hydroxychloroquin; Chloroquin ** Nutzen basierend auf Expertenmeinung, keine RCT

Leitlinien

<p>Bertsias et al. Eulars recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann. Rheum. Dis 2008; 67 (2):195-205</p>	<p>Systematischer Review + Konsensus, Suchstrategie und Einschlusskriterien nicht genau beschrieben</p> <p><i>Nicht organbezogener SLE</i></p> <p>Evidenzstufe 1b (mit 1 RCT)</p> <p>Anti-Malariamittel (K=4)</p> <p>Kortikosteroide (K=3)</p> <p><i>Methotrexat (K=3)</i></p>
<p>American College of Rheumatology Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology ad hoc committee on systemic lupus erythematosus guidelines. Arthritis Rheum. 1999 Sep;42(9):1785-96.</p>	<p>Für milde Krankheitsverläufe werden Antimalariamittel, zur symptomatischen Therapie von Fieber, Arthritis und Serositis NSAIDs, hier Ibuprofen, empfohlen, nur wenn dies für eine akzeptable Lebensqualität der Patienten erforderlich ist, soll eine systemische Therapie mit niedrig dosierten (äquivalent < 10 mg Prednison/Tag) Glukokortikoiden erfolgen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für ernste, organ- oder lebensbedrohende Verläufe werden hohe Dosierungen (40-60 mg prednison/Tag) von Glukokortikoiden empfohlen, Immunsuppressiva nach spezifischer Krankheitsmanifestation und –Schwere;1. Methotrexat für Arthritis. <p>2. Cyclophosphamid und hochdosierte Glukokortikoide für SLE Nephritis.</p> <p>3. Dapson und Retinoide für therapierefraktäre Hautsymptome.</p> <p>4. Cyclosporin A,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Experimentelle Strategien wie neue

	lymphozytenspezifische immunsuppressiva und „biologic modifiers“ werden als möglicherweise hilfreich in der Therapie der ersten SLE genannt.
Finnish Medical Society Duodecim. Systemic Lupus erythematosus (SLE). In: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine. Helsinki, Finland: Wiley Interscience. John Wiley & Sons, 2007	<p>Systematischer Review</p> <p><i>Milder SLE</i></p> <p>Hydroxychloroquin, NSAID, bei Müdigkeit und Fieber niedrigdosierte Kortikosteroide</p> <p><i>Schwerer SLE</i></p> <p>Kortikosteroide, Immunsuppressiva</p> <ul style="list-style-type: none"> • “Hydroxychloroquine and nonsteroidal anti-inflammatory drugs are used in the treatment of mild symptoms such as cutaneous manifestations and arthralgia. When the response is insufficient or when the patient has fatigue or fever, a low dose of corticosteroids (prednisolone 5 to 7.5 mg/day) can be added. “ • “In the treatment of severe central nervous system (CNS) symptoms and of severe glomerulonephritis, thrombocytopenia, and haemolytic anaemia, large corticosteroid doses and other immunosuppressive drugs are used (Bansal & Beto, 1997;Flanc et al.,2004) [A]. “

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

NICE Belimumab for the treatment of active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus, final scope. 2011	<p>NICE beschreibt als potentielle Komparatoren für Belimumab bei Patienten mit aktivem, autoantikörper-positivem SLE als Komparatoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standard-Therapie allein • Standard Therapie plus Bevacizumab • Standard-Therapie plus Cyclophosphamid
---	---

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 14.03.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Lupus Erythematosus, Systemic explode all trees	412
#2	(systemic NEXT lupus NEXT erythematosus):ti,ab,kw or (SLE):ti,ab,kw	445
#3	(#1 OR #2)	577
#4	(#3), from 2005 to 2011	174

Cochrane Reviews [9] | Other Reviews [9] | Technology Assessments [1] |

8 Cochrane Reviews, 3 Other Reviews, 1 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 14.03.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]	41521
#12	Search "systemic lupus erythematosus" or SLE	48295
#13	Search (#1) OR #12	50029
#14	Search (#1) OR #12 Limits: Meta-Analysis	80
#15	Search (#1) OR #12 Limits: Systematic Reviews	344
#16	Search (#14) OR #15	345
#17	Search (#14) OR #15 Limits: Publication Date from 2005 to 2011	211

#17 203 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 11.03.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]	41521
#2	Search "systemic lupus erythematosus" or SLE	48295
#3	Search ((#19) OR #18) OR #8 Limits: Practice Guideline, Guideline, Publication Date from 2005 to 2011	10

#xy 10 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen Lupus, SLE in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **237** Quellen.

Literatur:

American College of Rheumatology. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (9): 1785-96.

Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, Font J, Gilboe IM, Houssiau F, Huizinga T, Isenberg D, Kallenberg CG, Khamashta M, Piette JC, Schneider M, Smolen J, Sturfelt G, Tincani A, van VR, Gordon C, Boumpas DT. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (2): 195-205.

Finnish Medical Society Duodecim. Systemic lupus erythematosus (SLE). In: *EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine* [Internet]. Helsinki, Finland: Wiley Interscience. John Wiley & Sons; 2007.

Madhok R, Wu O. Systemic lupus erythematosus. *Clin Evid (Online)* 2000; 07: 1123.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Belimumab for the treatment of active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus, final scope. London: NICE, 2011.

3. Datenextraktion und Bewertung der Studien BLISS-52, BLISS-76, LBSL02



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Indikation Systemic lupus erythematosus

**Datenextraktion und Bewertung der
Studie HGS1006-C1057 (BLISS-52)**

Nr.	Feld	Allgemeine Angaben
1	Quelle	<p>Protocol No. HGS1006-C1057 EudraCT Number: 2006 – 005190 - 21</p> <p><u>Studientitel:</u> A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)</p>
2	Studientyp	<p>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen aus früherer Zeit und / oder anderem Ort (z.B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studie <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne (unabhängige) Vergleichsgruppe (inkl. „Vorher-Nachher-Studien“) <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen (ggf. Beschreibung mittels Originaltext): <p>Details zum Studiendesign:</p> <p>Eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, Placebo kontrollierte Phase 3 Studie über einen Zeitraum von 52 Wochen. Ziel war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Belimumab bei Patienten mit klinisch und serologisch aktivem systemic lupus erythematosus (SLE) zu evaluieren.</p> <p>Die Patienten wurden, zusätzlich zu einer stabilen Standardtherapie (definiert durch Therapie während Screening-Periode¹), in einem 1:1:1 Ration entweder zu belimumab 1 mg/kg, belimumab 10 mg/kg, oder Plazebo IV randomisiert.</p> <p>¹ <u>Standard Therapie:</u> Bestand aus einer Mono- oder Kombinationstherapie aus folgenden Substanzen: Prednison ode rein Äquivalent, Malariamedikamente, NSAIDs, immunsupresive Therapie (z.b. Methotrexat, Azathioprin, Leflunomid, oder Mycophenolat, Calcineurin Hemmer, Sirolimus, oral Cyclophosphamid, 6-Mercaptopurin, oder Thalidomid).</p>
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<p>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen nach Verfahrensordnung (bitte ankreuzen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.

4	Kontext der Studie / Interessenkonflikte	Sponsor: Human Genome Sciences, Inc. 14200 Shady Grove Road Rockville, Maryland 20850 U.S.A.
5	Indikation	Systemic lupus erythematosus
6	Zielsetzung	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation der Wirksamkeit von Belimumab bei Patienten mit SLE. • Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit von Belimumab bei Patienten mit SLE. • Evaluation des Effektes von Belimumab auf die Lebensqualität von Patienten mit SLE.
Methodik		
7	Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Diagnosis & Inclusion Criteria: Subjects enrolled in the study must meet the following inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Are at least 18 years of age. 2. Have a clinical diagnosis of SLE according to the American College of Rheumatology (ACR) criteria. 3. Have active SLE disease defined as a SELENA SLEDAI score ≥ 6 at screening. 4. Have unequivocally positive anti-nuclear antibody (ANA) test results from 2 independent time points as follows: <ul style="list-style-type: none"> • Positive test results from 2 independent time points within the study screening period. • Screening results must be based on the study's central laboratory results. A positive ANA test is defined as an ANA titer $\geq 1:80$ and/or a positive anti-dsDNA (≥ 30 IU/mL) serum antibody. <p style="text-align: center;">OR</p> <ul style="list-style-type: none"> • One positive historical test result and 1 positive test result during the screening period. <ul style="list-style-type: none"> ○ Historical documentation of a positive test of ANA (eg, ANA by HEp-2 titer or ELISA) or anti-dsDNA (eg, anti-dsDNA by Farr assay or ELISA) must include the date and type of the test, the name of the testing laboratory, numerical reference range, and a key that explains values provided as positive vs negative OR negative, equivocal/borderline positive). Only unequivocally positive values as defined in the laboratory's reference range are acceptable; borderline values will not be accepted. 5. Are on a stable SLE treatment regimen consisting of any of the following medications (alone or in combination) for a period of at least 30 days prior to Day 0 (ie, day of 1st dose of study agent): <ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroids (prednisone or prednisone equivalent, up to 40 mg/day): <ul style="list-style-type: none"> ○ For subjects on SLE combination therapy, their stable steroid dose must be fixed within the range of 0 to 40 mg/day (prednisone or prednisone equivalent). ○ For subjects whose only SLE treatment is steroids, their stable steroid dose must be fixed within the range of 7.5 to 40 mg/day (prednisone or prednisone equivalent). ○ For those subjects on alternating day doses of steroids, use the average of 2 daily doses to calculate the average daily steroid

		<p>dose.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Other immunosuppressive or immunomodulatory agents including methotrexate, azathioprine, leflunomide, mycophenolate (including mycophenolate mofetil, mycophenolate mofetil hydrochloride, and mycophenolate sodium), calcineurin inhibitors (eg, tacrolimus, cyclosporine), sirolimus, oral cyclophosphamide, 6-mercaptopurine or thalidomide. • Anti-malarials (eg, hydroxychloroquine, chloroquine, quinacrine). • Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). <p>NOTE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pre-existing SLE medications must be stable for at least 30 days prior to Day 0.</i> • <i>Corticosteroids may be added as new medication or their doses adjusted only up to 30 days prior to Day 0.</i> • <i>New SLE therapy other than corticosteroids must not be added within 60 days of Day 0.</i> <p>6. Subjects on angiotensin pathway antihypertensives (eg, ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers [ARBs]) must be on a stable regimen for a period of at least 30 days prior to Day 0.</p> <p>7. Subjects on HMG CoA reductase inhibitors (“statins”, such as simvastatin, rosuvastatin, atorvastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin) must be on a stable regimen for a period of at least 30 days prior to Day 0.</p> <p>8. A female subject is eligible to enter the study if she is:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Not pregnant or nursing; • Of non-childbearing potential (ie, women who had a hysterectomy, are postmenopausal which is defined as 1 year without menses, have both ovaries surgically removed or have current documented tubal ligation); or • Of childbearing potential (ie, women with functional ovaries and no documented impairment of oviductal or uterine function that would cause sterility). This category includes women with oligomenorrhoea [even severe], women who are perimenopausal or have just begun to menstruate. These women must have a negative serum pregnancy test at screening, and agree to 1 of the following: <ul style="list-style-type: none"> ○ Complete abstinence from intercourse from 2 weeks prior to administration of the 1st dose of study agent until 8 weeks after the last dose of study agent; or ○ Consistent and correct use of 1 of the following acceptable methods of birth control for 1 month prior to the start of the study agent and 8 weeks after the last dose of study agent: <ul style="list-style-type: none"> • Implants of levonorgestrel • Injectable progesterone; • Any intrauterine device (IUD) with a documented failure rate of less than 1% per year; • Oral contraceptives (either combined or progesterone only); • Double barrier method: condom, cervical cap or diaphragm with spermicidal agent; • Transdermal contraceptive patch; • Male partner who is sterile prior to the female subject’s entry into the study and is the sole sexual partner for the female subject. <p>9. A male subject is eligible to enter the study if he agrees to use effective contraception throughout the study and for 3 months after the last dose of</p>
--	--	---

	<p>study agent.</p> <p>10. Have the ability to understand the requirements of the study provide written informed consent (including consent for the use and disclosure of research-related health information) and comply with the study protocol procedures (including required study visits).</p> <p>Exclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Have received treatment with any B cell targeted therapy (eg, rituximab, other anti-CD20 agents, anti-CD22 [epratuzumab], anti-CD52 [alemtuzumab], LyS-receptor fusion protein [BR3], TACI-Fc, or belimumab) at any time. 2. Have received any of the following within 364 days of Day 0: <ul style="list-style-type: none"> ○ Abatacept. ○ A biologic investigational agent other than B cell targeted therapy (eg, abetimus sodium, anti-CD40L antibody [BG9588/ IDEC-131]). (Investigational agent applies to any drug not approved for sale in the country in which it is being used.) 3. Have required 3 or more courses of systemic corticosteroids for concomitant conditions (eg, asthma, atopic dermatitis) within 364 days of Day 0. (Topical or inhaled steroids are permitted.) 4. Have received intravenous (IV) cyclophosphamide within 180 days of Day 0. 5. Have received any of the following within 90 days of Day 0: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anti-TNF therapy (eg, adalimumab, etanercept, infliximab). ○ Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). ○ Intravenous immunoglobulin (IVIG). ○ High dose prednisone (> 100 mg/day) ○ Plasmapheresis. 6. Have received any of the following within 60 days of Day 0: <ul style="list-style-type: none"> ○ A non-biologic investigational agent. ○ Any new immunosuppressive/immunomodulatory agent, anti-malarial, NSAID, HMG CoA reductase inhibitor (eg, “statin”) or angiotensin pathway antihypertensive (eg, ACE inhibitor, angiotensin receptor blocker). Note: <i>New inhaled steroids and new topical immunosuppressive agents (eg, eye drops, topical creams) are allowed. Any NSAID use for < 1 week is allowed.</i> ○ Any steroid injection (intramuscular, intraarticular or intravenous) 7. Have received any of the following within 30 days of Day 0: <ul style="list-style-type: none"> ○ A live vaccine. ○ A change in dose of a corticosteroid, other immunosuppressive/immunomodulatory agent, anti-malarial, NSAID, HMG CoA reductase inhibitor (“statin”) or angiotensin pathway antihypertensive (eg, ACE inhibitor, angiotensin receptor blocker). 8. Have severe lupus kidney disease (defined by proteinuria > 6 g/24 hour or equivalent using spot urine protein to creatinine ratio, or serum creatinine > 2.5 mg/dL), or have active nephritis, or have required hemodialysis or high-dose prednisone (> 100 mg/day) within 90 days of Day 0. 9. Have active central nervous system (CNS) lupus (including seizures, psychosis, organic brain syndrome, cerebrovascular accident [CVA],
--	---

		<p>cerebritis or CNS vasculitis) requiring therapeutic intervention within 60 days of Day 0.</p> <p>10. Have a history of a major organ transplant (eg, heart, lung, kidney, liver) or hematopoietic stem cell/marrow transplant.</p> <p>11. Have clinical evidence of significant unstable or uncontrolled acute or chronic diseases not due to SLE (ie, cardiovascular, pulmonary, hematologic, gastrointestinal, hepatic, renal, neurological, malignancy or infectious diseases) which, in the opinion of the principal investigator, could confound the results of the study or put the subject at undue risk.</p> <p>12. Have a planned surgical procedure or a history of any other medical disease (eg, cardiopulmonary), laboratory abnormality, or condition (eg, poor venous access) that, in the opinion of the principal investigator, makes the subject unsuitable for the study.</p> <p>13. Have a history of malignant neoplasm within the last 5 years, except for adequately treated cancers of the skin (basal or squamous cell) or carcinoma in situ of the uterine cervix.</p> <p>14. Have required management of acute or chronic infections, as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Currently on any suppressive therapy for a chronic infection (such as, pneumocystis, cytomegalovirus, herpes simplex virus, tuberculosis herpes zoster and atypical mycobacteria). ○ <i>Hospitalization for treatment of infection within 60 days of Day 0.</i> ○ Use of parenteral (IV or IM) antibiotics (antibacterials, antivirals, antifungals, or anti-parasitic agents) within 60 days of Day 0. <p>15. Have current drug or alcohol abuse or dependence, or a history of drug or alcohol abuse or dependence within 364 days prior to Day 0</p> <p>16. Have a historically positive test or test positive at screening for HIV antibody, hepatitis B surface antigen, or hepatitis C antibody.</p> <p>17. Have an IgA deficiency (IgA level < 10 mg/dL).</p> <p>18. Have a Grade 3 or greater laboratory abnormality based on the protocol toxicity scale in Appendix 13 except for the following that are allowed:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Stable Grade 3 prothrombin time (PT) secondary to warfarin treatment ○ Stable Grade 3 partial thromboplastin time (PTT) due to lupus anticagulant and not related to liver disease or anti-coagulant therapy ○ Stable Grade 3/4 proteinuria (≤ 6 g/24 hour equivalent by spot urine protein to creatinine ratio allowed). ○ Stable Grade 3 hypoalbuminemia due to lupus nephritis, and not related to liver disease or malnutrition ○ Stable Grade 3 gamma glutamyl transferase (GGT) elevation due to lupus hepatitis, and not related to alcoholic liver disease, uncontrolled diabetes or viral hepatitis. If present, any abnormalities in the
--	--	---

		<p>ALT and or AST must be \leq Grade 2.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Stable Grade 3 neutropenia or stable Grade 3 white blood cell count. <p>19. Have a history of an anaphylactic reaction to parenteral administration of contrast agents, human or murine proteins or monoclonal antibodies</p>
8	Prüfintervention	Belimumab (BENLYSTA™, HGS1006, LymphoStat-B®)
9	Vergleichsintervention(en)	Placebo
10	Prüfzentren	90 Studienzentren (42 in Asien/Pazifik, 38 in Lateinamerika, 11 in der EU)
11	Randomisierung	<p>Die Randomisierungssequenz wurde, nachdem alle Screening Prozeduren durchlaufen und die Patienten für die Studie in Frage kamen, mit Hilfe eines zentralisierten interaktiven 'Voice Response' Systems (IVRS) durchgeführt.</p> <p><u>ergänzender Hinweis:</u> <i>Stratifizierung der Studienteilnehmer hinsichtlich:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening SELENA SLEDAI Score (6-9 vs \geq 10) • Screening Proteinurie Level (< 2 g/24 Stunden vs \geq 2 g/24 Stunden equivalent) • Rasse
12	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Die Nummern wurden den Patienten gemäß Interactive 'Voice Response' System zugeteilt.
13	Verblindung der Behandlung	<p>Erfolgte eine Verblindung der Behandlung (bitte ankreuzen)?</p> <p><input type="checkbox"/> Nein, offene Behandlung</p> <p><input type="checkbox"/> Patienten verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Behandler verblindet</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Patienten und Behandler verblindet</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Auswerter verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Verblindung unklar</p> <p><u>ergänzende Details zur Verblindung:</u> <i>Während dem Studienverlauf, waren der Pharmazeut oder der Beauftragte nicht verblindet. Der nicht verblindete Pharmazeut oder Beauftragte waren jedoch unabhängig von allen anderen Studienaktivitäten.</i></p>
14	Beobachtungsdauer	<p>Screening Periode von Tag -35 bis Tag 0</p> <p>48 Wochen Behandlungsperiode für Patienten die NICHT an einer Weiterführung des Protokolls teilnahmen</p> <p>Studienteilnehmer die an einer Weiterführung des Protokolls teilnahmen, bekamen am Tag 364 (Woche 52) eine weitere Dosierung. Dieser Tag 364 (Woche 52) stellt die Erste Dosierung (z.B Tag 0) im Hinblick auf die Weiterführung des Studienprotokolls.</p>

		Für Studienteilnehmer die nicht an einer Fortführung des Studienprotokolls teilnahmen, diene dieser Visite als Beendigung.
15	Erhebung der primären Zielkriterien	<p>primäre Zielkriterien</p> <p>Ansprechrate nach 52 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einzelkomponenten: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 4 Punkte Reduktion vom Ausgangswert in SELENA SLEDAI Score, und ○ keine Verschlechterung (Anstieg von < 0.30 Punkten vom Ausgangswert), in PGA und ○ Keine neue BILAG A Organ Domain Score oder 2 neue BILAG B Organ Domain Scores verglichen mit dem Ausgangswert zum Zeitpunkt der Bewertung (z.B. Woche 52). <p>Methode der Erhebung</p> <p>SRI</p>
16	Erhebung der sekundären Zielkriterien	<p>sekundäre Hauptzielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit ≥ 4 Punkten Reduktion vom Ausgangswert in SELENA SLEDAI Score nach Woche 52. • Durchschnittliche Veränderung im SF-36 Health Survey PCS Score nach Woche 24. • Durchschnittliche Veränderung/Anteil Veränderung in PGA nach 24 Wochen. • Anteil an Patienten bei denen die durchschnittliche Prednison Dosierung um $\geq 25\%$ zum Ausgangswert bis ≤ 7.5 mg/Tag während Woche 40 bis 52 reduziert wurde.
17	Anzahl der einzuschließenden Patienten pro Gruppe	<p>Fallzahl- / Powerberechnung durchgeführt?</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ja</p> <p><input type="checkbox"/> nein</p> <p><input type="checkbox"/> keine Angabe</p> <p>falls ja:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Zielkriterium angegeben</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> erwartete Verbesserung in Interventionsgruppe angegeben</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> erwarteter Loss-to-follow-up</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Angabe von Typ-1-Fehler (α), meist 5% bzw. 0,05 [Signifikanzlevel]</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Angabe von Typ-2-Fehler (β), meist 10% oder 20% [$1-\beta$=Power]</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Angabe der Standardabweichung bei kontinuierlichem Zielkriterium</p> <p><input type="checkbox"/> einseitiger statistischer Test</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> zweiseitiger statistischer Test</p> <p>810 insgesamt; 270 Patienten pro Behandlungsgruppe</p>
18	Statistische Auswertung	<p>Angaben zur statistischen Auswertung:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ITT-Analyse</p> <p><input type="checkbox"/> per-Protokoll-Analyse</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> direkter Vergleich der Behandlungsgruppen</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Umgang mit fehlenden Daten (missings) beschrieben</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> präspezifizierte Subgruppenanalysen</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Interaktionstests</p>

		<p>X vorgesehene statistische Auswertung hinreichend beschrieben</p> <p><u>ergänzender Hinweis:</u> <i>Alle Analysen wurden auf Basis einer modifizierten ITT Population (MITT) durchgeführt. Diese war definiert durch: „Teilmenge aller randomisierten Studienteilnehmer welche mind. 1 Dosierung von der Studienmedikation bekommen haben.“</i></p>
		Ergebnisse
19	Patientencharakteristika und -fluss	<p>Patientencharakteristika und Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen:</p> <p>X Charakteristika der Behandlungsgruppen dargestellt</p> <p>X relevante Unterschiede zwischen den Gruppen beschrieben</p> <p>Patientenfluss und Studienausscheider („drop outs“):</p> <p>X Studienausscheider (nach Randomisierung) dokumentiert bzw. plausibel beschrieben</p> <p>X Umgang mit Studienausscheidern in der Analyse begründet</p> <p><input type="checkbox"/> bei fehlender ITT-Analyse: Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Studienausscheidern und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten</p>
20	Ergebnisse	<p>Darstellung der Ergebnisse (primäre Zielkriterien) mit Angabe von Konfidenzintervallen:</p> <p><u>Ansprechrate nach 52 Wochen (Kombinationsendpunkt):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg/kg vs placebo: 58% vs 44%; p = 0.0006 (95%KI: 1.83; 1.30-2.59) • 1 mg/kg vs placebo: 51% vs 44%; p = 0.0129 (95%KI: 1.55; 1.10-2.19) <p><u>Komponenten des prim EPs:</u></p> <p>1.) Anteil an Patienten mit ≥ 4 Punkten Reduktion vom Ausgangswert in SELENA SLEDAI Score nach Woche 52:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg/kg vs Placebo: 58% vs 46%; p= 0.0024 • 1mg/kg vs Placebo: 53% vs 46%; p= 0.0189 <p>2.) BILAG (keine neue 1A/2B):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg/kg vs Placebo: 81% vs 73%; p= 0.0181 • 1mg/kg vs Placebo: 79% vs 73%; p= 0,1064 <p>3.) PGA (keine Zunahme > 0,3):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg/kg vs Placebo: 80% vs 70%; p= 0.0048 • 1mg/kg vs Placebo: 79% vs 70%; p= 0.0078 <p>Darstellung der Ergebnisse (sekundäre <u>Hauptzielkriterien</u>) mit Angabe von Konfidenzintervallen:</p> <p><u>ergänzender Hinweis:</u> Die Analysen der sekundären Hauptzielkriterien sind nicht für multiples Testen korrigiert.</p> <p><u>SELENA SLEDAI ≥ 4 Punkt Reduktion zum Ausgangswert nach 52 Wochen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 mg/kg versus placebo: 53% vs 46%, p = 0.0189 (95%KI: 1.51;

		<p>1.07- 2.14)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg/kg vs placebo: 58% vs 46%, p = 0.0024 (95%KI: 1.71; 1.21-2.41) <p><u>PGA prozentuale Veränderung und Veränderung zum Ausgangswert nach 24 Wochen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 mg/kg versus placebo: prozentuale Veränderung (30%; p = 0.0342) zum Ausgangswert in PGA vs placebo (22%) und eine numerisch größere Reduktion in der absoluten Veränderung (-0.44 Punkte) • 10 mg/kg vs placebo: prozentuale Veränderung (37%; p < 0.0001) und absolute Veränderung (-0.54 Punkte; p = 0.0003) zum Ausgangswert in PGA, verglichen mit Placebo (22% Reduktion; -0.39 Punkte) <p><u>Prednison Reduktion um ≥ 25% zum Ausgangswert bis ≤ 7.5 mg/Tag Während Woche 40 bis 52</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 mg/kg versus placebo: 21% vs 12%, p = 0.0252 (95%KI: 1.89; 1.08-3.31) • 10 mg/kg vs placebo: 19% vs 12%, p = 0.0526 (95%KI: 1.75; 0.99-3.08) <p><u>SF-36 PCS Score Veränderung zum Ausgangswert nach 24 Wochen (LOCF)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 mg/kg versus placebo: 3.39vs 3.26, p=0.8127 (95%KI: 0.13; -0.95-1.21) • 10 mg/kg vs placebo: 3.34 vs 3.26, p= 0.8870 (95%KI: 0.08; -1.00-1.15)
21	<p>Unerwünschte Therapiewirkungen</p>	<p><u>Patienten mit mind. 1 UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1mg/kg: 263 (91.6%) vs 264 (91.7%); p= 0.9900 • Placebo vs 10mg/kg: 263 (91.6%) vs 266 (91.7%); p= 0.9700 <p><u>Patienten mit mind. 1 assoziiertes UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1mg/kg: 113 (39.4%) vs 91 (31.6%); p= 0.0512 • Placebo vs 10mg/kg: 113 (39.4%) vs 105 (36.2%); p= 0.4329 <p><u>Patienten mit mind. 1 ernste UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1mg/kg: 36 (12.5%) vs 47 (16.3%); p= 0.1971 • Placebo vs 10mg/kg: 36 (12.5%) vs 41 (14.1%); p= 0.5732 <p><u>Patienten mit mind. 1 schwere UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1mg/kg: 34 (11.8%) vs 36 (12.5%); p= 0.8107 • Placebo vs 10mg/kg: 34 (11.8%) vs 33 (11.4%); p= 0.8609 <p><u>Patienten mit mind. 1 schwere und/oder ernste UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1mg/kg: 48 (16.7%) vs 57 (19.8%); p= 0.3410 • Placebo vs 10mg/kg: 48 (16.7%) vs 50 (17.2%); p= 0.8687 <p><u>Patienten mit mind. 1 assoziierte ernste UE:</u></p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1mg/kg: 18 (6.3%) vs 16 (5.6%); p= 0.7157 • Placebo vs 10mg/kg: 18 (6.3%) vs 16 (5.5%); p= 0.7003 <p><u>Patienten mit mind. 1 assoziierte schwere UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1mg/kg: 13 (4.5%) vs 10 (3.5%); p= 0.5171 • Placebo vs 10mg/kg: 13 (4.5%) vs 11 (3.8%); p= 0.6576 <p><u>Patienten mit mind. 1 assoziierte ernste und/oder schwere UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1mg/kg: 20 (7.0%) vs 18 (6.3%); p= 0.7287 • Placebo vs 10mg/kg: 20 (7.0%) vs 18 (6.2%); p= 0.7122 <p><u>Patienten mit mind. 1 weitergehendes UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1mg/kg: 168 (58.5%) vs 143 (49.7%); p= 0.0324 • Placebo vs 10mg/kg: 168 (58.5%) vs 151 (52.1%); p= 0.1181 <p><u>Weitergehend bei letztem Kontakt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1mg/kg: 65/107 (60.7%) vs 45/99 (45.5%); p= 0.0276 • Placebo vs 10mg/kg: 65/107 (60.7%) vs 51/102 (50.0%); p= 0.1178 <p><u>Unterbrechung Studienmedikation aufgrund UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1mg/kg: 14 (4.9%) vs 23 (8.0%); p= 0.1270 • Placebo vs 10mg/kg: 14 (4.9%) vs 18 (6.2%); p= 0.4850 <p><u>Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1mg/kg: 19 (6.6%) vs 16 (5.6%); p= 0.5932 • Placebo vs 10mg/kg: 19 (6.6%) vs 15 (5.2%); p= 0.4598 <p><u>Tod:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1mg/kg: 3 (1.0%) vs 2 (0.7%); p= 0.6859 • Placebo vs 10mg/kg: 3 (1.0%) vs 4 (1.4%); p= 1.0000
22	Fazit der Autoren	-
23	Abschließende Bewertung	<p>1. Interne Validität (<i>risk of bias</i>): (bitte ankreuzen, wenn zutreffend) ja / unklar / nein</p> <p>X<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> adäquate Randomisierungssequenz (<i>adequate sequence generation</i>) X<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> verdeckte Zuordnung (<i>allocation concealment</i>) X<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Verblindung (Behandler und Patienten) X<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Verblindung (Auswerter) X<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> unvollständige Outcome-Daten begründet (<i>incomplete outcome data adressed</i>) X<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> selektives Berichten von Ergebnissen vermieden (<i>free of selective reporting</i>) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> X Hinweis auf anderen Bias nicht vorhanden (<i>free of other bias</i>)</p> <p>sonstige methodische Probleme:</p>

	<p>(bitte erläutern)</p> <p>2. Externe Validität / Übertragbarkeit:</p> <p>Die hier angegebene Studienpopulation beinhaltet Patienten mit unterschiedlich hoher Krankheitsaktivität (Gesamtpopulation); in dem durch den pU vorgelegten Dossier wird sich jedoch auf Patienten mit aktiver SLE (def. als: positive Anti-dsDNA Antikörper und C3/C4-Komplement) fokussiert (Subgruppe).</p>
--	--

Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
BLISS-52	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Bewertung des Verzerrungspotenzials für den primären Kombinationsendpunkt:

Ansprechrate nach 52 Wochen (primärer Kombinationsendpunkt)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS-52	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Einzelkomponenten des primären Kombinationsendpunktes nach 52 Wochen:

1.) SELENA SLEDAI Score nach Woche 52:

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS-52	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

BILAG (keine neue 1A/2B):

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS-52	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

PGA (keine Zunahme > 0,3):

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS-52	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Bewertung des Verzerrungspotenzials für die sekundären Hauptzielkriterien:

SELENA SLEDAI ≥ 4 Punkt Reduktion zum Ausgangswert nach 52 Wochen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS-52	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

PGA prozentuale Veränderung und Veränderung zum Ausgangswert nach 24 Wochen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS-52	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Prednison Reduktion um $\geq 25\%$ zum Ausgangswert bis ≤ 7.5 mg/Tag Während Woche 40 bis 52

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS 52	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

SF-36 PCS Score Veränderung zum Ausgangswert nach 24 Wochen (LOCF)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS 52	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

FACIT-Fatigue Scale

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS 52	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

SLICC/ACR Damage index

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS 52	niedrig	ja	ja	nein ⁱ	nein	niedrig

i: die Bewertung bezieht sich auf die Inhalte des Modul 4. Abweichend vom Studienbericht ist dieser Endpunkt nicht im Modul 4 berichtet.



AG 35a

Indikation Systemic lupus erythematosus

**Datenextraktion und Bewertung der
Studie HGS1006-C1057 (BLISS-76)**

Nr.	Feld	Allgemeine Angaben
1	Quelle	Protocol No. HGS1006-C1056 EudraCT Number: 2006 – 005177 - 21 <u>Studientitel:</u> 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)
2	Studien- typ	<p>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen aus früherer Zeit und / oder anderem Ort (z.B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studie <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne (unabhängige) Vergleichsgruppe (inkl. „Vorher-Nachher-Studien“) <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen (ggf. Beschreibung mittels Originaltext): <p>Details zum Studiendesign: Eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, Placebo kontrollierte Phase 3 Studie über einen Zeitraum von 76 Wochen.</p> <p>Die Patienten wurden, zusätzlich zu einer stabilen Standardtherapie (definiert durch Therapie während Screening-Periode¹), in einem 1:1:1 Ration entweder zu belimumab 1 mg/kg, belimumab 10 mg/kg, oder Placebo IV randomisiert.</p> <p>¹ <i>Standard Therapie: Bestand aus einer Mono- oder Kombinationstherapie aus folgenden Substanzen: Prednison oder rein Äquivalent, Malariamedikamente, NSAIDs, immunsuppressive Therapie (z.B. Methotrexat, Azathioprin, Leflunomid, oder Mycophenolat, Calcineurin Hemmer, Sirolimus, oral Cyclophosphamid, 6-Mercaptopurin, oder Thalidomid).</i></p>
3	Einordnung in die Evidenz-kategorie gemäß Verfahrens-ordnung	<p>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen nach Verfahrensordnung (bitte ankreuzen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Kontext der Studie / Inter-	Sponsor: Human Genome Sciences, Inc.14200 Shady Grove Road Rockville, Maryland 20850 U.S.A.

	essenkonflikte	
5	Indikation	Systemic lupus erythematosus
6	Zielsetzung	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation der Wirksamkeit von Belimumab bei Patienten mit SLE. • Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit von Belimumab bei Patienten mit SLE. • Evaluation des Effektes von Belimumab auf die Lebensqualität von Patienten mit SLE.
Methodik		
7	Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Diagnosis & Inclusion Criteria: Subjects enrolled in the study must meet the following inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Are at least 18 years of age. 2. Have a clinical diagnosis of SLE according to the American College of Rheumatology (ACR) criteria. 3. Have active SLE disease defined as a SELENA SLEDAI score ≥ 6 at screening. 4. Have unequivocally positive anti-nuclear antibody (ANA) test results from 2 independent time points as follows: <ul style="list-style-type: none"> • Positive test results from 2 independent time points within the study screening period. • Screening results must be based on the study's central laboratory results. A positive ANA test is defined as an ANA titer $\geq 1:80$ and/or a positive anti-dsDNA (≥ 30 IU/mL) serum antibody. <p style="text-align: center;">OR</p> <ul style="list-style-type: none"> • One positive historical test result and 1 positive test result during the screening period. <ul style="list-style-type: none"> ○ Historical documentation of a positive test of ANA (eg, ANA by HEp-2 titer or ELISA) or anti-dsDNA (eg, anti-dsDNA by Farr assay or ELISA) must include the date and type of the test, the name of the testing laboratory, numerical reference range, and a key that explains values provided as positive vs negative OR negative, equivocal/borderline positive). Only unequivocally positive values as defined in the laboratory's reference range are acceptable; borderline values will not be accepted. 5. Are on a stable SLE treatment regimen consisting of any of the following medications (alone or in combination) for a period of at least 30 days prior to Day 0 (ie, day of 1st dose of study agent): <ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroids (prednisone or prednisone equivalent, up to 40 mg/day): <ul style="list-style-type: none"> ○ For subjects on SLE combination therapy, their stable steroid dose must be fixed within the range of 0 to 40 mg/day (prednisone or prednisone equivalent). ○ For subjects whose only SLE treatment is steroids, their stable steroid dose must be fixed within the range of 7.5 to 40 mg/day (prednisone or prednisone equivalent). ○ For those subjects on alternating day doses of steroids, use the average of 2 daily doses to calculate the average daily steroid dose. • Other immunosuppressive or immunomodulatory agents including methotrexate, azathioprine, leflunomide, mycophenolate (including

		<p>mycophenolate mofetil, mycophenolate mofetil hydrochloride, and mycophenolate sodium), calcineurin inhibitors (eg, tacrolimus, cyclosporine), sirolimus, oral cyclophosphamide, 6-mercaptopurine or thalidomide.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-malarials (eg, hydroxychloroquine, chloroquine, quinacrine). • Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). <p>NOTE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pre-existing SLE medications must be stable for at least 30 days prior to Day 0.</i> • <i>Corticosteroids may be added as new medication or their doses adjusted only up to 30 days prior to Day 0.</i> • <i>New SLE therapy other than corticosteroids must not be added within 60 days of Day 0.</i> <p>6. Subjects on angiotensin pathway antihypertensives (eg, ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers [ARBs]) must be on a stable regimen for a period of at least 30 days prior to Day 0.</p> <p>7. Subjects on HMG CoA reductase inhibitors (“statins”, such as simvastatin, rosuvastatin, atorvastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin) must be on a stable regimen for a period of at least 30 days prior to Day 0.</p> <p>8. A female subject is eligible to enter the study if she is:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Not pregnant or nursing; • Of non-childbearing potential (ie, women who had a hysterectomy, are postmenopausal which is defined as 1 year without menses, have both ovaries surgically removed or have current documented tubal ligation); or • Of childbearing potential (ie, women with functional ovaries and no documented impairment of oviductal or uterine function that would cause sterility). This category includes women with oligomenorrhoea [even severe], women who are perimenopausal or have just begun to menstruate. These women must have a negative serum pregnancy test at screening, and agree to 1 of the following: <ul style="list-style-type: none"> ○ Complete abstinence from intercourse from 2 weeks prior to administration of the 1st dose of study agent until 8 weeks after the last dose of study agent; or ○ Consistent and correct use of 1 of the following acceptable methods of birth control for 1 month prior to the start of the study agent and 8 weeks after the last dose of study agent: <ul style="list-style-type: none"> • Implants of levonorgestrel • Injectable progesterone; • Any intrauterine device (IUD) with a documented failure rate of less than 1% per year; • Oral contraceptives (either combined or progesterone only); • Double barrier method: condom, cervical cap or diaphragm with spermicidal agent; • Transdermal contraceptive patch; • Male partner who is sterile prior to the female subject’s entry into the study and is the sole sexual partner for the female subject. <p>9. A male subject is eligible to enter the study if he agrees to use effective contraception throughout the study and for 3 months after the last dose of study agent.</p> <p>10. Have the ability to understand the requirements of the study provide written informed consent (including consent for the use and disclosure of re-</p>
--	--	--

		<p>search-related health information) and comply with the study protocol procedures (including required study visits).</p> <p>Exclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 8. Have received treatment with any B cell targeted therapy (eg, rituximab, other anti-CD20 agents, anti-CD22 [epratuzumab], anti-CD52 [alemtuzumab], LyS-receptor fusion protein [BR3], TACI-Fc, or belimumab) at any time. 9. Have received any of the following within 364 days of Day 0: <ul style="list-style-type: none"> ○ Abatacept. ○ A biologic investigational agent other than B cell targeted therapy (eg, abetimus sodium, anti-CD40L antibody [BG9588/ IDEC-131]). (Investigational agent applies to any drug not approved for sale in the country in which it is being used.) 10. Have required 3 or more courses of systemic corticosteroids for concomitant conditions (eg, asthma, atopic dermatitis) within 364 days of Day 0. (Topical or inhaled steroids are permitted.) 11. Have received intravenous (IV) cyclophosphamide within 180 days of Day 0. 12. Have received any of the following within 90 days of Day 0: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anti-TNF therapy (eg, adalimumab, etanercept, infliximab). ○ Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). ○ Intravenous immunoglobulin (IVIG). ○ High dose prednisone (> 100 mg/day) ○ Plasmapheresis. 13. Have received any of the following within 60 days of Day 0: <ul style="list-style-type: none"> ○ A non-biologic investigational agent. ○ Any new immunosuppressive/immunomodulatory agent, anti-malarial, NSAID, HMG CoA reductase inhibitor (eg, "statin") or angiotensin pathway antihypertensive (eg, ACE inhibitor, angiotensin receptor blocker). Note: <i>New inhaled steroids and new topical immunosuppressive agents (eg, eye drops, topical creams) are allowed. Any NSAID use for < 1 week is allowed.</i> ○ Any steroid injection (intramuscular, intraarticular or intravenous) 14. Have received any of the following within 30 days of Day 0: <ul style="list-style-type: none"> ○ A live vaccine. ○ A change in dose of a corticosteroid, other immunosuppressive/immunomodulatory agent, anti-malarial, NSAID, HMG CoA reductase inhibitor ("statin") or angiotensin pathway antihypertensive (eg, ACE inhibitor, angiotensin receptor blocker). 20. Have severe lupus kidney disease (defined by proteinuria > 6 g/24 hour or equivalent using spot urine protein to creatinine ratio, or serum creatinine > 2.5 mg/dL), or have active nephritis, or have required hemodialysis or high-dose prednisone (> 100 mg/day) within 90 days of Day 0. 21. Have active central nervous system (CNS) lupus (including seizures, psychosis, organic brain syndrome, cerebrovascular accident [CVA], cerebritis or CNS vasculitis) requiring therapeutic intervention within 60 days of Day 0. 22. Have a history of a major organ transplant (eg, heart, lung, kidney,
--	--	---

		<p>liver) or hematopoietic stem cell/marrow transplant.</p> <p>23. Have clinical evidence of significant unstable or uncontrolled acute or chronic diseases not due to SLE (ie, cardiovascular, pulmonary, hematologic, gastrointestinal, hepatic, renal, neurological, malignancy or infectious diseases) which, in the opinion of the principal investigator, could confound the results of the study or put the subject at undue risk.</p> <p>24. Have a planned surgical procedure or a history of any other medical disease (eg, cardiopulmonary), laboratory abnormality, or condition (eg, poor venous access) that, in the opinion of the principal investigator, makes the subject unsuitable for the study.</p> <p>25. Have a history of malignant neoplasm within the last 5 years, except for adequately treated cancers of the skin (basal or squamous cell) or carcinoma in situ of the uterine cervix.</p> <p>26. Have required management of acute or chronic infections, as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Currently on any suppressive therapy for a chronic infection (such as, pneumocystis, cytomegalovirus, herpes simplex virus, tuberculosis herpes zoster and atypical mycobacteria). ○ <i>Hospitalization for treatment of infection within 60 days of Day 0.</i> ○ Use of parenteral (IV or IM) antibiotics (antibacterials, antivirals, antifungals, or anti-parasitic agents) within 60 days of Day 0. <p>27. Have current drug or alcohol abuse or dependence, or a history of drug or alcohol abuse or dependence within 364 days prior to Day 0</p> <p>28. Have a historically positive test or test positive at screening for HIV antibody, hepatitis B surface antigen, or hepatitis C antibody.</p> <p>29. Have an IgA deficiency (IgA level < 10 mg/dL).</p> <p>30. Have a Grade 3 or greater laboratory abnormality based on the protocol toxicity scale in Appendix 13 except for the following that are allowed:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Stable Grade 3 prothrombin time (PT) secondary to warfarin treatment ○ Stable Grade 3 partial thromboplastin time (PTT) due to lupus anticagulant and not related to liver disease or anti-coagulant therapy ○ Stable Grade 3/4 proteinuria (≤ 6 g/24 hour equivalent by spot urine protein to creatinine ratio allowed). ○ Stable Grade 3 hypoalbuminemia due to lupus nephritis, and not related to liver disease or malnutrition ○ Stable Grade 3 gamma glutamyl transferase (GGT) elevation due to lupus hepatitis, and not related to alcoholic liver disease, uncontrolled diabetes or viral hepatitis. If present, any abnormalities in the ALT and or AST must be \leq Grade 2. ○ Stable Grade 3 neutropenia or stable Grade 3 white blood cell count.
--	--	---

		31. Have a history of an anaphylactic reaction to parenteral administration of contrast agents, human or murine proteins or monoclonal antibodies
8	Prüfintervention	Belimumab (BENLYSTA™, HGS1006, LymphoStat-B®)
9	Vergleichsintervention(en)	Placebo
10	Prüfzentren	136 Studienzentren (62 EU; 65 Nordamerika; 9 Latein Amerika)
11	Randomisierung	<p>Die Randomisierungssequenz wurde, nachdem alle Teilnehmer die Screening Prozeduren durchlaufen haben und für die Studie in Frage kamen, mit Hilfe eines zentralisierten interaktiven 'Voice Response' Systems (IVRS) durchgeführt.</p> <p><i>ergänzender Hinweis:</i> <i>Stratifizierung der Studienteilnehmer hinsichtlich:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening SELENA SLEDAI Score (6-9 vs ≥ 10) • Screening Proteinurie Level (< 2 g/24 Stunden vs ≥ 2 g/24 Stunden equivalent) • Rasse
12	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Die Nummern wurden den Patienten gemäß Interactive 'Voice Response' System zugeteilt.
13	Verblindung der Behandlung	<p><i>Erfolgte eine Verblindung der Behandlung (bitte ankreuzen)?</i></p> <p><input type="checkbox"/> Nein, offene Behandlung</p> <p><input type="checkbox"/> Patienten verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Behandler verblindet</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Patienten und Behandler verblindet</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Auswerter verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Verblindung unklar</p> <p><i>ergänzende Details zur Verblindung:</i> <i>Während dem Studienverlauf, waren der Pharmazeut oder der Beauftragte nicht verblindet. Der nicht verblindete Pharmazeut oder Beauftragte waren jedoch unabhängig von allen anderen Studienaktivitäten.</i></p>
14	Beobachtungsdauer	<p>Screening Periode von Tag -35 bis Tag 0</p> <p>Die letzte Studien Medikation wurde an Tag 504 (Woche 72) gegeben bei Patienten die NICHT an einer Weiterführung des Protokolls teilnahmen</p> <p>Studienteilnehmer die an einer Weiterführung des Protokolls teilnahmen, bekamen am Tag 532 (Woche 76) eine weitere Dosierung. Dieser Tag 532 (Woche 76) stellt die Erste Dosierung (z.B Tag 0) im Hinblick auf die Weiterführung des Studienprotokolls.</p> <p>Für Studienteilnehmer die nicht an einer Fortführung des Studienprotokolls teilnahmen, diente dieser Visite als Beendigung.</p>

15	Erhebung der primären Zielkriterien	<p>primäre Zielkriterien</p> <p><u>Ansprechrate nach 52 Wochen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Einzelkomponenten:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 4 Punkte Reduktion vom Ausgangswert in SELENA SLEDAI Score, und ○ keine Verschlechterung (Anstieg von < 0.30 Punkten vom Ausgangswert), in PGA und ○ Keine neue BILAG A Organ Domain Score oder 2 neue BILAG B Organ Domain Scores verglichen mit dem Ausgangswert zum Zeitpunkt der Bewertung (z.B. Woche 52). <p>Methode der Erhebung</p> <p>SRI</p>
16	Erhebung der sekundären Zielkriterien	<p>sekundäre Hauptzielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechrate nach 76 Wochen • Anteil an Patienten mit ≥ 4 Punkten Reduktion vom Ausgangswert in SELENA SLEDAI Score nach Woche 52. • Durchschnittliche Veränderung im SF-36 Health Survey PCS Score nach Woche 24. • Durchschnittliche Veränderung/Anteil Veränderung in PGA nach 24 Wochen. • Anteil an Patienten bei denen die durchschnittliche Prednison Dosierung um $\geq 25\%$ zum Ausgangswert bis ≤ 7.5 mg/Tag während Woche 40 bis 52 reduziert wurde.
17	Anzahl der einzuschließenden Patienten pro Gruppe	<p>Fallzahl- / Powerberechnung durchgeführt?</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ja</p> <p><input type="checkbox"/> nein</p> <p><input type="checkbox"/> keine Angabe</p> <p>falls ja:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Zielkriterium angegeben</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> erwartete Verbesserung in Interventionsgruppe angegeben</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> erwarteter Loss-to-follow-up</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Angabe von Typ-1-Fehler (α), meist 5% bzw. 0,05 [Signifikanzlevel]</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Angabe von Typ-2-Fehler (β), meist 10% oder 20% [$1-\beta$=Power]</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Angabe der Standardabweichung bei kontinuierlichem Zielkriterium</p> <p><input type="checkbox"/> einseitiger statistischer Test</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> zweiseitiger statistischer Test</p> <p>810 insgesamt; 270 Patienten pro Behandlungsgruppe</p>
18	Statistische Auswertung	<p>Angaben zur statistischen Auswertung:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ITT-Analyse</p> <p><input type="checkbox"/> per-Protokoll-Analyse</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> direkter Vergleich der Behandlungsgruppen</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Umgang mit fehlenden Daten (missings) beschrieben</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> präspezifizierte Subgruppenanalysen</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Interaktionstests</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> vorgesehene statistische Auswertung hinreichend beschrieben</p>

		<p><i>ergänzender Hinweis:</i> Alle Analysen wurden auf Basis einer modifizierten ITT Population (MITT) durchgeführt. Diese war definiert durch: „Teilmenge aller randomisierten Studienteilnehmer welche mind. 1 Dosierung von der Studienmedikation bekommen haben.“</p>
		Ergebnisse
19	Patientencharakteristika und -fluss	<p>Patientencharakteristika und Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> X Charakteristika der Behandlungsgruppen dargestellt X relevante Unterschiede zwischen den Gruppen beschrieben <p>Patientenfluss und Studienausscheider („drop outs“):</p> <ul style="list-style-type: none"> X Studienausscheider (nach Randomisierung) dokumentiert bzw. plausibel beschrieben X Umgang mit Studienausscheidern in der Analyse begründet <input type="checkbox"/> bei fehlender ITT-Analyse: Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Studienausscheidern und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten
20	Ergebnisse	<p>Darstellung der Ergebnisse (primäre Zielkriterien) mit Angabe von Konfidenzintervallen:</p> <p><u>Ansprechrate nach 52 Wochen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg/kg vs placebo: 43% vs 34%; p = 0.0167 (95%KI: 1.54;1.08-2.19) • 1 mg/kg vs placebo: 41% vs 34%; p = 0.0889 (95%KI: 1.36;0.95-1.94) <p><i>Ergänzender Hinweis:</i> Leichte Abweichung der Ergebnisse im Vergleich zur der Interim Analyse (52-Wochen) (10 mg/kg vs placebo: 43% vs 34%; p= 0.0207; 95%KI: 1.52;1.07-2.15 / 1 mg/kg vs placebo: 41% vs 34%; p = 0.1041; 95%KI: 1.34; 0.94- 1.91)</p> <p>Komponenten des prim EPs:</p> <p>1.) Anteil an Patienten mit ≥ 4 Punkten Reduktion vom Ausgangswert in SELENA SLEDAI Score nach Woche 52:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg/kg vs placebo: 47% vs 35%; p= 0.0063 • 1 mg/kg vs placebo: 43% vs 35%; p= 0.0740 <p>2.) BILAG (keine neue 1A/2B):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg/kg vs placebo: 69% vs 66%; p= 0.3518 • 1 mg/kg vs placebo: 75% vs 66%; p= 0.0132 <p>3.) PGA (keine Zunahme > 0,3):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg/kg vs placebo: 70% vs 63%; p= 0.1019 • 1 mg/kg vs placebo: 73% vs 63%; p= 0.0116 <p>Darstellung der Ergebnisse (sekundäre Hauptzielkriterien) mit Angabe von Konfidenzintervallen:</p> <p><i>Ergänzender Hinweis:</i> Die Analysen der sekundären Hauptzielkriterien sind nicht für multiples Testen korrigiert.</p> <p><u>Ansprechrate nach 76 Wochen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg/kg vs placebo: 39% vs 32%, p= 0.1323 (95%KI: 1.31; 0.92-1.87)

- 1 mg/kg vs placebo: 39% vs 32%; p= 0.1050 (95%KI: 1.34; 0.94-1.91)

Ergänzender Hinweis:

Leichte Abweichung der Ergebnisse im Vergleich zur der Interim Analyse (76-Wochen) (10 mg/kg vs placebo: 39% vs 32%; p= 0.1323; 95%KI: 1.31; 0.92-1.87) / 1 mg/kg vs placebo: 39% vs 32%; p = 0.1050; 95%KI: 1.34;0.94- 1.91)

Komponenten des Ansprechens nach Woche 76:

1.) Anteil an Patienten mit ≥ 4 Punkten Reduktion vom Ausgangswert in SELENA SLEDAI Score nach Woche 76:

- 10 mg/kg vs placebo: 41% vs 34%; p= 0.0660
- 1 mg/kg vs placebo: 42% vs 34%; p= 0.0486

2.) BILAG (keine neue 1A/2B):

- 10 mg/kg vs placebo: 63% vs 59%; p= 0.3123
- 1 mg/kg vs placebo: 69% vs 59%; p= 0.0123

3.) PGA (keine Zunahme $> 0,3$):

- 10 mg/kg vs placebo: 63% vs 58%; p= 0.2703
- 1 mg/kg vs placebo: 66% vs 58%; p= 0.0594

Ergänzender Hinweis: *Ergebnisse aus Interim Report (W-76) nicht aus allgemeinen Studienbericht)*

SELENA SLEDAI ≥ 4 Punkt Reduktion zum Ausgangswert nach 52 Wochen

- 1 mg/kg versus placebo: 43% vs 35%; p = 0.0740 (95%KI: 1.38; 0.97-1.96)
- 10 mg/kg vs placebo: 47% vs 35%; p = 0.0063 (95%KI: 1.63; 1.15-2.32)

Ergänzender Hinweis: Keine Angaben zu diesem Endpunkt nach 76 Wochen

PGA prozentuale Veränderung und Veränderung zum Ausgangswert nach 24 Wochen

- 1 mg/kg versus placebo: prozentuale Veränderung (28%; p = 0.5204) zum Ausgangswert in PGA vs placebo (26%) und eine numerisch größere Reduktion in der absoluten Veränderung (-0.47 Punkte)
- 10 mg/kg vs placebo: prozentuale Veränderung (28%; p= 0.4689) und absolute Veränderung (-0.44 Punkte; p = 0.7962) zum Ausgangswert in PGA, verglichen mit Placebo (26% Reduktion; -0.49 Punkte)

Ergänzender Hinweis: Keine Angaben zu diesem Endpunkt später als 24 Wochen

Prednison Reduktion um $\geq 25\%$ zum Ausgangswert bis ≤ 7.5 mg/Tag

Während Woche 40 bis 52

- 1 mg/kg versus placebo: 19% vs 13%, p = 0.2081 (95%KI: 1.56; 0.78-3.13)
- 10 mg/kg vs placebo: 18% vs 13%, p = 0.4253 (95%KI: 1.34; 0.65-2.74)

Prednison Reduktion um $\geq 25\%$ zum Ausgangswert bis ≤ 7.5 mg/Tag

Während Woche 64 bis 76

- 1 mg/kg versus placebo: 27% vs 18%, p = 0.0699 (95%KI: 1.76;

		<p>0.96-3.23)</p> <ul style="list-style-type: none"> 10 mg/kg vs placebo: 24% vs 18%, p = 0.2686 (95%KI: 1.43; 0.76-2.68) <p><u>SF-36 PCS Score Veränderung zum Ausgangswert nach 24 Wochen (LOCF)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 1 mg/kg versus placebo: 6.17vs 5.62, p=0.3762 (95%KI: 0.54; -0.66- 1.75) 10 mg/kg vs placebo: 5.35 vs 5.62, p= 0.6583 (95%KI: -0.27; -1.48-0.93)
21	Unerwünschte Therapiewirkungen	<p><u>Patienten mit mind. 1 UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo vs 1mg/kg: 253 (92.0%) vs 253 (93.4%); p= 0.5423 Placebo vs 10mg/kg: 253 (92.0%) vs 253 (92.7%); p= 0.7668 <p><u>Patienten mit mind. 1 assoziiertes UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo vs 1mg/kg: 123 (44.7%) vs 120 (44.3%); p= 0.9163 Placebo vs 10mg/kg: 123 (44.7%) vs 104 (38.1%); p= 0.1149 <p><u>Patienten mit mind. 1 ernste UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo vs 1mg/kg: 54 (19.6%) vs 63 (23.2%); p= 0.3037 Placebo vs 10mg/kg: 54 (19.6%) vs 61 (22.3%); p= 0.4362 <p><u>Patienten mit mind. 1 schwere UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo vs 1mg/kg: 52 (18.9%) vs 51 (18.8%); p= 0.9786 Placebo vs 10mg/kg: 52 (18.9%) vs 54 (19.8%); p= 0.7963 <p><u>Patienten mit mind. 1 schwere und/oder ernste UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo vs 1mg/kg: 72 (26.2%) vs 76 (28.0%); p= 0.6245 Placebo vs 10mg/kg: 72 (26.2%) vs 76 (28.0%); p=0.3154 <p><u>Patienten mit mind. 1 assoziierte ernste UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo vs 1mg/kg: 13 (4.7%) vs. 18 (6.6%); p= 0.3328 Placebo vs 10mg/kg: 13 (4.7%) vs 13 (4.8%); p= 0.9848 <p><u>Patienten mit mind. 1 assoziierte schwere UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo vs 1mg/kg: 10 (3.6%) vs 13 (4.8%); p= 0.4991 Placebo vs 10mg/kg: 10 (3.6%) vs 10 (3.7%); p= 0.9867 <p><u>Patienten mit mind. 1 assoziierte ernste und/oder schwere UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo vs 1mg/kg: 19 (6.9%) vs 21 (7.7%); p= 0.7064 Placebo vs 10mg/kg: 19 (6.9%) vs 18 (6.6%); p= 0.8829 <p><u>Patienten mit mind. 1 weitergehendes UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo vs 1mg/kg: 177 (64.4%) vs 175 (64.6%); p= 0.9587 Placebo vs 10mg/kg: 177 (64.4%) vs 194 (71.1%); p= 0.0934 <p><u>Weitergehend bei letztem Kontakt:</u></p> <p>Placebo vs 1mg/kg: 82/130 (63.1%) vs 66/116 (56.9%); p= 0.3230 Placebo vs 10mg/kg: 82/130 (63.1%) vs 89/125 (71.2%); p= 0.1671</p>

		<p><u>Unterbrechung Studienmedikation aufgrund UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1mg/kg: 47 (17.1%) vs 44 (16.2%); p= 0.7887 • Placebo vs 10mg/kg: 47 (17.1%) vs 54 (19.8%); p= 0.4168 <p><u>Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1mg/kg: 23 (8.4%) vs 18 (6.6%); p= 0.4448 • Placebo vs 10mg/kg: 23 (8.4%) vs 23 (8.4%); p= 0.9794 <p><u>Tod:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1mg/kg: 0 vs 2 (0.7%); p= 0.2459 • Placebo vs 10mg/kg: 0 vs 1 (0.4%); p= 0.4982
22	Fazit der Autoren	-
23	Abschließende Bewertung	<p>1. Interne Validität (<i>risk of bias</i>): (bitte ankreuzen, wenn zutreffend)</p> <p>ja / unklar / nein</p> <p>X<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> adäquate Randomisierungssequenz (<i>adequate sequence generation</i>)</p> <p>X<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> verdeckte Zuordnung (<i>allocation concealment</i>)</p> <p>X<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Verblindung (Behandler und Patienten)</p> <p>X<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Verblindung (Auswerter)</p> <p>X<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> unvollständige Outcome-Daten begründet (<i>incomplete outcome data adressed</i>)</p> <p>X<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> selektives Berichten von Ergebnissen vermieden (<i>free of selective reporting</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> X Hinweis auf anderen Bias nicht vorhanden (<i>free of other bias</i>)</p> <p>sonstige methodische Probleme:</p> <p>2. Externe Validität / Übertragbarkeit:</p> <p>Die hier angegebene Studienpopulation beinhaltet Patienten mit unterschiedlich hoher Krankheitsaktivität (Gesamtpopulation); in dem durch den pU vorgelegten Dossier wird sich jedoch auf Patienten mit aktiver SLE (def. als: positive Anti-dsDNA Antikörper und C3/C4-Komplement) fokussiert (Subgruppe).</p>

Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
BLISS-76	ja	ja	ja	ja	nein ⁱ	nein	niedrig

i: die Bewertung bezieht sich auf die Inhalte des Modul 4: Abweichend vom Studienbericht sind diejenigen Endpunkte, die nach 76 Wochen erhoben wurden nur für die mITT Population berichtet, nicht aber für die Zielpopulation (aktive SLE) bzw. wurde der Endpunkt SLICC/ACR Damage Index nicht berichtet.

Bewertung des Verzerrungspotenzials für den primären Kombinationsendpunkt:

Ansprechrate nach 52 Wochen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS-76	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Bewertung des Verzerrungspotenzials für die sekundären Hauptzielkriterien

Ansprechrate nach 76 Wochen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS-76	niedrig	ja	ja	nein ⁱ	nein	niedrig

i: die Bewertung bezieht sich auf die Inhalte des Modul 4. Abweichend vom Studienbericht ist dieser Endpunkt im Modul 4 nur für die mITT Population berichtet, nicht aber für die Zielpopulation (aktive SLE).

Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Einzelkomponenten der Ansprechrate nach 76 Wochen:

1.) SELENA SLEDAI Score nach Woche 76:

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS-52	niedrig	ja	ja	nein ⁱ	nein	niedrig

i: die Bewertung bezieht sich auf die Inhalte des Modul 4. Abweichend vom Studienbericht ist dieser Endpunkt im Modul 4 nur für die mITT Population berichtet, nicht aber für die Zielpopulation (aktive SLE).

2.) BILAG (keine neue 1A/2B):

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS-52	niedrig	ja	ja	nein ⁱ	nein	niedrig

i: die Bewertung bezieht sich auf die Inhalte des Modul 4. Abweichend vom Studienbericht ist dieser Endpunkt im Modul 4 nur für die mITT Population berichtet, nicht aber für die Zielpopulation (aktive SLE).

3.) PGA (keine Zunahme > 0,3):

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS-52	niedrig	ja	ja	nein ⁱ	nein	niedrig

i: die Bewertung bezieht sich auf die Inhalte des Modul 4. Abweichend vom Studienbericht ist dieser Endpunkt im Modul 4 nur für die mITT Population berichtet, nicht aber für die Zielpopulation (aktive SLE).

SELENA SLEDAI ≥ 4 Punkt Reduktion zum Ausgangswert nach 52 Wochen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS-76	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

PGA prozentuale Veränderung und Veränderung zum Ausgangswert nach 24 Wochen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS-76	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Prednison Reduktion um $\geq 25\%$ zum Ausgangswert bis ≤ 7.5 mg/Tag Während Woche 40 bis 52

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS 76	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Prednison Reduktion um $\geq 25\%$ zum Ausgangswert bis ≤ 7.5 mg/Tag Während Woche 64 bis 76

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS 76	niedrig	ja	ja	nein ⁱ	nein	niedrig

i: die Bewertung bezieht sich auf die Inhalte des Modul 4. Abweichend vom Studienbericht ist dieser Endpunkt im Modul 4 nur für die mITT Population berichtet, nicht aber für die Zielpopulation (aktive SLE).

SF-36 PCS Score Veränderung zum Ausgangswert nach 24 Wochen (LOCF)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS 76	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

FACIT-Fatigue Scale

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS 76	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

SLICC/ACR Damage index

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS 76	niedrig	ja	ja	nein ⁱ	nein	niedrig

i: die Bewertung bezieht sich auf die Inhalte des Modul 4. Abweichend vom Studienbericht ist dieser Endpunkt nicht im Modul 4 berichtet.



Indikation Systemic lupus erythematosus

**Datenextraktion und Bewertung der
Studie LBSL02**

Nr.	Feld	Allgemeine Angaben
1	Quelle	<p><u>Study Number:</u> LBSL02</p> <p><u>Studientitel:</u> A Phase 2, Multi-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of LymphoStat-B® Antibody (Monoclonal Anti-BLyS Antibody) in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)</p>
2	Studien- typ	<p>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen):</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen aus früherer Zeit und / oder anderem Ort (z.B. historische Kontrollen)</p> <p><input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studie</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne (unabhängige) Vergleichsgruppe (inkl. „Vorher-Nachher-Studien“)</p> <p><input type="checkbox"/> Fallserie</p> <p><input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report)</p> <p><input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen (ggf. Beschreibung mittels Originaltext):</p> <p>Details zum Studiendesign:</p> <p>Eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, Placebo kontrollierte <u>Phase 2 Dosisfindungsstudie</u> über einen Zeitraum von 52 Wochen (plus 24 Wochen offene Verlängerung). Ziel war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Belimumab bei Patienten mit aktivem systemic lupus erythematosus (SLE) zu evaluieren.</p> <p>Die Patienten wurden, zusätzlich zu einer stabilen Standardtherapie (definiert durch Therapie während Screening-Periode¹), entweder zu belimumab 1 mg/kg, belimumab 4.0 mg/kg, Belimumab 10.0 mg/kg oder Plazebo IV randomisiert.</p> <p>¹ <u>Standard Therapie:</u> Bestand aus einer Mono- oder Kombinationstherapie aus folgenden Substanzen: Prednison, Malariamedikamente, NSAIDs, Methotrexat, Azathioprin, Leflunomid, oder Mycophenolat.</p>
3	Einordnung in die Evidenz-kategorie gemäß Verfahrens-ordnung	<p>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen nach Verfahrensordnung (bitte ankreuzen):</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien</p> <p><input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien</p> <p><input type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien</p> <p><input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien</p> <p><input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.</p>
4	Kontext der Studie / Interessenkon-	<p>Sponsor: Human Genome Sciences, Inc.14200 Shady Grove Road Rockville, Maryland 20850 U.S.A.</p>

	flikte	
5	Indikation	Systemic lupus erythematosus
6	Zielsetzung	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit von Belimumab bei Patienten mit SLE. • Evaluation der Wirksamkeit von Belimumab bei Patienten mit SLE.
Methodik		
7	Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Diagnosis & Inclusion Criteria:</p> <p>Subjects enrolled in the study must meet the following inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Have a clinical diagnosis of SLE according to the American College of Rheumatology (ACR) criteria 2. Have “active” SLE disease defined as SELENA SLEDAI disease activity score ≥ 4 at screening. 3. Are on a stable SLE treatment regimen consisting of any of the following (alone or in combination): prednisone, anti-malarials, NSAIDs, methotrexate, azathioprine, leflunomide, or mycophenolate mofetil, for a period of 60 days prior to Day 0. For subjects on SLE combination therapy, the stable prednisone dose must be from 0 to 40 mg/day. For subjects whose only SLE treatment regimen is prednisone, the stable dose must be from 5 to 40 mg/day. 4. Have a history of measurable autoantibodies including any of the following: ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-RNP, aCL, anti-SS-A (anti-Ro), or anti-SS-B (anti-La). 5. Are ≥ 18 years of age. 6. Over the course of the study and for 60 days after the last dose of study agent, all women with intact uteri who are not postmenopausal must agree to practice a medically approved method of contraception. 7. Over the course of the study and for 60 days after the last dose of study agent, men must agree to practice a medically approved method of contraception. 8. Have the ability to understand the requirements of the study, provide written informed consent, and comply with the study protocol procedures (including required site visits, and consent for the use and disclosure of research-related health information). <p>Exclusion Criteria:</p> <p>Subjects will be excluded from participating in the study if they meet any of the following exclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Have received a non-FDA approved investigational agent within 60 days of initiating study agent). 2. Have received cyclosporin (cyclosporin eye drops are allowed), IVIG, anti-tumor necrosis factor therapy [adalimumab, etanercept, infliximab, plasmapheresis within 90 days prior to Day 0 or rituximab within 180 days prior to Day 0. 3. Have had a corticosteroid injection into any joint within 60 days of Day 0. 4. Have active lupus nephritis requiring hemodialysis, cyclophosphamide, or high-dose prednisone (> 100 mg/day) within 90 days prior to Day 0. 5. Have active CNS lupus [including seizures, psychosis, organic brain syndrome, cerebrovascular accident (CVA), motor neuropathy, or vasculitis] requiring therapeutic intervention within 60 days prior to Day 0. 6. Have a history of renal transplant. 7. Have clinical evidence of significant unstable or uncontrolled acute or chronic diseases not due to SLE (ie, cardiovascular, pulmonary, untreated hypertension, anemia, gastrointestinal, hepatic, renal, neurological or infec-

		<p>tious diseases), which could confound the results of the study or put the subject at undue risk in the opinion of the principal investigator.</p> <p>8. Have a history of malignant neoplasm within the last 5 years, except for cancers of the skin (basal or squamous cell) that have been completely surgically excised or adequately treated cancer of the uterine cervix.</p> <p>9. Have a history of chronic infection that has been active within 6 months prior to Day 0 (such as tuberculosis, pneumocystis, cytomegalovirus and atypical mycobacteria) or herpes zoster within 90 days prior to Day 0.</p> <p>10. Have a history of any infection requiring hospitalization or use any of the following parenteral (IV or IM) medications: antibiotics, antiviral, anti-fungal, or anti-parasitic agents within 60 days prior to Day 0.</p> <p>11. Have a history of hypogammaglobulinemia or IgA deficiency (IgA level < 10 mg/dL).</p> <p>12. Are a pregnant female or nursing mother. All women with intact uteri, regardless of age, must have a negative blood pregnancy test at screening. Women with total hysterectomies or postmenopausal women with documented FSH level > 35 mIU/mL are exempt from pregnancy testing.</p> <p>13. Have a current drug or alcohol addiction.</p> <p>14. Have a history of, or positive test at screening for HIV, hepatitis B surface antigen, or hepatitis C antibody.</p> <p>15. Have a laboratory abnormality \geq Grade 2 based on protocol toxicity scale (Subjects with stable Grade 2 lab abnormalities, will be reviewed on a case-by-case basis for enrollment eligibility. Subjects with stable \leq Grade 3 partial thromboplastin time (PTT) or proteinuria due to SLE disease or subjects with \leq Grade 3 prothrombin time (PT) secondary to coumadin therapy for treatment of SLE-related risk of thromboembolic events will be reviewed on a case-by-case basis for enrollment eligibility).</p> <p>16. Have a history of any other medical disease (eg, cardiopulmonary disease), laboratory abnormality, or condition that would make the subject (in the opinion of the principal investigator) unsuitable for the study.</p> <p>17. Have participated in the LymphoStat-B Phase 1 study (Protocol LBSL01) and experienced an infusion reaction, or had a Grade 3 or Grade 4 adverse event that was deemed to be related to LymphoStat-B.</p> <p>18. Have a history of an anaphylactic reaction to IV contrast agents, other foreign proteins or other monoclonal antibodies.</p>
8	Prüfintervention	Belimumab (LymphoStat-B® Antibody (Monoclonal Anti-BLyS Antibody))
9	Vergleichsintervention(en)	Placebo
10	Prüfzentren	90 Studienzentren (42 in Asien/Pazifik, 38 in Lateinamerika, 11 in der EU)
11	Randomisierung	<p>Die Randomisierungssequenz wurde, nachdem alle Screening Prozeduren durchlaufen und die Patienten für die Studie in Frage kamen, mit Hilfe eines zentralisierten interaktiven 'Voice Response' Systems (IVRS) durchgeführt.</p> <p>Für eine gleichmäßige Verteilung der Ausgangskrankheitsaktivität unter den 4 Behandlungsgruppen, wurden die Patienten stratifiziert hinsichtlich des SELENA SLEDAI Score (4 bis 7 oder \geq 8) beim Screening.</p> <p><i>ergänzender Hinweis:</i> Dasselbe IVRS System ordnete die Patienten zu der Verlängerungsperiode zu, sodass sowohl die 52-Wochen Behandlungsperiode als auch die Verlän-</p>

		gerung doppel-blind durchgeführt werden konnten. Wenn das Ansprechen eines Patienten positiv war, bekam dieser die höchst verträgliche Dosierung oder blieb bei der vorherigen Dosierung (basierend auf Urteil durch den Forscher).
12	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Das IVRS System ordnete die Patienten zu ihren Behandlungsgruppen in 8 gleichen Blöcken zu (2:2:2:2 Ratio).
13	Verblindung der Behandlung	<p>Erfolgte eine Verblindung der Behandlung (bitte ankreuzen)?</p> <p><input type="checkbox"/> Nein, offene Behandlung</p> <p><input type="checkbox"/> Patienten verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Behandler verblindet</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Patienten und Behandler verblindet</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Auswerter verblindet</p> <p><input type="checkbox"/> Verblindung unklar</p> <p><u>ergänzende Details zur Verblindung:</u> Während dem Studienverlauf, waren der Pharmazeut oder der Beauftragte nicht verblindet. Der nicht verblindete Pharmazeut oder Beauftragte war jedoch unabhängig von allen anderen Studienaktivitäten.</p> <p>Eine Doppel-Verblindung wurde bis Woche 52 eingehalten; die Verlängerung der Studie (weitere 24 Wochen) war offen.</p>
14	Beobachtungsdauer	52 Wochen Behandlungsperiode Option an einer Teilnahme an einer Verlängerung der Behandlung um weitere 24 Wochen.
15	Erhebung der primären Zielkriterien	<p>primäre Zielkriterien</p> <p>Die Studie enthielt 2 Co-primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SELENA SLEDAI Score nach 24 Wochen • Zeit bis zu dem ersten leichten/moderaten oder schweren Schübe (definiert anhand des SLE Flare Index) über 52 Wochen <p>Methode der Erhebung</p> <p>SELENA-SLEDAI Flare Index (SFI)</p>
16	Erhebung der sekundären Zielkriterien	<p>sekundäre Hauptzielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 52 SELENA SLEDAI Score • Woche 52 AUC von SELENA SLEDAI. • Woche 52 BILAG Score und, • Woche 52 AUC von BILAG. • Zeit bis zum ersten SLE Schub über 52 Wochen. • Anteil der Patienten mit einer durchschnittlichen Prednison Dosierung von ≤ 7.5 mg/Tag und/oder einer Reduktion um mind. 50% vom Ausgangswert während Woche 40 bis 52 (bei Patienten bei denen der Prednison-Ausgangswert bei über 75 mg/Tag lag).
17	Anzahl der einzuschließenden Patienten	<p>Fallzahl- / Powerberechnung durchgeführt?</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ja</p> <p><input type="checkbox"/> nein</p> <p><input type="checkbox"/> keine Angabe</p>

	<p>pro Gruppe</p>	<p>falls ja:</p> <ul style="list-style-type: none"> X Zielkriterium angegeben X erwartete Verbesserung in Interventionsgruppe angegeben X erwarteter Loss-to-follow-up X Angabe von Typ-1-Fehler (α), meist 5% bzw. 0,05 [Signifikanzlevel] (<i>siehe Kommentar</i>) X Angabe von Typ-2-Fehler (β), meist 10% oder 20% [$1-\beta$=Power] X Angabe der Standardabweichung bei kontinuierlichem Zielkriterium <input type="checkbox"/> einseitiger statistischer Test X zweiseitiger statistischer Test <p><u>ergänzender Hinweis:</u></p> <p><i>Von den randomisierten Patienten, sollten mind. 95 Patienten einen SELENA SLEDAI Score von 8 Punkten oder höher (Ziel-Score) haben. Deswegen wurde die Einbeziehung von Patienten mit einem SELENA SLEDAI Score zwischen 4 und 7 Punkten nach 309 Patienten die diesen Ziel-Score hatten, gestoppt.</i></p> <p><i>Der Stichprobenumfang basierte auf den beiden primären Endpunkten. Es wurde eine Drop-out Rate von 10% über 24 Wochen oder 20% über 52 Wochen angenommen. Die Studie war so ausgerichtet, dass eine mind. 80%-ige Power bei einem Signifikanzlevel von 2.5% ausgegangen wurde.</i></p> <p>412 insgesamt; 95 Patienten pro Behandlungsgruppe</p>
18	<p>Statistische Auswertung</p>	<p>Angaben zur statistischen Auswertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> X ITT-Analyse (<i>siehe Kommentar</i>) <input type="checkbox"/> per-Protokoll-Analyse X direkter Vergleich der Behandlungsgruppen X Umgang mit fehlenden Daten (missings) beschrieben X präspezifizierte Subgruppenanalysen <input type="checkbox"/> Interaktionstests X vorgesehene statistische Auswertung hinreichend beschrieben <p><u>ergänzender Hinweis:</u></p> <p><i>Alle Analysen wurden auf Basis einer modifizierten ITT Population (MITT) durchgeführt. Diese war definiert durch: „Teilmenge aller randomisierten Studienteilnehmer welche mind. 1 Dosierung von der Studienmedikation bekommen haben.“</i></p>
Ergebnisse		
19	<p>Patientencharakteristika und -fluss</p>	<p>Patientencharakteristika und Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> X Charakteristika der Behandlungsgruppen dargestellt X relevante Unterschiede zwischen den Gruppen beschrieben <p>Patientenfluss und Studienausscheider („drop outs“):</p> <ul style="list-style-type: none"> X Studienausscheider (nach Randomisierung) dokumentiert bzw. plausibel beschrieben X Umgang mit Studienausscheidern in der Analyse begründet <input type="checkbox"/> bei fehlender ITT-Analyse: Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Studienausscheidern und den gemäß

		Studienprotokoll behandelten Patienten
20	Ergebnisse	<p>Darstellung der Ergebnisse (primäre Zielkriterien) mit Angabe von Konfidenzintervallen:</p> <p><u>SELENA SLEDAI Score nach 24 Wochen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1.0 mg/kg: 17.2% vs 23.3%; p= 0.3677 (95%KI: -19.4, 7.2) • Placebo vs 4.0 mg/kg: 17.2% vs 11.3%; p=0.4244 (95%KI: -8.7, 20.6) • Placebo vs 10.0 mg/kg: 17.2% vs 23.7%; p= 0.3296 (95%KI: (-19.6, 6.6) • Placebo vs alle aktiven (post hoc): 17.2% vs 19.5%; p= 0.6863 (95%KI: -13.2, 8.7) <p><u>Zeit bis zu dem ersten leichten/moderaten oder schweren Schübe (definiert anhand des SLE Flare Index) über 52 Wochen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1.0 mg/kg: 88,5% nach 83 Tagen (Median) vs. 88.6% nach 68 Tagen; p= 0.6423 • Placebo vs 4.0 mg/kg: 88,5% nach 83 Tagen vs 84.68 %nach 61 Tagen; p= 0.8536 • Placebo vs 10.0 mg/kg: 88,5% nach 83 Tagen vs 86.49% nach 70 Tagen; p= 0.9705 • Placebo vs alle aktiven (post hoc): 88,5% nach 83 Tagen vs 86.61% nach 67 Tagen; p= 0.7882 <p>Darstellung der Ergebnisse (sekundäre <u>Hauptzielkriterien</u>) mit Angabe von Konfidenzintervallen:</p> <p><u>Woche 52 SELENA SLEDAI Score</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1.0 mg/kg: 20.6% vs; 29.7% p= 0.1763 (95%KI: -22.4, 4.1) • Placebo vs 4.0 mg/kg: 20.6% vs 23.9% p=0.7112 (95%KI: -20.9, 14.3) • Placebo vs 10.0 mg/kg: 20.6% vs 27.9%; p= 0.3320 (95%KI: -22.2, 7.5) • Placebo vs alle aktiven (post hoc): 20.6% vs 27.2; p= 0.3098 (95%KI: -19.4, 6.2) <p><u>Woche 52 AUC von SELENA SLEDAI</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1.0 mg/kg: 317.3 vs 288.7; p= 0.1287 (95%KI: -65.6, 8.4) • Placebo vs 4.0 mg/kg: 317.3 vs 320.3; p= 0.8807 (95%KI: -36.2, 42.1) • Placebo vs 10.0 mg/kg: 317.3 vs 286.9; p= 0.1131 (95%KI: -68.1, 7.3) • Placebo vs alle aktiven (post hoc): 317.3 vs 298.5; p= 0.2252 (95%KI: -49.1, 11.6) <p><u>Woche 52 BILAG Score</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1.0 mg/kg: 19.1% vs 20.8%; p= 0.7823 (95%KI: -13.8, 10.4) • Placebo vs 4.0 mg/kg: 19.1% vs 26.5%; p= 0.1774 (95%KI: -18.2, 3.4) • Placebo vs 10.0 mg/kg: 19.1% vs 22.0%; p= 0.6406 (95%KI: -14.8, 9.1) • Placebo vs alle aktiven (post hoc): 19.1% vs 23.1%, p= 0.4017 (95%KI: -13.2, 5.3) <p><u>Woche 52 AUC von BILAG.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1.0 mg/kg: 315.4 vs 310.6; p= 0.7822 (95%KI: -38.6, 29.1)

		<ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 4.0 mg/kg: 315.4 vs 300.4; p= 0.3332 (95%KI: -45.3, 15.4) • Placebo vs 10.0 mg/kg: 315.4 vs 302.7; p= 0.4660 (95%KI: -46.9, 21.5) • Placebo vs alle aktiven (post hoc): 315.4 vs 304.6; p= 0.4192 (95%KI: -36.8, 15.4) <p><u>Zeit bis zum ersten SLE Flare über 52 Wochen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1.0 mg/kg: 90.2% nach 78 Tagen (Median) vs. 90.35% nach 63 Tagen; p= 0.5615 • Placebo vs 4.0 mg/kg: 90.2% nach 78 Tagen vs 90.09 %nach 84 Tagen; p= 0.7593 • Placebo vs 10.0 mg/kg: 90.2% nach 78Tagen vs 92.79% nach 62 Tagen; p= 0.2273 • Placebo vs alle aktiven (post hoc): 90.2% nach 78 Tagen vs 91.07% nach 63 Tagen; p= 0.5294 <p><u>Anteil der Patienten mit einer durchschnittlichen Prednison Dosierung von \leq 7.5 mg/Tag und/oder einer Reduktion um mind. 50% vom Ausgangswert während Woche 40 bis 52 (bei Patienten bei denen der Prednison-Ausgangswert bei über 75 mg/Tag lag)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1.0 mg/kg: 27.08% vs 20.00%; p= 0.4355 (-7.08%; 95%KI: -24.74%,10.57%) • Placebo vs 4.0 mg/kg: 27.08% vs 31.43%; p= 0.6669 (4.35%; 95%KI: -15.52%, 24.21%) • Placebo vs 10.0 mg/kg: 27.08% vs 44.74%; p= 0.0882 (17.65%; 95%KI: -2.54%, 37.85%) • Placebo vs alle aktiven (post hoc): 27.08% vs 31.86%; p= 0.5443 (4.78%; 95%KI: -10.45%, 20.00%)
21	Unerwünschte Therapiewirkungen	<p>Nebenwirkungen nach Woche 52:</p> <p><u>Patienten mit mind. 1 UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1mg/kg: 110 (97.3%) vs 111 (97.4%) • Placebo vs 4mg/kg: 110 (97.3%) vs 107 (96.4%) • Placebo vs 10mg/kg:110 (97.3%) vs 108 (97.3%) • Placebo vs alle aktiven (post hoc): 110 (97.3%) vs 326 (97.0%); p= 1.0000 <p><u>Patienten mit mind. 1 assoziiertes UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1mg/kg: 52 (46.0%) vs 63 (55.3%) • Placebo vs 4mg/kg: 52 (46.0%) vs 53 (47.7%) • Placebo vs 10mg/kg: 52 (46.0%) vs 63 (56.8%) • Placebo vs alle aktiven (post hoc): 52 (46.0%) vs 179 (53.3%);p= 0.1818 <p><u>Patienten mit mind. 1 ernste UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1mg/kg: 22 (19.5%) vs 21 (18.4%) • Placebo vs 4mg/kg: 22 (19.5%) vs 15 (13.5%) • Placebo vs 10mg/kg: 22 (19.5%) vs 18 (16.2%) • Placebo vs alle aktiven (post hoc): 22 (19.5%) vs 54 (16.1%);p= 0.4105 <p><u>Patienten mit mind. 1 schwere UE:</u></p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1mg/kg: 21 (18.6%) vs 20 (17.5%) • Placebo vs 4mg/kg: 21 (18.6%) vs 26 (23.4%) • Placebo vs 10mg/kg: 21 (18.6%) vs 17 (15.3%) • Placebo vs alle aktiven (post hoc): 21 (18.6%) vs 63 (18.8%);p= 0.9688 <p><u>Patienten mit mind. 1 schwere und/oder ernste UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1mg/kg: 31 (27.4%) vs 29 (25.4%) • Placebo vs 4mg/kg: 31 (27.4%) vs 32 (28.8%) • Placebo vs 10mg/kg: 31 (27.4%) vs 25 (22.5%) • Placebo vs alle aktiven (post hoc): 31 (27.4%) vs 86 (25.6%); p= 0.7012 <p><u>Patienten mit mind. 1 Infektion UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1mg/kg: 82 (72.6%) vs 85 (74.6%) • Placebo vs 4mg/kg: 82 (72.6%) vs 88 (79.3%) • Placebo vs 10mg/kg: 82 (72.6%) vs 81 (73.0%) • Placebo vs alle aktiven (post hoc): 82 (72.6%) vs 254 (75.6%); p= 0.5236 <p><u>Patienten mit mind. 1 assoziierte Infektion UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1mg/kg: 15 (13.3%) vs 20 (17.5%) • Placebo vs 4mg/kg: 15 (13.3%) vs 23 (20.7%) • Placebo vs 10mg/kg: 15 (13.3%) vs 21 (18.9%) • Placebo vs alle aktiven (post hoc): 15 (13.3%) vs 64 (19.1%); p= 0.1530 <p><u>Patienten mit mind. 1 ernste Infektion UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1mg/kg: 4 (3.5%) vs 7 (6.1%) • Placebo vs 4mg/kg: 4 (3.5%) vs 7 (6.3%) • Placebo vs 10mg/kg: 4 (3.5%) vs 3 (2.7%) • Placebo vs alle aktiven (post hoc): 4 (3.5%) vs 17 (5.1%); p= 0.4957 <p><u>Patienten mit mind. 1 schwere Infektion UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1mg/kg: 3 (2.7%) vs 8 (7.0%) • Placebo vs 4mg/kg: 3 (2.7%) vs 6 (5.4%) • Placebo vs 10mg/kg: 3 (2.7%) vs 4 (3.6%) • Placebo vs alle aktiven (post hoc): 3 (2.7%) vs 18 (5.4%); p= 0.2125 <p><u>Patienten mit mind. 1 ernste und/oder schwere Infektion UE:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo vs 1mg/kg: 5 (4.4%) vs 9 (7.9%) • Placebo vs 4mg/kg: 5 (4.4%) vs 9 (8.1%) • Placebo vs 10mg/kg: 5 (4.4%) vs 5 (4.5%) • Placebo vs alle aktiven (post hoc): 5 (4.4%) vs 23 (6.8%); p= 0.3405
22	Fazit der Autoren	-
23	Abschließende	1. Interne Validität (<i>risk of bias</i>): (bitte ankreuzen, wenn zutreffend)

Bewer- tung	<p>ja / unklar / nein</p> <p><input checked="" type="checkbox"/><input type="checkbox"/> adäquate Randomisierungssequenz (<i>adequate sequence generation</i>)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/><input type="checkbox"/> verdeckte Zuordnung (<i>allocation concealment</i>)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/><input type="checkbox"/> Verblindung (Behandler und Patienten)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/><input type="checkbox"/> Verblindung (Auswerter)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/><input type="checkbox"/> unvollständige Outcome-Daten begründet (<i>incomplete outcome data addressed</i>)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/><input type="checkbox"/> selektives Berichten von Ergebnissen vermieden (<i>free of selective reporting</i>)</p> <p><input type="checkbox"/><input checked="" type="checkbox"/> Hinweis auf anderen Bias nicht vorhanden (<i>free of other bias</i>)</p> <p>sonstige methodische Probleme: (bitte erläutern)</p> <p>2. Externe Validität / Übertragbarkeit:</p>
------------------------	--

Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung				Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung		
BLISS-52	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig	

Bewertung des Verzerrungspotenzials für *SELENA SLEDAI Score nach 24 Wochen*

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS-52	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Zeit bis zu dem ersten leichten/moderaten oder schweren Flare (definiert anhand des SLE Flare Index) über 52 Wochen*

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS-52	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Woche 52 AUC von SELENA SLEDAI*

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS-52	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Woche 52 BILAG Score*

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS 52	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Woche 52 AUC von BILAG*

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS 52	niedrig	ja	ja	nein	ja ⁱ	niedrig

Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Woche Zeit bis zum ersten SLE Schub über 52 Wochen*

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS 52	niedrig	ja	ja	nein	ja ⁱ	niedrig

Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Anteil der Patienten mit einer durchschnittlichen Prednison Dosierung von ≤ 7.5 mg/Tag und/oder einer Reduktion um mind. 50% vom Ausgangswert während Woche 40 bis 52 (bei Patienten bei denen der Prednison-Ausgangswert bei über 75 mg/Tag lag)*

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BLISS 52	niedrig	ja	ja	nein	ja ⁱ	niedrig



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Belimumab bei Systemischem Lupus Erythemato- des

**Beschreibung und methodische Bewertung
der Endpunkte und Erhebungsinstrumente**

Dossier zu Belimumab bei Systemischem Lupus Erythematodes:

Beschreibung und methodische Bewertung der Endpunkte und Erhebungsinstrumente zu den Studien BLISS-52 und BLISS-76

1. Hauptsächliche Endpunkte lt. Studienprotokollen (identische Definition in beiden Studien):

Primary efficacy endpoint¹: response rate at Week 52.

Major Secondary Efficacy Endpoints

1. Percent of subjects with ≥ 4 point reduction from baseline in SELENA SLEDAI score at Week 52.
2. Mean change in PGA at Week 24.
3. Mean change in SF-36 Health Survey physical component summary (PCS) score at Week 24.
4. Percent of subjects whose average prednisone dose has been reduced by $\geq 25\%$ from baseline to ≤ 7.5 mg/day during Week 40 through Week 52.

2. Auswertungskollektive:

- mITT (lt pU: gesamte Studienpopulation)
- „aktiver SLE“ (lt pU: entsprechend Zulassung)
- „**aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation**“ gemäß zwVT des G-BA (lt pU: beinhaltet in D auch nicht zugelassene Med, s. Abschnitt 3.1)

Im Folgenden werden zur Betrachtung der Endpunkte und deren Analysen das Auswertungskollektiv „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ herangezogen. Nur falls hierzu keine Daten vorliegen oder für Sensitivitätsanalysen bzw. zur Abschätzung des Bias-Risikos werden ggf. die anderen beiden Auswertungskollektive herangezogen.

¹ Lt Dossier:

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:**

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

Operationalisierung (S. 91): „Der SRI ist evidenzbasiert, beruht auf den Daten der Phase II Studie (LBSL02; (*Furie et al. 2009*) und wurde in Zusammenarbeit mit FDA und EMA entwickelt. 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).
Fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet.“

3. Statistische Analysen:

Für die primären und sekundären Endpunkte lt. Studienprotokollen (identische Definition in beiden Studien)

The primary efficacy endpoint is response rate at Week 52.

Any subject who withdraws from the study prior to the Day 364 (Week 52) visit, misses the Day 364 (Week 52) visit (± 28 day window allowed), and/or receives a prohibited medication or dose (see Section 5.5) prior to the Day 364 (Week 52) visit will be considered a treatment failure for the Week 52 primary efficacy analysis.

Die Efficacy Analyses erfolgten alle anhand eines adjustierten logistischen Regressionsmodells²:

“[outcomes]... will be compared between each of the belimumab treatment groups and placebo using a logistic regression model. The independent variables in the model will include treatment groups (ie, 10 mg/kg vs placebo and then 1 mg/kg vs placebo), baseline SELENA SLEDAI score (6-9 vs ≥ 10), baseline proteinuria level (< 2 g/24 hour vs ≥ 2 g/24 hour equivalent) and race (African descent or indigenous-American descent vs other).”

(Kommentar FBMed: ein mögliches und methodisch adäquates Verfahren, allerdings fraglich, ob notwendig, da schon für diese Faktoren bei der Randomisierung stratifiziert wurde. Zum Vergleich der beiden Analysestrategien siehe unten bei Sensitivitätsanalysen)

Meta-analysen: Heterogenität I²

Im Dossier werden, neben den Ergebnissen der 2 Einzelstudien, für die Endpunkte jeweils Meta-analysen aus beiden Studien dargestellt. Die Heterogenität zwischen den Studien ist meist gering (z.B. primärer Endpunkt $I^2 = 0\%$), außer für die gepoolten Analysen zu den Endpunkten „Zeit bis zum ersten Schub“ $I^2 = 71.3\%$, „PGA im Zeitverlauf“ $I^2 = 50.6\%$ und „EQ-5D Subskala“ $I^2 = 69,5\%$.

4. Subgruppenanalysen/Effektmodifikation (Dossier s. S. 65f):

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

In den Studienprotokollen waren folgende Subgruppenanalysen vorgesehen:

- Baseline SELENA SLEDAI score (6-9 vs ≥ 10).
- Race (African descent or indigenous-American descent vs other).
- Baseline anti-dsDNA (≥ 30 IU/mL vs < 30 IU/mL).
- Baseline prednisone dose level (≤ 7.5 mg/day vs > 7.5 mg/day).
- Baseline proteinuria level (< 2 g/24 hour vs ≥ 2 g/24 hour equivalent).
- Baseline C3 levels (normal/high vs low).
- Baseline C4 levels (normal/high vs low).

² (zur Info: für Adjustierungsfaktoren wurde stratifiziert randomisiert: “To balance the distribution of disease activity scores among the 3 treatment groups, the randomization of all eligible subjects will be stratified by their screening SELENA SLEDAI score (6-9 vs ≥ 10), screening proteinuria level (< 2 g/24 hour vs ≥ 2 g/24 hour equivalent) and race (African descent or indigenous-American descent vs other).”

If necessary, additional subgroup analyses will be performed based on subject's age, gender, use of baseline medications (including corticosteroids and other immunosuppressives/immunomodulatory agents), baseline SLE disease characteristics and biomarkers.

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

5. **Sensitivitätsanalysen: (Dossier s. S. 63f)**

- Sensitivitätsanalyse bezüglich der Regel „Unerlaubte Begleitmedikation³ im Studienverlauf = Non-Response“

Diese Sensitivitätsanalyse bezüglich des primären Wirksamkeitsendpunktes SRI soll prüfen, ob und inwieweit die Operationalisierung der in den Studienprotokolle festgelegten Regel „Unerlaubte Begleitmedikation im Studienverlauf = Non-Response“ Einfluss auf das Ergebnis gehabt hat. Dafür wurden alle Patienten, die im Studienverlauf laut Studienprotokoll als „SRI Nicht-Responder“ gesetzt wurden, weil sie irgendwann im Studienverlauf unzulässige veränderte oder neue Begleitmedikation erhielten, als SRI-Responder gewertet, sofern sie die anderen Kriterien erfüllten.

Sie zeigt, dass in beiden Studien die Effektschätzer für den primären Wirksamkeitsendpunkt SRI nur sehr geringfügig niedriger liegen als in der primären statistischen Analyse (BLISS-52: OR = 2,5 vs. OR = 2,56 und BLISS-76: OR = 2,0 vs. OR = 2,07).

Da jedoch im Dossier keine Sensitivitätsanalysen zu den Einzelkomponenten des primären Endpunkts und den sekundären Endpunkten vorgelegt wurden, wurden eigene Berechnungen (durch FBMed) durchgeführt (siehe unter **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.. Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

- Nicht-Berücksichtigung von anti-dsDNA / Komplement im SLENA-SLEDAI als Komponente des SRI (S. 93f)

Für die Population „aktiver SLE“ (entspricht lt. pU der Patientenpopulation, für die die Zulassung erteilt wurde) sollte anhand folgender Begründung Sensitivitätsanalyse für den primären Wirksamkeitsendpunkt SRI überprüft werden, ob in der Patientenpopulation „aktiver SLE“ das Ergebnis des SRI nennenswert durch die Selektion anti-dsDNA positiv und erniedrigtes Komplement beeinflusst worden sein könnte (mögliches Wirken des sogenannten „regression to the mean“-Phänomens). Die Population „aktiver SLE“ wird gebildet, in dem nur die Patienten des MITT-Kollektivs in diese Subgruppe einbezogen werden, die bei Baseline sowohl anti-dsDNA positiv waren als auch ein erniedrigtes Komplement aufwie-

³ Lt. Studienprotokoll:

Once the subject is randomized and receives the 1st dose of study agent on Day 0, the investigator may adjust concurrent medications (add, eliminate, change dose level/frequency) as clinically required; however, changes in certain medications (as outlined below) may result in the subject being defined as a treatment failure and will require withdrawal from the study.

sen. Der Hintergrund für diese Sensitivitätsanalyse ist der, dass eine Komponente des SRI, die „SELENA-SLEDAI Response“ (Kriterium: mindestens 4 Punkte Verbesserung gegenüber Baseline), in der Population „aktiver SLE“ überproportional durch Veränderungen im anti-dsDNA und im Komplement getriggert sein könnte. Die Sensitivitätsanalyse wird daher so durchgeführt, dass der SRI abweichend von den geplanten primären Wirksamkeitsanalysen und der im Dossier dargestellten Operationalisierung in diesem Kollektiv berechnet wird („modifizierter SRI“), ohne dass Verbesserungen sowohl im anti-dsDNA-Spiegel als auch im Komplement zu einer Verbesserung des SELENA-SLEDAI beitragen können (d.h. diese beiden Kriterien werden für die Sensitivitätsanalyse aus dem SELENA-SLEDAI gestrichen). Sie zeigt, dass in beiden Studien die Effektschätzer für den primären Wirksamkeitsendpunkt SRI geringfügig niedriger liegen als in der primären statistischen Analyse (BLISS-52: OR = 2,67 vs. OR = 2,79 und BLISS-76: OR = 2,35 vs. OR = 2,58). Diese Sensitivitätsanalyse wurde jedoch nicht für die Auswertungspopulation „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ vorgelegt.

- As a sensitivity analysis of the primary efficacy endpoint, a logistic regression model without adjustment for any covariates will be used to analyze the rates of treatment responses between each belimumab treated group and the placebo group at Week 52. To examine the robustness of the study results, a complete analysis and a per-protocol analysis will be performed on the primary efficacy endpoint. More details will be described in the statistical analysis plan.
Am Beispiel der BLISS-76 Studie zeigt sich (allerdings nur für die mITT Population angegeben), dass für den primären Endpunkt die Ergebnisse sich nicht unterscheiden und die adjustierte Analyse nur zu einem ganz geringfügig präziseren Ergebnis (geringfügig schmalleres Konfidenzintervall) führt: Unadjusted response: OR = 1.51 (1.07, 2.14) p=0.0189 vs. adjusted response: OR = 1.54 (1.08, 2.19), 0.0167.
- Ethnien und Geografische Regionen:
Diesbezügliche Subgruppenanalysen nicht im Dossier bzw. nicht für die Auswertungspopulation „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“, es fehlt ebenso eine deskriptive Darstellung der Stratifizierung (Ethnie) im Bezug auf Endpunkte, sodass auch hier zu dieser (Ziel-)Population keine Aussagen zu einem möglichen Einfluss gemacht werden können. In den Studienberichten sind Auswertungen nur zur Auswertungspopulation mITT vorhanden. Es lassen sich somit keine Aussagen zu den einzelnen Endpunkten, wie Prednisolonverbrauch, machen.
In den statistischen Analysen sind die Studienergebnisse in allen Auswertungspopulation u.a. für Ethnische Gruppen adjustiert, allerdings nur für die beiden Ausprägungen „African descent or indigenous-American descent vs other“, wobei in letzterer u.a. Kaukasier und Asiaten gemeinsam subsummiert sind.
Detailliertere Angaben zu demographischer Verteilung, getesteten Interaktionen und vorhandenen Angaben:
s. unter: **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.. Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden..**

Im **EPAR** Assessment report Benlysta Page 61f findet sich hierzu folgendes: Differences in the response rates varied according to race; however, the available data was considered insufficient to draw firm conclusions. CHMP therefore requested that the ad hoc expert group discuss the question whether the differ-

ences in magnitude of effect of Benlysta observed between races could be explained as a random finding or if racial factors could explain this difference in response. In their answer, the experts stated that differences in response across racial groups are known for other drugs used in SLE. According to the experts, however, this did not have a significant impact on the treatment decisions in clinical practice. Nevertheless, the experts confirmed that they would like to see further data with belimumab to elucidate this phenomenon. In conclusion, the issue of a possible difference in effect between ethnicities was not of concern to the experts as this is considered manageable in clinical practice.

6. Selektives Berichten:

- Endpunkt “Change in SLICC/ACR Damage Index at Week 52”: Im Studienprotokoll als sekundärer Endpunkt für Krankheitsaktivität aufgeführt, jedoch keine Erläuterungen und Ergebnisse zu diesem Endpunkt im Dossier (Siehe zu Endpunkt auch in Tabelle unten).
- Ergebnisse für den Zeitpunkt 76 Wochen in Studie BLISS-76:
Außer zum primären Endpunkt keine weiteren Ergebnisse in Auswertungspopulation „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“.
- Zeitlicher Verlauf nicht vollständig im Dossier abgebildet, nur zu Zeitpunkten in Woche 12, 24 und 52. In zusätzlichen Tabellen sind zwar für einige Endpunkte die Ergebnisse für alle Zeitpunkte angegeben, jedoch nicht für die hauptsächlichsten, sondern nur für einige weitere sekundäre Endpunkte, z.B.:
 - Response zu verschiedenen Cut-off Werten zu SELENASLEDAI (Modified SRI to SELENASLEDAI ≥ 5 pt. reduction) by Visit (ebenso für SS ≥ 6 pt; SS ≥ 7 pt);
 - SELENA SLEDAI Percent Change from Baseline by Visit (LOCF),
 - PGA Change from Baseline by Visit (LOCF), SRI Response Dropouts with Steroids / Prohibited Medication Failure Rules by Visit,
 - Prednisone Change from Baseline by Visit (Observed)
 - SRI Response without Allowable or Prohibited Medication Failure Rules by Visit

7. Zeitlicher Verlauf

- Ergebnisse zum Zeitpunkt bis 76 Wochen nicht mehr statistisch signifikant:
 - a) Kombiniertes Endpunkt (SRI): OR=1.7 (95% CI 0.88-3.31), P = 0.1161
 - b) Sensitivity analyse Treatment failure als SRI-Responder gewertet, sofern die anderen Kriterien erfüllt waren:

Kombiniertes Endpunkt (SRI): OR = 1.5 (95% CI (0.77-2.84), P = 0.2361
- Verlauf über mehrere Zeitpunkte: In der Studie BLISS-76 ist der Effekt für den kombinierten Endpunkt (SRI) zum Zeitpunkt 24 Wochen am stärksten mit einem OR= 2,29 (1,16-4,51) und fällt zu Woche 52 auf 2,07 (1,05-4,09) und Woche 76 auf OR = 1.7 (95% CI 0.88-3.31) ab. In Studie BLISS-52 ergibt sich ein relevanter

Anstieg des Effekt dagegen erst zu Studienende in Woche 52 mit OR= 2,56 (1,51-4,34) vs. OR = 1,68 (1,01-2,79) bei Woche 24.

- Analyse des zeitlichen Verlaufs in Studienprotokollen auch mittels AUC of the SELENA SLEDAI score over 52 weeks (Fläche unter der Kurve, d.h. als eine zusammenfassende Statistik über alle Zeitpunkte) vorgesehen, jedoch sind hierzu für die keine Angaben im Dossier AUC of the SELENA SLEDAI score over 52 weeks.

(Kommentar FBMed: Eine solche Analyse könnte beispielsweise bei fluktuierenden Verläufen als zusätzliche unterstützende Analyse nützlich sein, um die Ergebnisse zum Nutzen nicht nur anhand zweier einzelner Zeitpunkte (wie hier Baseline und 52 Wochen) zu beurteilen. Ähnliche Bedenken wurden auch von der EMA in den Beratungsgesprächen mit dem pU geäußert)

Am Beispiel der BLISS-76 Studie ergeben sich für den Mean AUC of SELENA SLEDAI score over 52 weeks (allerdings nur für die MITT Population angegeben), widersprüchliche Ergebnisse: Unterschied in der mittleren AUC des SELENA SLEDAI score über 52 weeks nicht statistisch signifikant zwischen Belimumab 10mg und Placebo ($p = 0.07$), über 76 weeks war die Fläche signifikant geringer zwischen den Gruppen ($p = 0.032$).

8. Beschreibung der Endpunkte und Erhebungsinstrumente zu den Studien BLISS-52 und BLISS-76

Endpunkt/Messinstrument	Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz anhand der vorgelegten Quellen bzw. Validierungsstudien	Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert/MID ¹ ?
<p>Ansprechrate anhand Kombinationsendpunkt SRI (SLE Responder Index) nach 52 Wochen (primärer Endpunkt)</p>	<p><u>Argumentation des pU:</u></p> <p>Diese Indices DAIs (Disease Activity Indices / Scores zur Erfassung der Krankheitsaktivität) haben gezeigt, dass sie in manchen Behandlung-Szenarien auf Basis einer Übereinstimmung der Experten-Meinung mit dem Score valide sind, unter trainierten Anwendern eine akzeptable Variabilität zwischen den bewertenden Personen haben, für den einzelnen Patienten eine Korrelation verschiedener Indices besteht und es auch eine Korrelation gibt zwischen erhöhten Scores und den klinischen Entscheidung zur Erhöhung der Therapie. Sie wurden außerdem in Kohorten-Studien untersucht und haben dort eine Sensitivität für Veränderungen der Krankheitsaktivität gezeigt und eignen sich zum Einsatz in klinischen Interventionsstudien (<i>Strand et al. 1999</i>).</p> <p>Dies berücksichtigend, besteht der SLE Responder Index (SRI), der in den Phase III Zulassungsstudien mit Belimumab eingesetzt wurde, aus drei sich in ihrer Aussagekraft ergänzenden Komponenten (<i>Furie et al. 2009</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Begründung der Patientenrelevanz: kein Surrogatendpunkt; unmittelbar patientenrelevant, da Kombinationsendpunkt aus 	<p>Strand et al, 1999</p> <p>Eine nicht-systematische Übersichtsarbeit, die 6 Disease Activity Instrumente (u.a. SLEDAI und BILAG) beschreibt. Keine eigentliche Validierungsstudie, sondern Angabe von einzelnen möglichen Validierungsstudien zu den Instrumenten. Diese Studien werden jedoch kaum beschrieben, sondern nur kurzer qualitativer Ergebnisbericht und dazu nur in einem Fall mit quantitativen Daten hinterlegt.</p> <p>Zu Responderanalysen wird ausgeführt, dass ein Responder Index nützlich sei und verschiedene Bereiche der Erkrankung abdecken sollte. Zudem wird auf zu beachtende Probleme bei der Entwicklung eines solchen hingewiesen.</p> <p>Furie et al. 2009</p> <p>Lediglich eine retrospektive explorative</p>	<p>Dichotomer Endpunkt (Ansprechen ja /nein) → Zu den Schwellenwerten der Einzelkomponenten s.u.</p> <p>Furie et al. 2009:</p> <p>In dieser Publikation wurden in Sensitivitätsanalysen zu möglichen MIDs der Komponente SELENA-SLEDAI des SRI statt mind. 4 Punkten (wie auch im Dossier) weitere Schwellenwerte von 5, 6 oder 7 Punkten untersucht. Bei ≥5 Punkten betrug die absolute SRI Differenz zwischen Belimumab und Placebo 13,4%, bei ≥4 Punkten als Responderkriterium lag die Differenz bei</p>

Endpunkt/Messinstrument	Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz anhand der vorgelegten Quellen bzw. Validierungsstudien	Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert/MID ¹ ?
	<p>drei etablierten, patientenrelevanten Messinstrumenten (Krankheitsaktivität + Organbeteiligung + Gesamteindruck des Arztes; siehe unten: Einzelkomponenten des SRI).</p> <p>– Validität: SRI validiert in RCT der Phase II (<i>Furie et al. 2009</i>).</p>	<p>Analyse von Daten eines Phase II Trials bei Patienten mit serologisch aktivem SLE. Die Einzelkomponenten des SRI (SELENA-SLEDAI, BILAG und PGA). Es wird nicht hinreichend beschrieben, warum diese drei Instrumente zum kombinierten SRI Score aggregiert wurden und welche Rationale der gewählten Operationalisierung der Verknüpfung der 3 Komponenten zugrunde lag.</p>	<p>16,9%.</p>
<p><i>Komponente des prim EPs: Anteil an Patienten mit ≥ 4 Punkten Reduktion vom Ausgangswert in SELENA SLEDAI Score</i></p> <p><i>(Messinstrument für gesamte Krankheitsaktivität)</i></p>	<p><u>Argumentation des pU:</u></p> <p>Der Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) Score ist ein validierter, gewichteter Index zur Einschätzung der Krankheitsaktivität (<i>Bombardier et al. 1992</i>), der sehr gut geeignet ist, Verbesserungen der Krankheitsaktivität zu erfassen. Eine Verbesserung in diesem Score erfordert, dass ein mit ihm erfasstes Kriterium (Zeichen oder Symptome des SLE bzw. abnorme Laborbefunde) komplett eliminiert wird.</p> <p>Das Instrument bildet keine graduellen Verbesserungen ab. Damit setzt eine Veränderung im SELENA-SLEDAI-Score (Safety of Estrogens</p>	<p>SELENA-SLEDAI-Score zur aktuellen Krankheitsaktivität (bis zu 10 Tage vor Erhebungszeitpunkt);</p> <p>Bestehend aus 24 Zeichen, Symptomen, Laborbefunden oder ärztlichen Untersuchungsbefunden (min. 0 -max. 105 Punkte):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 8 Kategorien zu ZNS- und vaskulären Symptomen: können als patienten-relevant angesehen werden (fraglich jedoch sind bei den vaskulären Zeichen – neben den sympto- 	<p><u>Argumentation des pU:</u></p> <p>Eine Zunahme der Krankheitsaktivität, z. B. durch einen SLE-Schub wurde als Zunahme um mindestens 3 Punkte im SLEDAI oder SELENA-SLEDAI Score definiert (<i>Petri et al. 1999; Petri et al. 2005; Abrahamowicz et al. 1998</i>) und als klinisch bedeutsame Reduktion der Krankheitsaktivität gilt ein Abfall von</p>

Endpunkt/Messinstrument	Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz anhand der vorgelegten Quellen bzw. Validierungsstudien	Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert/MID ¹ ?
	<p>in Lupus Erythematosus: National Assessment (SELENA) version of the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) score) einen – besonders auch im Vergleich zu gebräuchlichen Messinstrumenten bei anderen rheumatologischen Erkrankungen - hohen Maßstab für ein Therapieansprechen (<i>Furie et al. 2009</i>).</p> <p>Anhand des SLEDAI werden definitionsgemäß die folgenden Kategorien der Krankheitsaktivität unterschieden (Mosca, Bombardieri 2006):</p> <ul style="list-style-type: none"> • SLEDAI 0 = keine Aktivität • SLEDAI 1 - 5 = leichte Aktivität • SLEDAI 6 - 10 = mittlere Aktivität • SLEDAI 11 - 19 = hohe Aktivität • SLEDAI 20 oder mehr = sehr hohe Aktivität <p>Der SELENA-SLEDAI Score ist eine modifizierte Version des SLEDAI (<i>Buyon et al. 2005; Petri et al. 2005</i>), in der die Beschreibungen für einige Einzelpositionen leicht verändert wurden, Organsysteme und gewichtete Scores aber exakt wie beim SLEDAI sind. Eine retrospektive Untersuchung von Krankheitsaktivität und Schüben berichtete für die Patientenkohorten zweier rheumatologischer</p>	<p>matischen - die Vasculitis aufgrund Biopsie oder Angiogramm): Gewichtung mit je 8 Punkten</p> <p>2. 6 Kategorien zu Renalen und muskuloskelettalen Zeichen: Arthritis und Myositis können als patientenrelevant angesehen werden; als Surrogate zu werten sind die 4 der 6 Kategorien, die auf Laborbefunden beruhen (z.B. Protein- oder Hämaturie): Gewichtung mit je 4 Punkten</p> <p>3. 7 Kategorien zu Serösen, kutanen und immunologischen Zeichen: als Surrogate zu werten sind die 2 der 7 Kategorien, die auf Laborbefunden beruhen (Komplementfaktoren, anti-dsDNA-Antikörper): Gewichtung mit je 2 Punkte</p> <p>4. 3 Kategorien zu Konstitutionellen und hämatologischen Zeichen: neben Fieber, 2 der 3 Kategorien Surrogate, da Laborbefunde (Leuko- und Thrombozytopenie): Gewichtung mit je 1 Punkt</p>	<p>4 oder mehr Punkten (<i>Gladman et al. 2000</i>).</p> <p>Gladman et al. 2000: Bei 230 SLE Patienten (90% Frauen, 78% Kaukasier) wurde die Krankheitsaktivität mittels SLEDAI Instrument erhoben (mind. vier Mal/Patient zu unterschiedlichen Visits; Medianer SLEDAI Score = 4). Zu allen Zeitpunkten hat ein unabhängiger Kliniker global die Krankheitsaktivität bestimmt und nach folgendem Schema eingeschätzt: Clinician scoring of disease activity: 0 =no activity; 1 =mild activity with no therapeutic intervention; 2=activity, but improvement from a</p>

Endpunkt/Messinstrument	Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz anhand der vorgelegten Quellen bzw. Validierungsstudien	Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert/MID ¹ ?
	<p>Ambulanzen einen mittleren SLEDAI Wert von 4 (Bereich 0 – 27) (FitzGerald, Grossman 1999). Die beiden Phase III Zulassungsstudien mit Belimumab schlossen Patienten mit einem SELENA-SLEDAI Score von mindestens 6 und damit einer trotz Standardtherapie zumindest mittleren Krankheitsaktivität ein.</p>	<p>Bombardier et al. 1992</p> <p>Entwicklung des SLEDAI Instruments anhand eines systematischen Auswahlprozesses von klinischen Variablen, Entwicklung des Scores mittels Regressionsmodells anhand 93 Patientenprofilen für jeden der 14 Beurteiler. Validierung dieses Trainingsets anhand eines zweiten Test-sets und anschließender Kreuzvalidierung gegenüber einer globalen Krankheitsaktivitätseinschätzung der Kliniker. → Methodisch adäquates Entwicklungsverfahren mit akzeptablen Testeigenschaften</p> <p>Buyon et al. 2005 :</p> <p>Studie bei 351 menopausalen Frauen mit überwiegend inaktivem SLE zur Untersuchung des Einflusses von oralen Kontrazeptiva auf die Erkrankungsaktivität von SLE unter Verwendung des SELENA-SLEDAI Scores. → obwohl in der Studie die SELENA-SLEDAI Flare-Definition gegenüber der klinischen Be-</p>	<p>previous visit; 3 =persistent activity/refractory to treatment; 4=flare (Schub)</p> <p>Diese beiden Beurteilungen wurden deskriptiv gegenüber gestellt (pro globaler Ratingkategorie der Mediane Veränderung im SLEDAI): Global Rating 4 (Schub) = Change in SLEDAI Score +4 ,</p> <p>median und Global Rating 3 (persistent activity/refractory to treatment) = Change in SLEDAI Score: 0. Die Autoren ziehen daraus folgendes Fazit: „Based on our data we propose the following outcomes for patients with SLE: "flare," an increase in SLEDAI of > 3; significant improve-</p>

Endpunkt/Messinstrument	Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz anhand der vorgelegten Quellen bzw. Validierungsstudien	Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert/MID ¹ ?
		<p>schreibung auf den Studienbögen kreuzgetestet wurde (Intraclass Korrelationskoeffizient = 0,89) keine Validierungsstudie</p> <p>Petri et al. 2005 :</p> <p>Studie bei 183 Frauen mit überwiegend inaktivem SLE zur Untersuchung des Einflusses von oralen Kontrazeptiva auf die Erkrankungsaktivität von SLE unter Verwendung des SELENA-SLEDAI-Scores. → keine Validierungsstudie</p>	<p>ment is a reduction in SLEDAI of > 3.” → Keine methodisch hochwertige Validierungsstudie, die keine weiteren Korrelations- oder Reliabilitätsberechnungen durchgeführt hat und deren Bewertung als Schwellenwert basiert nur auf einem Schub als relevanter Schwelle basiert. Allerdings hohe Anzahl an Patienten und Bewertungen.</p>
<p><i>Komponente des prim EPs: BILAG (keine neuen 1A/2B)</i> <i>(Messinstrument für Organbeteiligung)</i></p>	<p><u>Argumentation des pU:</u></p> <p>Auch der BILAG-Score (British Isles Lupus Assessment Group) ist ein Messinstrument der SLE-Krankheitsaktivität (Hay et al. 1993; Stoll et al. 1996). Dieses Bewertungssystem wurde basierend auf dem Ansatz der Therapieintention des Arztes entwickelt und resultiert im Gegensatz zum SELENA-SLEDAI in separaten Bewertungen von acht Organsystemen (allgemeine Symptome, mukokutan, neurologisch,</p>	<p>Hay et al. 1993:</p> <p>Validierungsstudie des BILAG-Scores:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inter-Rater-Reliabilität Multizentrische Studie in ambulanten Kliniken, 82 Patienten 2. Kriterien- und Konstruktvalidität Prospektive multizentrische Studie in 4 auf Lupus spezialisierten Kliniken, 353 Patienten, davon 94% Frauen 	

Endpunkt/Messinstrument	Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz anhand der vorgelegten Quellen bzw. Validierungsstudien	Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert/MID ¹ ?
	<p>muskuloskelettal, kardiorespiratorisch, Vaskulitis und Thrombose, renal und hämatologisch). Erfasst wird der Zeitraum der letzten 4 Wochen im Vergleich mit den davorliegenden 4 Wochen. Innerhalb der einzelnen Organsysteme werden vorgegebene Zeichen und Symptome dahingehend erfasst, ob diese neu sind (4 Punkte), sich verschlechtert haben (3 Punkte), gleichgeblieben sind (2 Punkte), besser wurden (1 Punkt) oder gar nicht betroffen waren (Hay et al. 1993; Stoll et al. 1996)</p> <p>Im nächsten Schritt (oft über ein Computerprogramm auf Basis eines komplexen Algorithmus) wird jedes der acht Organsysteme basierend auf den Einzelscores mit A-E kategorisiert, was die Therapieintention des Arztes widerspiegelt (6Hay et al. 1993):</p> <ul style="list-style-type: none"> • BILAG A: Krankheitsaktivität erfordert eine Krankheits-modifizierende Therapie (>20 mg Prednison/-äquivalent/Tag oder Immunsuppressiva) • BILAG B: weniger Krankheitsaktivität als bei „A“; milde reversible Probleme, die nur eine symptomatische Therapie mit z. B. von Antimalaria-Mitteln, NSAR oder niedrigeren Steroid- 	<p>und nur inaktive oder milde Form des SLE. So wurden nur 8 Patienten mit Grad „A“ eingestuft.</p> <p>Zu 1.: es wurden gewichtete (nach Stärke der Ungleichheit bei der Einstufung in Level A und B versus C und D) und ungewichtete Kappa Koeffizienten berechnet und organ-system-spezifisch dargestellt. Sowohl die ungewichteten als auch die gewichteten Kappa-Koeffizienten liegen je nach Organ-System zwischen 0,72 und 0,96.</p> <p>Zu 2.: Gemessen am „Goldstandard“ Beginn oder Erhöhung der disease-modifying therapy (>20mg Prednisolon am Tag oder Immunsuppressiva) erreichte der BILAG A-Score eine Sensitivität (SE) von 87%, eine Spezifität (SP) von 99% und einen positiven Vorhersagewert (PPV) von 80%. Die Daten der Sensitivität und Spezifität waren teilweise zwischen den Zentren deutlich unterschiedlich und reichten von SE=64%-95% und Sp=96%-99%. Der PPV lag je nach Organ-System zwischen 30% und</p>	

Endpunkt/Messinstrument	Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz anhand der vorgelegten Quellen bzw. Validierungsstudien	Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert/MID ¹ ?
	<p>Dosen (< 20 mg/kg Prednisolon-Äquivalent/Tag) erfordern</p> <ul style="list-style-type: none"> • BILAG C: stabile milde Erkrankung • BILAG D: System zuvor involviert, aktuell inaktiv • BILAG E: Organsystem noch niemals beteiligt <p>Ein neuer BILAG-A-Score in einem beliebigen Organsystem wurde als schwerer SLE-Schub definiert und ein B-Score in einem Organsystem, das zuvor mit D oder E bewertet wurde, als mittelgradiger/moderater Schub (Gordon et al. 2003). Da die Entwicklung eines BILAG-A- oder -B-Scores eine Zunahme der Krankheitsaktivität mit der gerechtfertigten Konsequenz einer Therapieintensivierung repräsentiert, wird dadurch auch eine klinisch bedeutsame Veränderung angezeigt (Furie et al. 2009).</p>	<p>100%).</p> <p>Bezüglich der Konstruktvalidität wurde ermittelt, dass der Anteil der Patienten, die mit BILAG „A“ eingestuft wurden, signifikant höher war bei Patienten mit erhöhten Blutsenkungswerten und anti-dsDNA-Leveln als in Patienten ohne diese hämatologischen Marker.</p> <p>Stoll et al. 1996: Anwendung des SLICC/ACR unter Berücksichtigung verschiedener Ethnizitäten. Keine Validierungsstudie für BILAG.</p> <p>Gordon et al. 2003: Studie zur Bestimmung neuer A oder B „Flares“ auf Grundlage des BILAG. Keine Validierungsstudie.</p>	

Endpunkt/Messinstrument	Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz anhand der vorgelegten Quellen bzw. Validierungsstudien	Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert/MID ¹ ?
		<p>Furie et al. 2009:</p> <p>Keine Validierungsstudie für BILAG; siehe Erläuterung unter Primärer Endpunkt.</p>	
<p><i>Komponente des prim EPs</i> PGA (keine Zunahme > 0,3) (Gesamteindruck des Arztes für SLE Krankheitsaktivität)</p>	<p><u>Argumentation des pU:</u></p> <p>Der PGA (Physician´s Global Assessment / Gesamtbeurteilung des Arztes) ist eine visuelle Analogskala (VAS), die entwickelt wurde, damit Ärzte die Gesamt-Krankheitsaktivität ihrer Patienten bei einem bestimmten Besuch darauf einzeichnen können. Scores von 0, 1, 2-2,5 und 3 wurden von Petri (9Petri et al. 1999) als Richtwerte für keine, eine milde, moderate und schwere lebensbedrohliche Krankheitsaktivität festgesetzt. Eine Zunahme von ≥ 1 Einheit seit der letzten Bewertung wird als leichter/moderater Schub angesehen, während eine Zunahme von 2,5 Punkten einen schweren Schub bedeutet (9Petri et al. 1999). Die Grenze für eine klinisch bedeutsame Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert liegt bei $\geq 0,3$ Punkten (> 10% auf einer 3-Punkt-VAS) (34Wells et al. 1993) (s. Abbildung 4-3). Der PGA ist Bestandteil des SLE Responder Index SRI, um sicherzustellen, dass die Verbesserung im SELINA-SLEDAI Score nicht von einem aus Sicht des Arztes verschlechterten Gesamtzustand des Patienten begleitet</p>	<p>Bombardier et al. 1992 :</p> <p>Sudie zur Entwicklung des SLEDAI Instruments (s.o.).</p> <p>Keine Validierungsstudie des PGA.</p> <p>Buyon et al. 2005 :</p> <p>Keine Validierungsstudie für BILAG; siehe Erläuterung unter SLEDAI.</p> <p>Cervera et al. 2011:</p> <p>Abstract zu einer Posterpräsentation über BLISS 52 und 76. Keine Validierungsstudie.</p>	<p>Petri et al. (1999) zitieren eine eine retrospektive Studie, in der per PGA auf einer 10cm Skala eine Zunahme um 2,5cm zwischen den Arztbesuchen als Flare definiert wurde. Im BILAG-System wurde eine Veränderung Richtung A als major Flare und eine Veränderung Richtung B als minor Flare eingestuft.</p>

Endpunkt/Messinstrument	Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz anhand der vorgelegten Quellen bzw. Validierungsstudien	Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert/MID ¹ ?
	<p>wird. In diese ärztliche Gesamtbeurteilung fließen – wenn auch indirekt – auch die Rückmeldungen des Patienten selbst zu seinem Gesamtbefinden ein. Es wurde gezeigt, dass der PGA mit dem SLEDAI, dem SELENA-SLEDAI Score (3Bombardier et al. 1992; 2Furie et al. 2009; 5Petri et al. 2005) und anderen DAIs korreliert (9Petri et al. 1999; 2Furie et al. 2009; 4Buyon et al. 2005; 5Petri et al. 2005; 25Strand et al. 1999; 35Strand 2007; 36Cervera et al. 2011; 37Ibanez et al. 2007). Für den SRI wird die Grenze der klinisch bedeutsamen Verschlechterung (< 0,3 Punkte Zunahme) verwendet (2Furie et al. 2009).</p>	<p>Ibanez et al. 2007: Vergleich der Vorhersagekraft des SLEDAI-2k in Verbindung mit dem Adjusted Mean SLEDAI-2k im Vergleich zu SLEDAI-2k alleine. Keine Validierungsstudie für PAG.</p> <p>Petri et al. 1999: In dieser Arbeit werden Unterschiede in der Klassifikation und Definition majorer „Flares“ im Zusammenhang mit den Disease-Activity -Scores diskutiert. Dort werden Flares erhoben, es gibt jedoch keine einheitliche Klassifikation oder Definition. Es wird lediglich auf Validierungsstudien hingewiesen.</p> <p>Petri et al. 2005: keine Validierungsstudie des BILAG. Siehe Erläuterungen unter SLEDAI.</p>	

Endpunkt/Messinstrument	Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz anhand der vorgelegten Quellen bzw. Validierungsstudien	Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert/MID ¹ ?
		<p>Strand et al. 1999:</p> <p>Keine eigentliche Validierungsstudie, sondern Angabe von einzelnen möglichen Validierungsstudien zu den Instrumenten. Diese Studien werden jedoch kaum beschrieben, sondern nur kurzer qualitativer Ergebnisbericht und dazu nur in einem Fall mit quantitativen Daten hinterlegt. Siehe Erläuterungen unter Primärer Endpunkt.</p>	
<p>PGA: Durchschnittliche Veränderung/Anteil Veränderung in</p>	<p>Keine Angaben</p>	<p>Siehe Erläuterungen zu PGA (keine Zunahme >0,3)</p>	
<p>Prednisolon Dosisveränderungen: Anteil an Patienten bei denen die durchschnittliche Prednisolon Dosierung um $\geq 25\%$ zum Ausgangswert bis ≤ 7.5 mg/Tag während Woche 40/64 bis 52/76 reduziert wurde.</p>	<p><u>Argumentation des pU:</u> Begründung der Patientenrelevanz: kein Surrogatendpunkt; unmittelbar patientenrelevant, da relevant für Nebenwirkungen.</p>		

Endpunkt/Messinstrument	Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz anhand der vorgelegten Quellen bzw. Validierungsstudien	Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert/MID ¹ ?
<p>Schübe (SFI, SLE Flare Index) Zeit bis zu dem ersten leichten/moderaten oder schweren Flare (definiert anhand des SLE Flare Index) über 52 Wochen Schübe (alle/schwere) pro Patientenjahr</p>	<p><u>Argumentation des pU:</u> Schübe nach SFI (SELENA-SLEDAI Flare Index)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Begründung der Patientenrelevanz: kein Surrogatendpunkt; unmittelbar patientenrelevant, da SLE-Krankheitsschübe betreffend. – Beschreibung und Validität: SFI kategorisiert Schübe in "mild oder moderat" bzw. "schwer", basierend auf 5 Variablen (<i>Buyon et al. 2005; Petri et al. 1999; Petri et al. 2005</i>): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Veränderung im SELENA-SLEDAI von der letzten bis zur aktuellen Untersuchung ▪ Veränderung in Anzeichen und Symptomen der Krankheitsaktivität ▪ Veränderungen der Prednisolon-Dosis ▪ Hinzunahme neuer Medikation bzw. Hospitalisierung aufgrund gesteigerter Krankheitsaktivität ▪ Veränderung im PGA (Gesamteindruck des Arztes) <p>Der modifizierte SELENA-SLEDAI SLE Flare Index (SFI) schließt solche Schübe aus, die nur durch eine Erhöhung des SELENA-SLEDAI >12 Punkte gewertet würden (d.h. mindestens</p>	<p>Bei der nebenstehenden Operationalisierung der Schübe durch den pU wird nicht nachvollziehbar beschrieben, wie diese 5 Variablen zu einem Schub aggregiert werden (Oder-Verknüpfung?) und wie die Kategorisierung der Schweregrade definiert ist. In der Publikation von Petri et al, 1999 (s.u.), ist eine Definition gegeben, die wahrscheinlich vom pU übernommen wurde.</p> <p>Petri et al. 1999 : Narratives, unsystematisches Review über Definitionen und Instrumente zu Schüben (Flares) bei SLE in Klinischen Studien. Die Definitionen von Schüben nach SELENA SLEDAI wurden durch Konsensentscheidungen des Komitees der Studieninvestigatoren des SELENA (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus: National Assessment) Trials formuliert und in dieser Publikation weder eine Validierung durchgeführt noch von einer Validierungsstudie berichtet:</p> <p><u>'Mild/moderate flare'</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>a change in SLEDAI : ≥ 3 points, or</i> 	<p>Nein.</p> <p>Kategorisierung in 2 unterschiedliche Schweregrade entsprechend der Operationalisierung der 5 Variablen.</p>

Endpunkt/Messinstrument	Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz anhand der vorgelegten Quellen bzw. Validierungsstudien	Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert/MID ¹ ?
	eins der anderen SFI-Kriterien für einen schweren Schub müssen präsent sein).	<ul style="list-style-type: none"> • <i>new/worse skin, stomatitis, serositis, arthritis, fever, or</i> • <i>increased prednisone < 0.5 mg/kg/d, or</i> • <i>added NSAID/Plaquenil, or</i> • <i>≥ 1.0 increase in a physician's global assessment (0-3 scale)</i> <p><u>'Severe flare'</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>change in SLEDAI > 12, or</i> • <i>new/worse CNS-SLE, vasculitis, nephritis, myositis, Pit < 60,000 hemolytic anemia with Hb < 7 mg/dl, requiring doubling or > 0.5 mg/kg/d prednisone, or</i> • <i>hospitalization for SLE, or</i> • <i>prednisone > 0.5 mg/kg/d, or</i> • <i>new immunosuppressive, or</i> • <i>increased physician's global assessment to > 2.5</i> <p>Buyon et al. 2005; Petri et al. 2005 : s.o. bei SELENA SLEDAI Score</p>	

Endpunkt/Messinstrument	Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz anhand der vorgelegten Quellen bzw. Validierungsstudien	Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert/MID ¹ ?
Schübe (BILAG) Zeit bis erster Schub (1A/2B) Schübe pro Patientenjahr BILAG-Veränderung zu Woche 52	<p>Dargestellt werden (a) die Zeit bis zum ersten BILAG-Schub und (b) die Anzahl der Schübe pro Patientenjahr im Zeitraum 0-52 Wochen. BILAG-Schübe waren definiert als eine neue A- oder zwei neue B-Bewertung in den BILAG Organomänen, verglichen mit dem Ausgangswert zu Studienbeginn.</p> <p>Die Analyse der „Zeit bis zum ersten Schub“ erfolgte mittels Cox (proportional hazards) Modellen, „Schübe pro Patientenjahr“ mittels negativer Binomialverteilung, wobei jeweils für die folgenden Kovariablen adjustiert wurde: SELENA-SLEDAI Score (≤ 9 vs. ≥ 10), Proteinurie Level (<2 g/24Std vs. ≥ 2 g/24Std) und Ethnie.</p> <p>Ein neuer BILAG-A-Score in einem beliebigen Organsystem wurde als schwerer SLE-Schub definiert und ein B-Score in einem Organsystem, das zuvor mit D oder E bewertet wurde, als mittelgradiger/moderater Schub (Gordon et al. 2003).</p>	<p>In der weiter oben genannten Studien zum BILAG-Instrument findet sich lediglich bei Petri (1999) der Hinweis, dass eine Veränderung nach „A“ als major Flare und eine Veränderung nach „B“ als minor Flare zu bezeichnen ist.</p> <p>Bei Gordon et al. 2003 wird ein Schub definiert als neue A oder B Einstufung in mindestens einem Organsystem.</p>	
Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)	<p><u>Argumentation des pU:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Begründung der Patientenrelevanz: kein Surrogatendpunkt; unmittelbar patientenrelevant, da von der Krankheit in Mitleidenschaft gezogene Organsysteme betreffend. – Beschreibung und Validität: 	siehe oben unter SELENA-SLEDAI	Nein

Endpunkt/Messinstrument	Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz anhand der vorgelegten Quellen bzw. Validierungsstudien	Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert/MID ¹ ?
	siehe oben unter SELENA-SLEDAI		
Change in SLICC/ACR Damage Index at Week 52.	<p><u>Argumentation des pU:</u> Keine Erläuterungen im Dossier Im Studienprotokoll als sekundärer Endpunkt für Krankheitsaktivität aufgeführt.</p>	<p>Endpunkt als sonstiger sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll angeführt, wird im Dossier nicht berichtet. Erhebungsinstrument mit Items zu 12 körperlichen Organsystemen. Inwieweit der Endpunkt patienten-relevant und wichtig ist, lässt sich aus den eingereichten Unterlagen nicht ableiten.</p> <p>Die weiter oben unter BILAG aufgeführte Studie von Stoll et al. (1996) berichtet über den SLICC/ACR-Damage Score (DS) als ein Prädiktor der Schwere der Erkrankung und als Indikator der Morbidität unter Berücksichtigung verschiedener Ethnizitäten. Die Validität der Ergebnisse wurde über einen Abgleich mit den Erkenntnissen aus der Literatur ermittelt.</p> <p>Im SLICC/ACR Instrument werden kumulativ auftretende Schäden an 11 Organsystemen bewertet, die seit Beginn</p>	

Endpunkt/Messinstrument	Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz anhand der vorgelegten Quellen bzw. Validierungsstudien	Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert/MID ¹ ?
		<p>der Erkrankung auftraten, durch eine physische Untersuchung bestätigt wurden und mind. 6 Monate präsent sind. Als Schaden (Läsion) gilt eine nicht-reversible Beschädigung des Gewebes, welche nicht auf eine aktive Entzündung zurückgeht. Dabei nimmt der DS naturgemäß mit Fortschreiten der Erkrankung zu.</p> <p>In der Studie von Stoll et al. ergab sich für 80 Patienten (davon 77 Frauen) mit einem mittleren Alter von 33,2 Jahren (± 12 Jahre (SD)), dass der mittlere renale DS nach einem Jahr einen validen Prädiktor für ein späteres Nierenversagen und der mittlere pulmonare DS einen validen Prädiktor für die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit darstellt. Für die anderen Organsysteme ergab sich kein prognostischer Wert in dieser Studie. Im Vergleich zu Kaukasiern hatten Afro-Karibianer und Asiaten signifikant höhere mittlere DS nach 5 und 10 Jahren. Nierenversagen trat signifikant weniger bei Kaukasiern als bei den anderen Ethnien auf.</p>	

Endpunkt/Messinstrument	Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz anhand der vorgelegten Quellen bzw. Validierungsstudien	Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert/MID ¹ ?
SF-36 Health Survey PCS und MCS Score: Durchschnittliche Veränderung	<u>Argumentation des pU:</u> <ul style="list-style-type: none"> – Begründung der Patientenrelevanz: keine Surrogatendpunkte; unmittelbar patientenrelevant, da vom Patienten selbst berichtet und seine Lebensqualität betreffend. – Beschreibung und Validität: Der SF-36 (Medical Outcomes 36-Item Short Form Health Survey) ist ein generischer Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der für SLE schon in Beobachtungsstudien sowie in RCTs den Einfluss der Krankheit auf verschiedene Aspekte der Lebensqualität gezeigt hat (Alonso et al. 2004; Gladman et al. 1996; Smolen et al. 1999; Strand, Crawford 2005; Thumboo et al. 1999; Thumboo et al. 2000; Ware, Jr., Sherbourne 1992). – Analyse mit LOCF für fehlende Daten. 	Allgemein in der Literatur bekanntes, etabliertes und validiertes generisches HRQoL-Instrument.	<u>SF-36:</u> 2-4 Punkte auf einer normierten Skala; 3-5 Punkte auf einer nicht normierten Skala
EQ-5D	<u>Argumentation des pU:</u> <ul style="list-style-type: none"> – Der EQ-5D ist ein allgemein einsetzbares Standardinstrument zur Evaluierung gesundheitsbezogener Lebensqualität (http://www.euroqol.org), der 5 Dimensionen umfasst. 	Allgemein in der Literatur bekanntes, etabliertes und validiertes generisches HRQoL-Instrument.	<u>EQ-5D:</u> 3 bis 7 Indexpunkte (Index im Modul 4 nicht übernommen)

Endpunkt/Messinstrument	Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz anhand der vorgelegten Quellen bzw. Validierungsstudien	Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert/MID ¹ ?
	<ul style="list-style-type: none"> – Die ermittelten Punktwerte werden verglichen mit den Durchschnittswerten für die US Gesamtbevölkerung (34Shaw et al. 2005). – Die Werte des Summenscores liegen im Allgemeinen zwischen 1 (perfekte Gesundheit) und 0 (Tod). – Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. 		
Fatigue (FACIT)	<p><u>Argumentation des pU:</u></p> <p>Die Abgeschlagenheit/Müdigkeit (Fatigue) wurde gemessen mithilfe des FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)-Fragebogens Version 4.0 (www.facit.org). Er besteht aus 13 Rubriken und wird hier eingesetzt, um die Abgeschlagenheit innerhalb der letzten 7 Tage zu evaluieren. Der FACIT Fragebogen wurde zu jedem im Studienprotokoll vorgesehenen Besuch von den Patienten ausgefüllt.</p> <p>Mögliche Werte: 0-52 (0 = am schlechtesten, 52 = am besten)</p> <p>Fehlende Werte wurden durch LOCF ersetzt.</p>	Patient-reported Outcome (Fragebogen mit 13 Items), jedoch keine Validierungsstudie angegeben. Auf der zitierten Website sind viele FACIT-Erhebungsinstrumente gelistet und Validierungsstudien von Instrumenten zu einigen Krankheitsbildern zitiert, jedoch nicht zu SLE. Alle diese genannten Studien sind nicht frei zugänglich.	Nein

9. Sensitivitätsanalysen hinsichtlich Begleitmediation, die als SRI-Responder gewertet, sofern sie die anderen Kriterien erfüllen

Rationale der Extrapolation der Sensitivitätsanalyse zum primären Endpunkt, auf die hauptsächlich sekundären Endpunkte, für die im Dossier keine Sensitivitätsanalysen vorgelegt wurden: Die prozentuale Veränderung der Responsezahlen aufgrund der geänderten Definition wurden auf die anderen Endpunkte angewendet und damit „neue“ Responderzahlen für eine Abschätzung des Effekts auf andere Endpunkte errechnet. Diese wurden für die Berechnung der Effektschätzer herangezogen. Allerdings konnten die Odds Ratios aufgrund fehlender Primärdaten nur unadjustiert („roh“) berechnet werden. Für eine geeignetere Gegenüberstellung wurden zusätzlich noch die unadjustiert (rohen) OR für die ursprünglich adjustierten Ergebnisse berechnet.

Ob und inwieweit die Operationalisierung der Studienprotokolle Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte, wurde vom pU lediglich anhand des primären Wirksamkeitsendpunkt (SRI) dargestellt.

Alle Patienten, die im Studienverlauf laut Studienprotokoll als „Nicht-Responder“ gezählt wurden- da sie irgendwann im Studienverlauf unzulässige veränderte oder neue Begleitmedikation erhalten haben-wurden in der Sensitivitätsanalyse als Responder gewertet (sofern sie die anderen Kriterien erfüllten).

Wie sich die Einbeziehung dieser vorher als Nicht-Responder und nun als Responder gezählten Patienten auf andere Endpunkte auswirkt, wurde nicht weiter vom pU quantitativ ausgewertet. Desweiteren konnten hinsichtlich der Zielpopulation (aktive SLE Patienten mit in DE zugelassener Medikation) keine Angaben in Studienbericht, respektive Dossier identifiziert werden, die eine Einschätzung des Effektes auf anderen Endpunkte erlauben.

Um dennoch eine grobe Einschätzung geben zu können, wurden anhand der Berechnung des pU für den primären Wirksamkeitsendpunkt, die Werte (prozentuale Veränderung der Response aufgrund der geänderten Definition) extrapoliert und beispielhaft für die Einzelkomponenten des primären Kombinationsendpunktes, sowie für schwere Schübe dargestellt (siehe unten).

Studie	N Plazebo	N Belimumab	OR adjustiert (pU)	OR roh (FBMed)
BLISS-52	48/126 (38.1%)	83/144 (57.6%)	2.56 (1.51-4.34) p= 0.005	2.21 (1.36-3.60) p= 0.001
BLISS-76	23/77 (29.9%)	38/88 (43.2%)	2.07 (1.05-4.09) p= 0.0364	1.78 (0.94-3.40) p= 0.077

PRIMÄRER KOMBINATIONSENDPUNKT:

Endpunkt: Erreichen des SRI (SLE Responder Index) zur Woche 52 (Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Sensitivitätsanalyse SRI zur Woche 52 bezüglich der Regel „Unerlaubte Begleitmedikation im Studienverlauf=Non-Response (Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	N Plazebo	N Belimumab	OR adjustiert (pU)	OR roh (FBMed)
BLISS-52	52/126 (41.3%)	86/144 (59.7%)	2.5 (1.45-4.18) p= 0.0008	2.11 (1.30-3.43) p= 0.003
BLISS-76	25/77 (32.5%)	40/88 (45.5%)	2.0 (1.03-3.97) p= 0.0397	1.73 (0.928-3.27) p= 0.08

EINZELKOMPONENTEN DER PRIMÄREN ENDPUNKTES

1.) Endpunkte: SELENA-SLEDAI (Abnahme um ≥ 4 Punkte zu Woche 52) (Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	N Plazebo	N Belimumab	OR adjustiert (pU)	OR roh (FBMed)	OR extrapoliert (roh)
BLISS-52	50/126 (39.7%) 54/126 (43%)	84/144 (58.3%) 87/144 (60%)	2.51 (1.47-4.27) p= 0.0007	2.13 (1.31-3.46) p= 0.002	2.04 (1.25-3.31) p= 0.003
BLISS-76	25/126 (32.5%) 27/77 (35%)	40/144 (45.5%) 42/88 (48%)	2.07 (1.05-4.07) p= 0.0359	1.73 (0.92-3.27) p= 0.08	1.69 (0.90-3.17) p= 0.09

2.) BILAG (keine neuen 1A oder 2B-Bewertungen zur Woche 52) (Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	N Plazebo	N Belimumab	OR adjustiert (pU)	OR roh (FBMed)	OR extrapoliert (roh)
BLISS-52	85/126 (67.5%) 92/77 (73%)	117/144 (81.3%) 121/88 (84%)	2.20 (1.23-3.92) p= 0.0078	2.09 (1.19-3.66) p= 0.0092	1.94 (1.07-3.52) p= 0.02
BLISS-76	47/126 (61%) 51/77 (66%)	63/144 (71.6%) 66/88 (75%)	1.65 (0.85-3.22) p= 0.1408	1.61 (0.84-3.09) p= 0.15	1.53 (0.78-3.00) p= 0.21

PGA (keine Verschlechterung zur Woche 52) (Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	N Plazebo	N Belimumab	OR adjustiert (pU)	OR roh (FBMed)	OR extrapoliert (roh)
BLISS-52	82/126 (65.1%) 89/126 (71%)	113/144 (78.5%) 117/144 (81%)	1.95 (1.13-3.38) p= 0.0172	1.96 (1.14-3.36) p= 0.0014	1.80 (1.02-3.18) p=0.04
BLISS-76	42/126 (54.5%) 46/77 (59%)	60/144 (68.2%) 63/88 (72%)	1.85 (0.97-3.53) p= 0.0638	1.73 (0.95-3.37) p= 0.072	1.70 (0.89-3.25) p=0.108

SEKUNDÄRER ENDPUNKT:

Schwere Schübe((Population „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“)

Studie	N Plazebo	N Belimumab	OR adjustiert (pU)	OR roh (FBMed)	OR extrapoliert (roh)
BLISS-52	33/126 (26.2%) 36/126 (28%)	22/144 (15.3%) 23/144 (16%)	0.54 (0.31-0.93) p= 0.0251	0.51 (0.28-0.93) p= 0.02	0.48 (0.26-0.86) p= 0.012
BLISS-76	23/77 (29.9%) 25/77 (33%)	19/88 (21.6%) 20/88 (23%)	0.67 (0.36-1.23) p= 0.1965	0.65 (0.32-1.31) p=0.22	0.61 (0.31-1.22) p= 0.16

10. Subgruppen-Analysen zu Ethnien:

Angaben aus den Studienberichten zu BLISS-52 und BLISS-76

BLISS-52	BLISS-76
<p>Race stratification was employed in the studies because race may be an important factor in determining disease severity and outcomes in patients with SLE. For the purposes of stratifying subjects in the protocol, the following definitions for stratification were to be used:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>'African descent was defined as persons of African origin, regardless of whether there are also indigenous-American, white European, or Asian ancestors.'</i> • <i>'Indigenous-American descent was defined as persons with ancestors of indigenous-American origin, alone or with some white European or Asian ancestors (if African, place in above category). Indigenous-American descent would include Inuit, Yupik, Native Americans and Native Central and South Americans.'</i> • <i>'Other was defined as persons with all white European ancestors (ie, White) or persons of Asian (mainland, including Japan) and Pacific Islands origin (including Philippines) (ie, Asian).'</i> <p>→ Stratifizierungsfaktor (für die stat. Analyse): Afrikanische/Amerikanische Abstammung vs andere Kulturen ('African descent or indigenous-American descent vs other')¹</p>	
<p>Quelle: Studienberichte der BLISS Studien</p>	
<p>Demographics:</p> <p>White/Caucasian: 28.8% (Placebo) / 24.5% (10mg/kg)</p> <p>Asian: 36.6% (Placebo) / 40.0% (10mg/kg)</p> <p>Black/African American: 3.8% (Placebo) / 3.8% (10 mg/kg)</p> <p>Alaska Native or American Indian from North/Central/South America: 31% (Placebo) / 31.7% (10 mg/kg)</p> <p>Multiracial: 0.3% (Placebo) / 0.6% (10 mg/kg)</p>	<p>Demographics:</p> <p>White/Caucasian: 68.4% (Placebo) / 69.2% (10mg/kg)</p> <p>Asian: 4.0% (Placebo) / 4.0% (10mg/kg)</p> <p>Black/African American: 14.2% (Placebo) / 14.3% (10 mg/kg)</p> <p>Alaska Native or American Indian from North/Central/South America: 13.1% (Placebo) / 12.5% 10 mg/kg)</p> <p>Multiracial: 0.7% (Placebo) / 1.0% (10 mg/kg)</p>
<p>Eine vorher definierte Subgruppenanalyse wurde für den primären Endpunkt (Ansprechrate nach 52 Wochen) geplant. Alle zusätzlichen Subgruppenanalysen hinsichtlich der Ethnien, wurden post-hoc durchgeführt.</p>	
<p>A priori definierte Subgruppen (dichotom¹):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechrate nach 52 Wochen (Primärer Endpunkt): Keine Interaktion <p>Subgruppenanalysen (explorativ, post-hoc):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechrate nach 52 Wochen hinsichtlich Ureinwohner Alaskas oder Amerikas vs. Schwarzafrikaner oder afrikanischer Abstammung vs. Asiaten vs. Weiße- Kaukasier: Keine Interaktion • Nebenwirkungen: Kein Interaktionstest durchgeführt¹ 	<p>A priori definierte Subgruppen (dichotom¹):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechrate nach 52 Wochen (Primärer Endpunkt): Stat. signifikante Interaktion (Für 10mg/kg; p=0.0074) <p>Subgruppenanalysen (explorativ, post-hoc):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechrate nach 76 Wochen: Stat. signifikante Interaktion (Für 10 mg/kg; p=0.0179) • Prednison Reduktion um $\geq 25\%$ vom Ausgangswert bis ≤ 7.5 mg/Tag während den Wochen 64 bis 76: Keine Interaktion¹ • Ansprechrate nach 52 Wochen hinsichtlich Ureinwohner Alaskas oder Amerikas

BLISS-52	BLISS-76
	<p>vs Schwarzafrikaner oder afrikanischer Abstammung vs Asiaten vs Weiße- Kaukasier: Keine Interaktion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechrate nach 76 Wochen hinsichtlich Ureinwohner Alaskas oder Amerikas vs Schwarzafrikaner oder afrikanischer Abstammung vs. Asiaten vs. Weiße- Kaukasier: Keine Interaktion • Response nach Woche 76 hinsichtlich Regionaler Subgruppen: Keine Interaktion¹ • Response nach Woche 76: Schwarze vs. Nicht-Schwarze – US/Kanada: Stat. signifikante Interaktion (Für 10 mg/kg; p= 0.0146) • Nebenwirkungen: Kein Interaktionstest durchgeführt¹

Zusätzliche Informationen aus dem EPAR

EPAR	Anmerkung
Stratifizierung	<u>Patienten wurden nach Ethnie stratifiziert:</u> Afrikanische Herkunft/Amerikanische Abstammung vs. andere Kulturen (wie z.B. weiße, europäische Abstammung/Asiaten).
Studienpopulation	In der BLISS-76 (C1056) Studie, waren mehr Schwarzafrikaner/Amerikaner und Kaukasier bzw. weniger Ureinwohner aus Alaska oder Amerika eingeschlossen.
Subgruppenanalysen	<p>A priori geplante Subgruppenanalysen hinsichtlich des <i>primären Endpunktes</i> bezüglich der Ethnie (Afrikanische/Amerikanische Abstammung vs. andere Kulturen).</p> <p>Zusätzlich wurden noch andere explorative Subgruppenanalysen (post-hoc) durchgeführt.</p>
Ergebnis der Subgruppenanalyse hinsichtlich der Rasse	<p>BLISS-76 (nicht aber bei BLISS 52): → Unterschied in dem Ausmaß des Effektes zwischen den Ethnien: Es fand sich eine signifikante 'treatment-by-subgroup' Interaktion für beide die Belimumab Behandlungsgruppen gegenüber Placebo hinsichtlich dem Stratifizierungsfaktor (Afrikanische/Amerikanische Abstammung vs. andere). Die 'treatment-by-race' Interaktion war gesteuert durch eine unterschiedliche Ansprechrate unter der Placebo-kontrollierten Patientengruppe (49% Ansprechrate bei Afrikanisch/Amerikanischer Herkunft vs. 28% bei Patienten anderer Abstammung) bzw. eine vergleichbare Ansprechrate bei Belimumab (1mg/kg und 10mg/kg)-kontrollierten Patienten (40-44%). In der schwarzen Population, welche ca. ½ der Afrikanisch/Amerikanischen Subgruppe ausmacht, zeigte sich nach Woche 52 eine 39% (Placebo), 30% (1 mg/kg), bzw. 33% (10 mg/kg)-ige Ansprechrate.</p>
Position EMA zu Subgruppenanalyse (Rasse)	Der Antragssteller (pU) wurde gebeten, Daten zu den verschiedenen Ethnien noch einmal detaillierter vorzulegen, um über die möglichen Ursachen und potentiellen Implikationen, hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die europäische Population, zu diskutieren.
Position Antragssteller (pU) zu Subgruppenanalyse (Rasse)	Der Antragssteller begründete diese Unterschiede (vor allem der geringere Effekt bei schwarzen Patienten), mit möglichen Unterschieden in der Krankheitsaktivität zu Beginn. Der Antragssteller gibt an, dass eine weitere Studie speziell bei schwarzen Patienten, in einem post-Marketing Setting durchgeführt wird.

Angaben aus den Studienberichten zu BLISS-52 und BLISS-76 bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (Zielpopulation)

BLISS-52	BLISS-76
<p>Race stratification was employed in the studies because race may be an important factor in determining disease severity and outcomes in patients with SLE. For the purposes of stratifying subjects in the protocol, the following definitions for stratification were to be used:</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>'African descent was defined as persons of African origin, regardless of whether there are also indigenous-American, white European, or Asian ancestors.'</i>• <i>'Indigenous-American descent was defined as persons with ancestors of indigenous-American origin, alone or with some white European or Asian ancestors (if African, place in above category). Indigenous-American descent would include Inuit, Yupik, Native Americans and Native Central and South Americans.'</i>• <i>'Other was defined as persons with all white European ancestors (ie, White) or persons of Asian (mainland, including Japan) and Pacific Islands origin (including Philippines) (ie, Asian).'</i>	
<p>Quelle: Studienberichte der BLISS- Studien</p>	
<p>Demographics: 41% Weiße Patienten 28% Asiaten 23% Zentral/Süd-Amerika 7.5% Schwarze Patienten Ca. 1/3 der Patienten (36%) waren Lateinamerikaner</p>	
<p>Es lag ein leicht höherer Anteil der niedrigen C / anti-dsDNA-Population in der C1057 (BLISS-52) Studie vor (55.5%), verglichen mit der C1056 (BLISS-76) Studie (44.5%).</p>	
<p>→ Interaktionstest nur in Hinblick auf Poolen der zwei Phase III Studien durchgeführt /geplant.</p>	

Zusammenfassung:

Interaktionstests mit Hinblick auf einen potentiellen Einfluss verschiedener Ethnien auf die Wirksamkeit, wurden in den beiden Phase III Studien basierend auf der mITT Population (Gesamtpopulation der Studien; d.h. Patienten mit unterschiedlicher Krankheitsaktivität) durchgeführt. Zu der Population „aktiver SLE“ bzw. der Population „aktiver SLE“ die mit in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln behandelt wurden, liegen keine Daten zu möglichen Interaktionen hinsichtlich der unterschiedlichen Ethnien vor.

Desweiteren fehlt eine deskriptive Darstellung der Stratifizierung (Ethnie) im Bezug auf Endpunkte, sodass auch hier zu dieser (Ziel-)Population keine Annahmen zu einem möglichen Einfluss gemacht werden können.

Statistisch signifikante Interaktionen mit Hinblick auf unterschiedliche Ethnien, zeigten sich lediglich in der BLISS-76 Studie (C1056). Diese Studie wies im Vergleich zu der BLISS-52 Studie (C1057), einen größeren Anteil an Schwarzafricanern/Amerikanern, Kaukasiern bzw. weniger Ureinwohner aus Alaska oder Amerika auf. Dies betraf zum einen den primären Endpunkt (a priori) „Ansprechrate nach 52 Wochen“, und die sekundären Endpunkte (post-hoc): „Ansprechrate nach 76 Wochen“, „Prednison Reduktion um $\geq 25\%$ vom Ausgangswert bis ≤ 7.7 mg/Tag während den Wochen 64 bis 76“, und „Ansprechrate nach 76 Wochen bei Schwarzen Patienten vs. Nicht-Schwarzen Patienten-US/Kanada“. Zu anderen Endpunkten zeigten sich keine stat. signifikanten Interaktionen. Auch weitere Analysen in denen, anstatt dem dichotomen Stratifikationsfaktor (Afrikanische/Amerikanische Abstammung vs. andere Kulturen), mehrere einzelne Ethnien auf einer Interaktion getestet wurden, zeigte sich keine stat. signifikante Ergebnis (z.B. Ureinwohner Alaskas oder Amerikas vs. Schwarzafricaner oder afrikanischer Abstammung vs. Asiaten vs. Weiße- Kaukasier).
