



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Belimumab

Vom 14. Mai 2020

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	17
4.	Verfahrensablauf	17
5.	Beschluss	19
6.	Anhang	25
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	25
B.	Bewertungsverfahren	30
1.	Bewertungsgrundlagen.....	30
2.	Bewertungsentscheidung	30
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	31
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	32
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
5.1	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	37
5.2	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	75
5.3	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	79
5.4	Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	86
5.5	Stellungnahme Professor Horneff.....	94
5.6	Stellungnahme des vfa	109
5.7	Stellungnahme Professor Schwarting	116

5.8	Stellungnahme Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie.....	122
5.9	Stellungnahme Professor Minden.....	131
D.	Anlagen	139
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	139
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	156

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 folgenden 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

Der Wirkstoff Belimumab (Benlysta®) wurde am 15. August 2011 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 21. Oktober 2019 hat Benlysta® die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. November 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Belimumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Zusatztherapie bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Februar 2020 auf den Internetseiten des G-BA (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 des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen, sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ 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 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Belimumab (Benlysta®) gemäß Fachinformation

Benlysta ist indiziert als Zusatztherapie bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder und Jugendliche von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls der Vortherapie und der Krankheitsaktivität und unter Auswahl von folgenden Therapien:

- Hydroxychloroquin, Chloroquin
- nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs)
- Glukokortikoiden
- Azathioprin

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 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 dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

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

- zu 1. Zur Behandlung des systemischen Lupus erythematoses kommen grundsätzlich als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel nicht steroidale Antirheumatika (NSAIDs) (u.a. Ibuprofen), systemische Glukokortikoide (u.a. Prednisolon), Azathioprin, Antimalaria-Wirkstoffe (Chloroquin, Hydroxychloroquin) und Belimumab infrage. Zur Behandlung der Lupus nephritis kommt zusätzlich Cyclophosphamid als zugelassenes Arzneimittel infrage.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist in dem Anwendungsgebiet nicht angezeigt.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
- Belimumab (Beschluss nach § 35a SGB V vom 02.08.2012)
 - Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis (Beschluss vom 21. September 2017)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zur Behandlung des systemischen Lupus erythematoses stehen die zuvor genannten Wirkstoffe zur Verfügung.

Die systematische Recherche ergab, dass für das Anwendungsgebiet „Behandlung der juvenilen SLE“ zum jetzigen Zeitpunkt kein einheitlicher Therapiealgorithmus existiert. Patienten mit juveniler SLE werden patientenindividuell unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der potentiellen Vortherapie und der vorherrschenden Krankheitsaktivität therapiert. Die Überlegenheit einzelner zugelassener Wirkstoffe ist im Rahmen der vorhandenen Evidenz nicht abschließend ersichtlich.

Patienten werden in der Regel zunächst auf eine optimierte Behandlung mit Glukokortikoiden, Antimalariamitteln (Hydroxychloroquin oder Chloroquin) und zur symptomatischen Behandlung auf NSAID eingestellt.

Bei unzureichendem Ansprechen kommen Immunsuppressiva (wie Azathioprin) zum Einsatz. Bei anhaltender hoher Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) trotz Standardtherapie, war Belimumab als Zusatztherapie bisher ausschließlich für Erwachsene zugelassen.

Arzneimittel, die als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt werden, müssen gemäß § 6, Abs. 3, Nr. 1, 5. Kapitel der VerFO des G-BA grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. Von diesem Grundsatz kann abgewichen werden, wenn durch den G-BA eine Verordnungsfähigkeit eines Arzneimittels im Off-Label gemäß § 30 Abs. 1 des Abschnittes K der AM-RL im betreffenden Anwendungsgebiet gegeben ist. Durch den Beschluss vom 21. September 2017 über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL) der Anlage

VI - Off-Label-Use zu Mycophenolatmofetil/ Mycophenolensäure bei Lupus nephritis (betreffend Klasse III-V), wurde eine entsprechende Regelung für den Einsatz von Mycophenolatmofetil/ Mycophenolensäure bei Lupus nephritis getroffen.

Cyclophosphamid ist ausschließlich für schwere, progrediente Formen von Lupus Nephritis zugelassen.

Die Lupus Nephritis (LN) ist eine Verlaufsform bzw. Organmanifestation des Lupus erythematodes, welche mit schwerwiegenden Komplikationen assoziiert sein kann. Die Behandlung von Patienten mit einer schweren LN (Klasse III-V) wird gemäß Fachinformation von Belimumab derzeit nicht empfohlen, so dass Cyclophosphamid und Mycophenolatmofetil/ Mycophenolensäure nicht indiziert und damit nicht Bestandteil der zugrundeliegenden zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls· ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität kommen somit für juvenile SLE Patienten ab 5 Jahren folgende Wirkstoffe infrage: Hydroxychloroquin, Chloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide, Azathioprin. Es wird vorausgesetzt, dass die Standardtherapie im Rahmen einer Studie in beiden Armen eingesetzt wird.

Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht.

Eine weitere Differenzierung der Patientenpopulation, im Sinne von Patienten die auf Standardtherapie versagt haben, wird aufgrund fehlender abgrenzender Kriterien sowie fehlender einheitlicher Therapieempfehlungen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Belimumab wie folgt bewertet:

Kinder und Jugendliche von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Belimumab bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III PLUTO vorgelegt.

Die Studie PLUTO ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation vs. Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation. Die Studie PLUTO besteht aus 3 Teilen: dem randomisierten Teil der Studie (Teil A; 52 Wochen), der Extensionsphase mit der Gabe von Belimumab (Teil B) für alle Patienten, die Teil A vollendeten, und der Nachbeobachtung ohne Gabe von Belimumab oder Placebo (Teil C) für Patienten, deren Teilnahme in Teil A oder B abgebrochen wurde. Die Dosierung von Belimumab erfolgte entsprechend der Fachinformation.

Die Patienten der Studie PLUTO erhielten eine patientenindividuelle Begleittherapie zur Behandlung des SLE.

Die in der Studie PLUTO verabreichte Begleitmedikation umfasste auch Wirkstoffe, die in Deutschland nicht zur Behandlung des SLE zugelassen sind (z. B. Tacrolimus) oder nur gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Off-label Use) verordnungsfähig sind (Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis). Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Gesamtpopulation (ITT-Population; 53 vs. 40 Patienten) ergänzend dar und zieht die Ergebnisse der Teilpopulationen ITT-ZVT1 (32 vs. 25 Patienten) und ITT-ZVT2 (21 vs. 14 Patienten) zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Die ITT-ZVT1-Population entspricht der ITT-Population ohne die Patienten, die Wirkstoffe als Begleitmedikation erhalten hatten, die in Deutschland nicht zugelassen sind (Methotrexat, Tacrolimus, Leflunomid). Die ITT-ZVT2-Population entspricht der ITT-ZVT1-Population ohne die Patienten, die im Studienverlauf mindestens einmal Mycophenolat als Begleitmedikation erhalten hatten.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird in den vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewerteten Populationen am besten in der ITT-ZVT2 Population abgebildet. Demzufolge wird für die Nutzenbewertung nur die vorgelegte Teilpopulation ITT-ZVT2 herangezogen.

In die Studie PLUTO wurden insgesamt 93 Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis < 18 Jahren mit aktivem SLE unter einer Vorbehandlung eingeschlossen. In der ITT-ZVT2 Population wurden im Verum-Arm 21 und im Vergleichsarm 14 Kinder und Jugendliche eingeschlossen. Von den in die Studie PLUTO eingeschlossenen Patienten der ITT-ZVT2 Population waren etwa 90% im Alter von 12 bis < 18 Jahren und etwa 10% im Alter von 5 bis < 12 Jahren. Die Charakteristika der Patienten in der ITT-ZVT2-Population der Studie PLUTO sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Die Krankheitsdauer war im Mittel etwa 2,5 Jahre, während die mittlere Krankheitsaktivität gemäß SELENA-SLEDAI-Score etwa 9,5 Punkte betrug. Die Diagnose SLE wurde anhand der American College of Rheumatology Kriterien gestellt. Laut Einschlusskriterien musste die Krankheitsaktivität des SLE bei Studieneinschluss zunächst ≥ 8 gemäß Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment (SELENA)-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) betragen und wurde mit Amendment 4 zur Beschleunigung der Rekrutierung auf ≥ 6 reduziert, wobei $\geq 50\%$ der Patienten eine Krankheitsaktivität ≥ 8 Punkten auf dem SELENA-SLEDAI aufweisen mussten. Es musste ein positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper oder ein niedriges Komplement vorliegen. Patienten, die eine Lupus Nephritis aufwiesen, waren in der ITT-ZVT2 Population nicht eingeschlossen.

Belimumab ist indiziert als „Zusatztherapie bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematosus (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen.“ Eine hohe Krankheitsaktivität ist gemäß den Angaben in der Fachinformation definiert als z. B. Vorliegen eines positiven Tests auf Anti-dsDNA-Antikörper und einem niedrigen Komplement.

Insgesamt lässt sich jedoch der Anteil der Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität in der ITT- bzw. ITT-ZVT2-Population der Studie PLUTO nur bedingt abschätzen. Anhand der vorliegenden Angaben ist weiterhin unklar, ob ein relevanter Anteil der Patienten bei Studieneinschluss keine hohe Krankheitsaktivität aufwies und somit nicht Teil der Zielpopulation ist. Aus dem Stellungnahmeverfahren sowie der mündlichen Anhörung ergab sich jedoch, dass dies die grundsätzliche Eignung der Studie PLUTO und damit der ITT-ZVT2-Population für die Nutzenbewertung nicht infrage stellt.

Die Patienten der Studie PLUTO wurden stratifiziert nach Alter (5 bis 11 Jahre vs. 12 bis < 18 Jahre) und SELENA-SLEDAI Wert (6 bis 12 vs. ≥ 13 Punkte) randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugeteilt. Die Verteilung der Patienten in der Intention to treat (ITT)-Population (53 vs. 40) erklärt sich dadurch, dass der Einschluss und die Randomisierung in 3 Kohorten erfolgten; dabei betrug das Randomisierungsverhältnis von Belimumab vs. Placebo in 2 Kohorten 5:1 und in 1 Kohorte 1:1.

Als primärer Endpunkt der Studie PLUTO wurde die „SLE Responder Index Ansprechrate“ erhoben. Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erhoben.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie PLUTO traten keine Todesfälle auf.

Morbidität und Lebensqualität

In der Studie PLUTO wurden u.a. folgende patientenrelevante Endpunkte der Kategorie Morbidität erhoben: SLE Responder Index, körperliche Funktionsfähigkeit mittels PedsQL, Symptomatik mittels PedsQL und schwere Schübe nach SELENA-SLEDAI SLE Flare Index (SFI).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie PLUTO mittels PedsQL erfasst.

Die Patienten der Studie PLUTO erhielten eine patientenindividuelle Begleittherapie zur Behandlung des SLE. Patienten im randomisierten Teil der Studie PLUTO wurden als Patienten mit einem Therapieversagen gewertet, sofern eine Optimierung der patientenindividuellen Therapie erforderlich war. Diese Patienten, die eine Therapieoptimierung im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhielten, wurden in den Auswertungen für dichotome Endpunkte (außer unerwünschten Ereignissen) als Non-Responder gewertet. Für stetige Endpunkte wurden die nicht mehr erhobenen Werte durch den letzten beobachteten Wert vor Abbruch der Studienteilnahme ersetzt. Diese Art der Auswertung wird für die Nutzenbewertung kritisch gesehen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Verwendung verschiedener Wirkstoffe vorsieht. Dabei kann es erforderlich sein, dass die Patienten im Studienverlauf Optimierungen der bestehenden Therapie benötigen, z. B. durch Dosiserhöhungen oder Hinzunahme eines Wirkstoffs aus einer neuen Wirkstoffkategorie. Die Patienten, die eine Anpassung der Therapie erhielten, wurden im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt.

Aufgrund der fehlenden Zusatztherapie im Vergleichsarm, wird zudem vermutet, dass für die Patienten in der zu betrachtenden ITT-ZVT2-Population im Vergleichsarm häufiger eine Optimierung der bestehenden Therapie und Wertung als Therapieversager als im Belimumabarm erfolgte. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in der mündlichen Anhörung erhielten in der ITT-ZVT2-Population 5% im Belimumabarm vs. 29 % im Vergleichsarm eine Optimierung der bestehenden Therapie. Es kann deshalb nicht ausgeschlossen werden, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Auswertungen für Endpunkte der Kategorien Morbidität und Lebensqualität zum Nachteil des Vergleichsarmes ausfallen.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität SLE Responder Index, körperliche Funktionsfähigkeit mittels PedsQL, Symptomatik mittels PedsQL, schwere Schübe nach SFI und zum Endpunkt PedsQL der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität sind aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Art der Auswertungen jeweils nicht abschließend interpretierbar.

Schwere Schübe nach SELENA-SLEDAI SLE Flare Index (SFI)

Die Vermeidung von Schüben in der Behandlung des SLE ist patientenrelevant.

Der Endpunkt der Kategorie Morbidität „Schwere Schübe nach SFI“ wurde in der Studie PLUTO definiert als das Eintreten von einer aus mehreren Komponenten; darunter befinden

sich auch Komponenten, die durch die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Ereignissen führen. Dies betrifft die Erhöhung der Prednison-Dosis oder die Hinzunahme neuer Wirkstoffe wie Antimalariamittel oder NSAID. Eine erforderliche Therapieoptimierung als mögliche Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird somit als ungünstiges Ereignis (Schub) gezählt.

Eine weitere Komponente bestand in der Erhöhung des SELENA-SLEDAI auf > 12 Punkte nach der ursprünglichen Definition des SFI. Dieses Vorgehen entspricht nicht der Einteilung nach dem modifizierten SFI gemäß Studienprotokoll der Studie PLUTO wonach Schübe, die ausschließlich das Kriterium einer Veränderung auf mehr als 12 Punkte im SELENA-SLEDAI-Score erfüllen, im modifizierten SFI nicht mehr als schwerer Schub kategorisiert werden.

Im Nachgang zur mündlichen Anhörung von Belimumab wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die jeweiligen Kriterien für einen schweren Schub nach SFI für Patienten der ITT-ZVT2 Population aufgelistet.

Bei einem relevanten Anteil der Patienten wurde allein die Erhöhung der Prednison-Dosis als Schub gewertet.

Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie des SLE, werden häufig Glukokortikoide sowohl zur Induktions- und Erhaltungstherapie als auch zur Behandlung von Schüben und schweren Schüben eingesetzt.

Grundsätzlich wird zwar davon ausgegangen, dass die Erhöhung einer Prednison-Dosis insbesondere bei Kindern und Jugendlichen in der Regel aufgrund einer klinischen Symptomatik (z.B. einem Schub) erfolgt. Allerdings kann im Umkehrschluss nicht davon ausgegangen werden, dass jedwede Steigerung einer Prednison-Dosis auf einen *schweren* Schub zurückzuführen ist.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer für den Endpunkt „Schwere Schübe nach SFI“ gewählte Operationalisierung wird für die Nutzenbewertung als kritisch angesehen, da zudem auch eine Dosiserhöhung von Antimalariamitteln und die Hinzunahme von NSAR als schwerer Schub gewertet wurden.

Es zeigt sich in der vom pU gewählten Analyse, welche jegliche Therapieanpassung und die Veränderung im SELENA-SLEDAI einschließt, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belimumab.

Auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Daten wurden darüber hinaus zwei Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt schwere Schübe nach SFI durchgeführt. In diesen Sensitivitätsanalysen bleiben Patienten, bei denen allein eine Therapieanpassung als Schub gewertet wurde sowie zusätzlich Patienten, bei denen eine Erhöhung des SELENA-SLEDAI auf > 12 als Schub gewertet wurde, ohne Berücksichtigung. Es zeigt sich in keiner der beiden Analysen ein statistisch signifikanter Unterschied.

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse und Unsicherheiten bleibt fraglich, ob sich hieraus ein Vorteil ableiten lässt.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurde in der Studie PLUTO ein statistisch signifikanter Vorteil von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation gegenüber Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation festgestellt, der mit einem beträchtlichen Ausmaß bewertet wird.

Kein Patient brach in der Studie PLUTO die Therapie mit Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation ab. Im Vergleichsarm wurde die Behandlung mit Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation von einem Patienten wegen UE abgebrochen. Hieraus kann kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen abgeleitet werden.

Bei den spezifischen UEs wurde für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse (SOC)) ein statistisch signifikanter Vorteil von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation gegenüber Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation festgestellt.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau ein statistisch signifikanter Vorteil von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation gegenüber Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Belimumab bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III PLUTO vorgelegt.

Aus der Studie PLUTO ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen. Nur für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen wurden verwertbare Ergebnisse vorgelegt. Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität (schwere Schübe) sind nicht abschließend bewertbar und die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Art der Auswertung nicht interpretierbar.

In der Studie PLUTO traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau ein statistisch signifikanter Vorteil von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation gegenüber Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation. Der festgestellte positive Effekt von Belimumab in der Kategorie Nebenwirkungen bei den SUEs wird durch die nicht abschließend verwertbaren bzw. nicht interpretierbaren Daten zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht gänzlich infrage gestellt. Aufgrund der nicht abschließenden Bewertbarkeit der Daten zur Morbidität und der Nicht-Interpretierbarkeit der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der festgestellte Vorteil von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation gegenüber Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation in der Kategorie Nebenwirkungen nicht quantifizierbar.

In der Gesamtschau ergibt sich für Belimumab als Zusatztherapie bei Kindern und Jugendlichen von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Belimumab ist für SLE Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zugelassen. Anhand der Charakteristika der Patienten in der zu betrachtenden ITT-ZVT2-Population kann nicht abschließend beurteilt werden, ob alle Patienten bei Studieneinschluss eine hohe Krankheitsaktivität aufwiesen.

Aus der ursprünglich vorgelegten PLUTO Studie kann lediglich die ITT-ZVT-2 Population zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Da diese Population nur noch aus n=21 versus n=14 Patienten besteht, was eine deutlich geringere Anzahl an Patienten verglichen mit der Gesamtpopulation der PLUTO Studie ist, ist es gerechtfertigt die Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt herabzustufen.

Der differenzielle Ausschluss von Patienten, die eine Therapieoptimierung erhielten, führt für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen nicht dazu, dass diese nicht interpretierbar sind. Für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen der

Studie PLUTO wird jedoch das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, da unklar ist wie hoch der Anteil in der relevanten Teilpopulation ITT-ZVT2 der als Therapieabbrecher gewerteten Patienten ist, die nicht vollständig weiter beobachtet wurden. Angaben dazu wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nur für die ITT-Population vorgelegt.

Aufgrund der bestehenden Unsicherheiten lässt sich hinsichtlich der Aussagesicherheit lediglich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Belimumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

Belimumab ist indiziert als Zusatztherapie bei Kindern und Jugendlichen von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls der Vortherapie und der Krankheitsaktivität und unter Auswahl von folgenden Therapien: Hydroxychloroquin, Chloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoiden und Azathioprin bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Belimumab bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III PLUTO vorgelegt.

Aus der Studie PLUTO ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen. Nur für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen wurden verwertbare Ergebnisse vorgelegt. Die Ergebnisse zur Morbidität sind nicht abschließend bewertbar und die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Art der Auswertungen jeweils nicht abschließend interpretierbar.

In der Studie PLUTO traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau ein statistisch signifikanter Vorteil von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation gegenüber Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation. Der festgestellte positive Effekt von Belimumab in der Kategorie Nebenwirkungen wird durch die nicht verwertbaren Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht gänzlich infrage gestellt.-Aufgrund der nicht abschließenden Bewertbarkeit der Daten zur Morbidität und der Nicht-Interpretierbarkeit der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der festgestellte Vorteil von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation gegenüber Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation im Endpunkt SUEs der Kategorie Nebenwirkungen nicht quantifizierbar.

In der Gesamtschau wird für Belimumab als Zusatztherapie bei Kindern und Jugendlichen von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber der patientenindividuellen Therapie abgeleitet.

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

Kinder und Jugendliche von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt.

Die Angaben zur Anzahl der pädiatrischen Patienten mit SLE können insbesondere für die Obergrenze aufgrund der nicht geschlechts- und altersspezifischen Prävalenzanteile überschätzt sein. Des Weiteren bestehen Unsicherheiten inwiefern Patienten mit einem schubförmigen Verlauf des SLE in die Berechnung einfließen. Weiter ist unklar wie hoch der Anteil von Patienten mit schwerer LN ist, für die die Behandlung nicht empfohlen ist. Zusätzlich ist die Operationalisierung der hohen Krankheitsaktivität anhand des SLEDAI von ≥ 6 mit Unsicherheit behaftet. Insgesamt wird eine breite Spanne für die Anzahl der Patienten mit juveniler SLE angegeben, bei der davon ausgegangen werden kann, dass die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation darin zu erwarten ist und somit in einer plausiblen Größenordnung liegt.

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 (letzter Zugriff: 25. März 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/benlysta-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Belimumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit SLE erfahrenen Fachärzten erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2020).

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht (KG) wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Körpermaße der

Bevölkerung² zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von 5-Jährigen beträgt 20,8 kg, von 17-Jährigen 67 kg.

Eine kumulative Gesamtdosis von 50 g Chloroquin bei Erwachsenen und 1 g pro kg Körpergewicht bei Kindern sollte nicht überschritten werden. Ohne Berücksichtigung einer möglichen Gewichtszunahme ergibt dies 250 Behandlungstage für die derzeit minimal verfügbare Tagesdosis von 125 mg bei einem angenommenen minimalen Körpergewicht von 31,25 kg und 200 Behandlungstagen für die Tagesdosis von 250 mg.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Belimumab	alle 4 Wochen	13	1	13
patientenindividuelle Standardtherapie				
Hydroxychloroquin	täglich	365	1	365
Chloroquin	täglich	365	1	365
Ibuprofen ³	täglich	patientenindividuell	1	patientenindividuell
Prednison	täglich	patientenindividuell	1	patientenindividuell
Prednisolon	täglich	patientenindividuell	1	patientenindividuell
Azathioprin	täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Hydroxychloroquin	täglich	365	1	365
Chloroquin	täglich	365	1	365
Ibuprofen ³	täglich	patientenindividuell	1	patientenindividuell
Prednison	täglich	patientenindividuell	1	patientenindividuell
Prednisolon	täglich	patientenindividuell	1	patientenindividuell
Azathioprin	täglich	365	1	365

² Statistische Bundesamt, Wiesbaden 2017: www.gbe-bund.de

³ Beispielhaft für die Wirkstoffklasse der NSAID

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Belimumab					
5 Jahre (20,8 kg KG)	10 mg/kg KG	208 mg	2 x 120 mg	13	26 x 120 mg
17 Jahre (67,0 kg KG)	10 mg/kg KG	670 mg	1 x 400 mg 3 x 120 mg	13	13 x 400 mg 39 x 120 mg
patientenindividuelle Standardtherapie					
Hydroxychloroquin ⁴	6,5 mg/kg KG	200 - 400 mg	1 x 200 mg 2 x 200 mg	365	365 x 200 mg 730 x 200 mg
Chloroquin	4 mg/kg KG	125 – 250 mg ⁵	0,5 x 250 mg 1 x 250 mg	250 – 200	250 x 125 mg - 200 x 250 mg
Ibuprofen	Patientenindividuell unterschiedlich				
Prednison	Patientenindividuell unterschiedlich				
Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich				
Azathioprin	< 1 mg – 3 mg/kg KG	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Hydroxychloroquin ⁵	6,5 mg/kg KG	200 - 400 mg	1 x 200 mg 2 x 200 mg	365	365 x 200 mg 730 x 200 mg
Chloroquin	4 mg/kg KG	125 – 250 mg ⁶	0,5 x 250 mg 1 x 250 mg	250 – 200	250 x 125 mg - 200 x 250 mg
Ibuprofen	Patientenindividuell unterschiedlich				
Prednison	Patientenindividuell unterschiedlich				
Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich				
Azathioprin	< 1 mg – 3 mg/kg KG	Patientenindividuell unterschiedlich			

⁴ Laut Fachinformation von Hydroxychloroquin ist die 200 mg Tablette nicht für Kinder unter 6 Jahre (≤35 kg) geeignet.

⁵ Chloroquin ist derzeit nur in der Wirkstärke 250 mg in 2 dosisgleiche Hälften teilbaren Tabletten verfügbar. Damit kann eine minimale tägliche Dosis von 125 mg erreicht werden.

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bezeichnung der Therapie		Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel						
Belimumab	120 mg	1 PIK	175,64 €	1,77 €	0,00 €	173,87 €
Belimumab	400 mg	1 PIK	559,75 €	1,77 €	0,00 €	557,98 €
patientenindividuelle Standardtherapie						
Hydroxychloroquin ⁶	200 mg	100 FTA	27,97 €	1,77 €	1,34 €	24,86 €
Chloroquin ^{6,7}	250 mg	100 FTA	27,97 €	1,77 €	1,34 €	24,86 €
Ibuprofen ⁶	200 mg	50 FTA	7,76 €	1,77 €	0,34 €	5,65 €
Prednison ⁶	5 mg	100 TAB	16,47 €	1,77 €	0,43 €	14,27 €
	20 mg	100 TAB	29,01 €	1,77 €	1,42 €	25,82 €
Prednisolon ⁶	5 mg	100 TAB	15,16 €	1,77 €	0,33 €	13,06 €
	20 mg	100 TAB	21,35 €	1,77 €	0,82 €	18,76 €
Azathioprin ⁶	25 mg	100 FTA	29,50 €	1,77 €	1,46 €	26,27 €
	50 mg	100 FTA	40,40 €	1,77 €	2,32 €	36,31 €
	100 mg	100 FTA	57,74 €	1,77 €	3,69 €	52,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Hydroxychloroquin ⁶	200 mg	100 FTA	27,97 €	1,77 €	1,34 €	24,86 €
Chloroquin ^{6,7}	250 mg	100 FTA	27,97 €	1,77 €	1,34 €	24,86 €

⁶ Festbetrag

⁷ Chloroquin ist derzeit ausschließlich als Import-Arzneimittel auf dem deutschen Markt verfügbar.

Bezeichnung der Therapie		Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ibuprofen ⁶	200 mg	50 FTA	7,76 €	1,77 €	0,34 €	5,65 €
Prednison ⁶	5 mg	100 TAB	16,47 €	1,77 €	0,43 €	14,27 €
	20 mg	100 TAB	29,01 €	1,77 €	1,42 €	25,82 €
Prednisolon ⁶	5 mg	100 TAB	15,16 €	1,77 €	0,33 €	13,06 €
	20 mg	100 TAB	21,35 €	1,77 €	0,82 €	18,76 €
Azathioprin ⁶	25 mg	100 FTA	29,50 €	1,77 €	1,46 €	26,27 €
	50 mg	100 FTA	40,40 €	1,77 €	2,32 €	36,31 €
	100 mg	100 FTA	57,74 €	1,77 €	3,69 €	52,28 €

Abkürzungen: PIK: Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; FTA: Filmtablette; TAB: Tablette

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 11. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des

Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. September 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 14. November 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Belimumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. November 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Belimumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Februar 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Februar 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 9. März 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 24. März 2020 statt.

Mit Schreiben vom 24. März 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 24. April 2020 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) 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 der Sitzung des Unterausschusses am 5. Mai 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 14. Mai 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. September 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. März 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	31. März 2020 14. April 2020 28. April 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	5. Mai 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	14. Mai 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Belimumab (neues Anwendungsgebiet: Systemischer Lupus erythematodes, ≥ 5 Jahre)**

Vom 14. Mai 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 14. Mai 2020 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 7. Mai 2020 (BAnz AT 05.06.2020 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Belimumab gemäß dem Beschluss vom 2. August 2012 (BAnz AT 19.09.2012 B3) nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Belimumab

Beschluss vom: 14. Mai 2020
In Kraft getreten am: 14. Mai 2020
BANz AT 18.06.2020 B5

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Oktober 2019):

Benlysta ist indiziert als Zusatztherapie bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität und unter Auswahl von folgenden Therapien:

- Hydroxychloroquin, Chloroquin
- nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs)
- Glukokortikoide
- Azathioprin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Belimumab als Zusatztherapie gegenüber einer patientenindividuellen Therapie:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Kinder und Jugendliche von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-97) und dem Addendum (A19-94) sofern nicht anders indiziert.

PLUTO-Studie: doppelblinde RCT; Belimumab + patientenindividuelle Therapie vs. Placebo + patientenindividuelle Therapie; Relevante Teilpopulation: ITT-ZVT-2

Studie PLUTO Endpunktkategorie Endpunkt	Belimumab + Begleitmedikation		Placebo + Begleitmedikation		Belimumab + Begleitmedikation vs. Placebo + Begleitmedikation RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität	21	0 (0,0)	14	0 (0,0)	nicht berechenbar
Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität					
keine verwertbaren Daten					

Studie PLUTO Endpunkt- kategorie Endpunkt	Belimumab + Begleitmedikation		Placebo + Begleitmedikation		Belimumab + Begleitmedikation vs. Placebo + Begleitmedikation HR [95 %-KI]; p- Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
SFI, schwere Schübe (ergänzend dargestellt)					
SFI, schwere Schübe	21	n. e. 2 (9,5)	14	n. e. 6 (42,9)	0,16 [0,03; 0,81] 0,027
SFI, schwere Schübe, Sensitivitäts- analyse 1 ^a	21	1 (4,8) ^b	14	3 (21,4) ^b	RR: 0,22 [0,03; 1,93] ^b p = 0,155 ^d
SFI, schwere Schübe, Sensitivitäts- analyse 2 ^c	21	0 (0) ^b	14	2 (14,3) ^b	RR: 0,14 [0,01; 2,65] ^b p = 0,091 ^b

Studie PLUTO Endpunktkategorie Endpunkt	Belimumab + Begleitmedikation		Placebo + Begleitmedikation		Belimumab + Begleitmedikation vs. Placebo + Begleitmedikation RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	

	n (%)		n (%)		
Nebenwirkungen^d					
UEs (ergänzend dargestellt)	21	14 (66,7)	14	12 (85,7)	–
SUEs	21	1 (4,8)	14	6 (42,9)	0,11 [0,01; 0,83] 0,007
Abbruch wegen UEs	21	0 (0,0)	14	1 (7,1)	nicht berechnet
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UEs, SOCs)	21	8 (38,1)	14	12 (85,7)	0,50 [0,29; 0,86] 0,006
<p>a: Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten, bei denen allein aufgrund einer Anpassung der Therapie ein schwerer Schub gewertet wurde.</p> <p>b: Berechnung des IQWiG</p> <p>c: Sensitivitätsanalyse 2 entspricht Sensitivitätsanalyse 1, jedoch zusätzlich ohne Berücksichtigung derjenigen Patientinnen und Patienten, bei denen eine Erhöhung des SELENA-SLEDAI auf > 12 als Schub gewertet wurde (entsprechend der ursprünglichen Planung in der Studie PLUTO).</p> <p>d: Für Patienten, die die Studie in Part B oder C fortsetzten, wurden nur UEs berücksichtigt, die bis zu 4 Wochen nach der letzten Dosis Studienmedikation auftraten bzw. für Patientinnen und Patienten, die die Studie nach Part A beendeten, bis zu 8 Wochen nach der letzten Dosis Studienmedikation.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SELENA: Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment; SFI: SELENA-SLEDAI SLE Flare Index; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	n.b.	Es wurden keine für die Nutzenbewertung bewertbaren Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es wurden keine für die Nutzenbewertung bewertbaren Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	↑	Vorteil bei den SUEs
<p>Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar</p>		

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

Kinder und Jugendliche von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen

ca. 30 – 550 Patienten

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 (letzter Zugriff: 25. März 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/benlysta-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Belimumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit SLE erfahrenen Fachärzten erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Belimumab	4.520,62 – 14.034,67 €
patientenindividuelle Standardtherapie	
Azathioprin	patientenindividuell unterschiedlich
Hydroxychloroquin	90,74 – 181,48 €
Chloroquin ²	49,72 €
Prednison	patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich
Ibuprofen	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	

² Nur als Import erhältlich

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Azathioprin	patientenindividuell unterschiedlich
Hydroxychloroquin	90,74 – 181,48 €
Chloroquin ²	49,72 €
Prednison	patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich
Ibuprofen	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Belimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13	923 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 14. Mai 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Belimumab
(neues Anwendungsgebiet: Systemischer Lupus erythematodes, ≥ 5 Jahre)**

Vom 14. Mai 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 14. Mai 2020 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 7. Mai 2020 (BAnz AT 05.06.2020 B3), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Belimumab gemäß dem Beschluss vom 2. August 2012 (BAnz AT 19.09.2012 B3) nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Belimumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Oktober 2019):

Benlysta ist indiziert als Zusatztherapie bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität und unter Auswahl von folgenden Therapien:

- Hydroxychloroquin, Chloroquin
- nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs)
- Glukokortikoide
- Azathioprin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Belimumab als Zusatztherapie gegenüber einer patientenindividuellen Therapie:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Kinder und Jugendliche von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-97) und dem Addendum (A19-94) sofern nicht anders indiziert.



PLUTO-Studie: doppelblinde RCT; Belimumab + patientenindividuelle Therapie vs. Placebo + patientenindividuelle Therapie; Relevante Teilpopulation: ITT-ZVT-2

Studie PLUTO Endpunktkategorie Endpunkt	Belimumab + Begleitmedikation		Placebo + Begleitmedikation		Belimumab + Begleitmedikation vs. Placebo + Begleitmedikation RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

Mortalität

Gesamtmortalität	21	0 (0,0)	14	0 (0,0)	nicht berechenbar
------------------	----	---------	----	---------	-------------------

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

keine verwertbaren Daten

Studie PLUTO Endpunktkategorie Endpunkt	Belimumab + Begleitmedikation		Placebo + Begleitmedikation		Belimumab + Begleitmedikation vs. Placebo + Begleitmedikation HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

Morbidität

SFI, schwere Schübe (ergänzend dargestellt)

SFI, schwere Schübe	21	n. e. 2 (9,5)	14	n. e. 6 (42,9)	0,16 [0,03; 0,81] 0,027
SFI, schwere Schübe, Sensitivitätsanalyse 1 ^a	21	1 (4,8) ^b	14	3 (21,4) ^b	RR: 0,22 [0,03; 1,93] ^b p = 0,155 ^d
SFI, schwere Schübe, Sensitivitätsanalyse 2 ^c	21	0 (0) ^b	14	2 (14,3) ^b	RR: 0,14 [0,01; 2,65] ^b p = 0,091 ^b

Studie PLUTO Endpunktkategorie Endpunkt	Belimumab + Begleitmedikation		Placebo + Begleitmedikation		Belimumab + Begleitmedikation vs. Placebo + Begleitmedikation RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

Nebenwirkungen^d

UEs (ergänzend dargestellt)	21	14 (66,7)	14	12 (85,7)	-
SUEs	21	1 (4,8)	14	6 (42,9)	0,11 [0,01; 0,83] 0,007
Abbruch wegen UEs	21	0 (0,0)	14	1 (7,1)	nicht berechnet
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UEs, SOCs)	21	8 (38,1)	14	12 (85,7)	0,50 [0,29; 0,86] 0,006

a: Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten, bei denen allein aufgrund einer Anpassung der Therapie ein schwerer Schub gewertet wurde.

b: Berechnung des IQWiG

c: Sensitivitätsanalyse 2 entspricht Sensitivitätsanalyse 1, jedoch zusätzlich ohne Berücksichtigung derjenigen Patientinnen und Patienten, bei denen eine Erhöhung des SELENA-SLEDAI auf >12 als Schub gewertet wurde (entsprechend der ursprünglichen Planung in der Studie PLUTO).

d: Für Patienten, die die Studie in Part B oder C fortsetzten, wurden nur UEs berücksichtigt, die bis zu 4 Wochen nach der letzten Dosis Studienmedikation auftraten bzw. für Patientinnen und Patienten, die die Studie nach Part A beendeten, bis zu 8 Wochen nach der letzten Dosis Studienmedikation.

Abkürzungen:

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SELENA: Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment; SFI: SELENA-SLEDAI SLE Flare Index; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	n. b.	Es wurden keine für die Nutzenbewertung bewertbaren Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es wurden keine für die Nutzenbewertung bewertbaren Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	↑	Vorteil bei den SUEs

Erläuterungen:

↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential
 ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential
 ↔: kein relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine Daten vor
 n. b.: nicht bewertbar

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

Kinder und Jugendliche von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen
 ca. 30 bis 550 Patienten

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 (letzter Zugriff: 25. März 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/benlysta-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Belimumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit SLE-erfahrenen Fachärzten erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Belimumab	4 520,62 – 14 034,67 €
patientenindividuelle Standardtherapie	
Azathioprin	patientenindividuell unterschiedlich
Hydroxychloroquin	90,74 – 181,48 €
Chloroquin ²	49,72 €
Prednison	patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich
Ibuprofen	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Azathioprin	patientenindividuell unterschiedlich
Hydroxychloroquin	90,74 – 181,48 €
Chloroquin ²	49,72 €
Prednison	patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich
Ibuprofen	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

² Nur als Import erhältlich



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Belimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13	923 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 14. Mai 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. November 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Belimumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. Februar 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 24. April 2020 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

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

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

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 (Systemischer Lupus erythematoses, ≥ 5 Jahre) - Gemeinsamer



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belimumab (Systemischer Lupus erythematoses, ≥ 5 Jahre)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.11.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.02.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 09.03.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-11-15-D-499)

Modul 1

(PDF 494.52 kB)

Modul 2

(PDF 412.86 kB)

Modul 3

(PDF 1.63 MB)

Modul 4

(PDF 3.84 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 418.45 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Belimumab (Benlysta®)

Benlysta ist indiziert als Zusatztherapie bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belimumab (Systemischer Lupus erythematoses, ≥ 5 Jahre) - Gemeinsamer Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Stand der Information: September 2018

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.02.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 530,28 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 09.03.2020
 - Mündliche Anhörung: 24.03.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 16.03.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155.50 kB)

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. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **09.03.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Belimumab - 2019-11-15-D-499*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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 24.03.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.03.2020 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: Mitte Mai 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24.03.2020 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	09.03.2020
Novartis Pharma GmbH	04.03.2020
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	05.03.2020
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	05.03.2020
Prof. Dr. Horneff, Kinderreumazentrum Sankt Augustin, Vorsitzender der Initiative für das rheumakranke Kind e.V.	09.03.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	09.03.2020
Prof. Dr. Schwarting, Universitätsmedizin Mainz	09.03.2020
Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie, Prof. Dr. Tenbrock	09.03.2020
Prof. Dr. Minden, DRFZ, Charité Berlin	09.03.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Carnarius, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Unmüßig, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Schöning, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fischer, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Novartis Pharma GmbH						
Karnthaler, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Diwischek, Hr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Prof. Dr. Horneff, Kinderreumazentrum Sankt Augustin, Vorsitzender der Initiative für das rheumakranke Kind e.V.						
Horneff, Hr. Prof. Dr.	ja	nein	ja	ja	ja	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. Minden, DRFZ, Charité Berlin						
Minden, Fr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	09. März 2020
Stellungnahme zu	Belimumab (Benlysta)
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Belimumab für pädiatrische Patienten</p> <p>Mit Belimumab steht Kindern und Jugendlichen ab 5 Jahren die erste spezifisch für systemischen Lupus erythematoses (SLE) zugelassene Therapie zur Verfügung, die selektiv in den SLE-Pathomechanismus eingreift. Belimumab hilft dabei, die Erkrankung besser zu kontrollieren und die Kausalkette (Krankheitsaktivität, Krankheitsschübe, Organschäden und erhöhte Mortalität) zu unterbrechen.</p> <p>Der Bedarf für neue Therapieoptionen für Kinder und Jugendliche mit SLE ist besonders hoch, da sie einerseits oft einen schwereren Erkrankungsverlauf haben als Erwachsene und andererseits nur wenige Therapien zur Verfügung stehen, die zudem meist erhebliche Toxizitäten aufweisen (¹EMA, 2016;²Brunner, et al., 2008;³Kamphuis, et al., 2010;⁴Levy, et al., 2012;⁵Malattia, et al., 2013;⁶Tucker, et al., 2008). Die durch die Krankheit verursachte Einschränkung der Lebensqualität wird durch die Belastung durch die Therapie somit zusätzlich erhöht (Morbidität durch Langzeittherapie). Ein junges Alter bei Krankheitsbeginn ist ein wesentlicher Prädiktor für einen schweren Krankheitsverlauf mit früher und irreversibler Organschädigung und erfordert daher eine besonders frühe Intervention.</p> <p>Um die Zulassung für Belimumab für erwachsene Patienten analog für pädiatrische Patienten zu erweitern, wurde mit den Zulassungsbehörden vereinbart, eine konfirmatorische randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie für pädiatrische Patienten durchzuführen, um die Pharmakokinetik, Effektivität und Sicherheit von Belimumab bei diesen Patienten zu untersuchen (BEL114055 – PLUTO-Studie) (⁷EMA, 2019). Das Patientenkollektiv der PLUTO-Studie zeigte einen sehr hohen Therapiebedarf, was eine entsprechend hohe Krankheitsaktivität</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>impliziert. Die EMA hat die Ergebnisse der PLUTO-Studie als geeignet und überzeugend angesehen, um basierend darauf die Zulassung von Belimumab i.v. analog für Kinder ab 5 Jahren zu erweitern (⁸GSK, 2019). Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Belimumab bei pädiatrischen Patienten waren dabei konsistent mit den Ergebnissen bei erwachsenen Patienten.</p> <p>Eine Studie, insbesondere eine randomisiert-kontrollierte Studie mit pädiatrischen Patienten muss wohl begründet sein, da es sich um ein besonders vulnerables Patientenkollektiv handelt (⁹EP, 2006). Der Einschluss von Kindern in eine solche Studie unterstreicht daher auch den dringenden therapeutischen Bedarf an innovativen Medikamenten in der SLE-Therapie.</p> <p>Generell sollten im Rahmen der Nutzenbewertung die Besonderheiten für Kinderarzneimittel Berücksichtigung finden, wie auch durch das AM-VSG betont wird.</p> <p>Die Zulassung bei pädiatrischen Patienten beruht oft auf einarmigen unkontrollierten Studien, in denen wichtige Endpunkte nicht erhoben oder Studien mit einer relativ kurzen Studiendauer durchgeführt werden. Diese Herausforderungen ergeben sich bei der Bewertung von Belimumab nicht. Die Zulassungsstudie PLUTO ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie über 52 Wochen, die patientenrelevante Endpunkte analog zu den Erwachsenenstudien BLISS-52 und BLISS-76 erhebt (u.a. schwere Schübe nach SFI, SRI und Nebenwirkungen) (¹⁰GSK, 2016;¹¹GSK, 2009;¹²GSK, 2010). Zudem wird ein direkter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für pädiatrische Patienten durchgeführt. Somit steht dem G-BA zur Nutzenbewertung eine Studie mit Evidenzgrad Ib zur Verfügung – was gerade für ein pädiatrisches Patientenkollektiv eine Besonderheit darstellt.</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Nutzenbewertung für erwachsene Patienten 2011/2012 leitete der G-BA einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Belimumab ab. Ausschlaggebend hierfür waren die Ergebnisse zum SRI sowie die Vermeidung von schweren Schüben (¹³G-BA, 2012;¹⁴G-BA, 2012).</p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung für pädiatrische Patienten wurden drei Populationen dargestellt, um die vom G-BA definierte zVT bestmöglich abzubilden. Die im Dossier dargestellten Auswertungen zur PLUTO-Studie zeigen statistisch signifikante Effekte zugunsten von Belimumab in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen. Die Effekte sind über die ausgewerteten Teilpopulationen konsistent. Obwohl es sich um eine Add-on-Therapie handelt, ergeben sich in keinem Endpunkt Effekte zuungunsten von Belimumab – darüber hinaus können sogar statistisch signifikante Vorteile für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für Belimumab gezeigt werden.</p> <p>Klinisch besonders relevant ist der dargestellte erhebliche positive Effekt bei schweren Schüben, der bereits bei den erwachsenen Patienten Grundlage des abgeleiteten Zusatznutzens war. Dies äußert sich in den zugunsten von Belimumab statistisch signifikanten Endpunkten „Anteil schwerer Schübe“ und „Zeit bis zum ersten schweren Schub“.</p> <p>Auf Basis der Studienergebnisse wird ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen für pädiatrische Patienten abgeleitet.</p> <p>Zu folgenden Aspekten der IQWiG Nutzenbewertung möchte GSK ausführlicher Stellung nehmen:</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Anteil der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität in der PLUTO-Studie 2. Ergebnisse der PLUTO-Studie sind interpretierbar und die Auswertung geeignet, um einen Zusatznutzen für Belimumab abzuleiten 	
<p>1. Anteil der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität in der PLUTO-Studie</p> <p>Aus Sicht des IQWiG ist unklar, wie viele Patienten im Rahmen der PLUTO-Studie eine hohe Krankheitsaktivität hatten: <i>„Aus den Patientencharakteristika lässt sich nicht ableiten, dass eine deutliche Mehrheit der Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss – wie in der Fachinformation spezifiziert – eine hohe Krankheitsaktivität hatten“</i> (S.17)</p> <p>Wie bereits im Dossier dargelegt, hatten alle Patienten in der PLUTO-Studie aus Sicht von GSK eine hohe Krankheitsaktivität (¹⁵GSK, 2019. S- 15-17 und S. 69-71). Im Folgenden sollen drei entscheidende Punkte zur Krankheitsaktivität genauer dargestellt werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wie ist eine hohe Krankheitsaktivität im Sinne der Belimumab- 	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zulassung definiert?</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Was bedeutet eine hohe Krankheitsaktivität bei pädiatrischen Patienten mit SLE? 3. Welches pädiatrische Patientenkollektiv wurde in die PLUTO-Studie eingeschlossen? <p><u>Zu 1: Wie ist eine hohe Krankheitsaktivität im Sinne der Belimumab-Zulassung definiert?</u></p> <p>Die Zulassung von Belimumab für Kinder und Jugendliche ab 5 Jahren mit juvenilem systemischem Lupus erythematodes (jSLE) erfolgte auf Basis der konfirmatorischen PLUTO-Studie, einer randomisierten, doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie der Phase II, die zusätzlich zur „Standardtherapie“ die Gabe von Belimumab i.v. oder Placebo untersuchte. Die Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit in der PLUTO-Studie sind konsistent mit denen der Erwachsenenstudien (EMA, 2019).</p> <p>Gemäß Fachinformation ist Belimumab indiziert bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen. Die bestehende Indikation für erwachsene Patienten (Patienten mit hoher Krankheitsaktivität) wurde auf Basis der in die PLUTO-Studie eingeschlossenen Population analog für Kinder und Jugendliche erweitert.</p> <p>Für die Definition einer hohen Krankheitsaktivität (HDA) werden in Abschnitt 4.1 und 5.1 der Fachinformation explizit nur Beispiele angegeben (u.a. anti-dsDNA-Antikörper-Positivität,</p>	<p>In die Studie PLUTO wurden insgesamt 93 Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis < 18 Jahren mit aktivem SLE unter einer Vorbehandlung eingeschlossen. In der ITT-ZVT2 Population wurden im Verum-Arm 21 und im Vergleichsarm 14 Kinder und Jugendliche eingeschlossen. Von den in die Studie PLUTO eingeschlossenen Patienten der ITT-ZVT2 Population waren etwa 90% im Alter von 12 bis < 18 Jahren und etwa 10% im Alter von 5 bis < 12 Jahren. Die Charakteristika der Patienten in der ITT-ZVT2-Population der Studie PLUTO sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Die Krankheitsdauer war im Mittel etwa 2,5 Jahre, während die mittlere Krankheitsaktivität gemäß SELENASLEDAI-Score etwa 9,5 Punkte betrug. Die Diagnose SLE wurde anhand der American College of Rheumatology Kriterien gestellt. Laut Einschlusskriterien musste die Krankheitsaktivität des SLE bei Studieneinschluss zunächst ≥ 8 gemäß Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment (SELENA)-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) betragen und wurde mit Amendment 4 zur Beschleunigung der Rekrutierung auf ≥ 6 reduziert, wobei $\geq 50\%$ der Patienten eine Krankheitsaktivität ≥ 8 Punkten auf dem SELENA-SLEDAI aufweisen mussten. Es musste ein positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper oder ein niedriges Komplement vorliegen. Patienten, die eine Lupus Nephritis aufwiesen, waren in der ITT-ZVT2 Population nicht eingeschlossen. Belimumab ist</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Komplementfaktoren erniedrigt, ein genereller Kortikosteroid-Bedarf). Diese sind jedoch nicht als erschöpfende Kriterien zur Abgrenzung einer hohen Krankheitsaktivität anzusehen. (⁸GSK, 2019;¹⁶van Vollenhoven, et al., 2012).</p> <p>Ob ein Arzt die Krankheitsaktivität eines Patienten als hoch bewertet, ist in der Praxis immer eine klinische Einschätzung. Die Basis dafür ist das Gesamtbild an Befunden, Symptomen, Markern und Befinden des Patienten. Eine Erläuterung zum klinischen Anwendungsgebiet und der Bedeutung von HDA im klinischen Kontext geben die 2019 überarbeiteten Empfehlungen der EULAR (European League Against Rheumatism) zum Management des SLE, die den Einsatz von Belimumab bei Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf die Standardtherapie (Antimalariamittel und Steroide mit oder ohne Immunsuppressivum) empfehlen, wenn eine Titration der Steroide nicht möglich ist und/oder häufig Schübe auftreten (1a/A) (¹⁷Fanouriakis, et al., 2019).</p> <p>Das primäre Therapieziel beim SLE ist die Remission und somit die bestmögliche Kontrolle der Erkrankung, um so die zugrunde liegende Kausalkette (Krankheitsaktivität, Krankheitsschübe, Organschäden und Mortalität) zu unterbrechen (¹⁷Fanouriakis, et al., 2019). Krankheitsaktivität beim SLE ist jedoch kein klar und eindeutig definierter Begriff. Die SLE-Krankheitsaktivität ist die Gesamtbewertung des akuten Zustandes eines SLE-Patienten. Sie ist die situativ auf Basis der ärztlichen Erfahrung gebildete Summe aus anamnestischem Wissen, aktueller Entwicklung und der Prognose zum Verlauf und hängt damit immer auch individuell vom jeweiligen Patienten, seinen SLE-Charakteristika und seiner aktuellen medizinischen Situation ab. Die ärztliche Einschätzung der Krankheitsaktivität mündet in Therapiebedarf und Therapieentscheidung (¹⁸Van Vollenhoven, et al., 2014;¹⁹Groot, et</p>	<p>indiziert als „Zusatztherapie bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen.“ Eine hohe Krankheitsaktivität ist gemäß den Angaben in der Fachinformation definiert als z. B. Vorliegen eines positiven Tests auf Anti-dsDNA-Antikörper und einem niedrigen Komplement. Insgesamt lässt sich jedoch der Anteil der Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität in der ITT- bzw. ITT-ZVT2-Population der Studie PLUTO nur bedingt abschätzen. Anhand der vorliegenden Angaben ist weiterhin unklar, ob ein relevanter Anteil der Patienten bei Studieneinschluss keine hohe Krankheitsaktivität aufwies und somit nicht Teil der Zielpopulation ist. Aus dem Stellungnahmeverfahren sowie der mündlichen Anhörung ergab sich jedoch, dass dies die grundsätzliche Eignung der Studie PLUTO und damit der ITT-ZVT2-Population für die Nutzenbewertung nicht infrage stellt.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>al., 2017;²⁰Sawhney, 2016). In diese Entscheidungen fließt vor allem auch ein, zu welchen Organmanifestationen ein Patient neigt, wie Patienten auf frühere Medikationen reagiert haben und wie gut oder schlecht sich die Erkrankung damit kontrollieren ließ.</p> <p><u>Zu 2: Was bedeutet eine hohe Krankheitsaktivität bei pädiatrischen Patienten mit SLE?</u></p> <p>Bei Erwachsenen wird die regelmäßige Nutzung von Scores zur Erfassung der SLE-Krankheitsaktivität empfohlen, jedoch ist kein bestimmter der meist validierten Scores global anerkannt und wird standardmäßig genutzt (¹⁸Van Vollenhoven, et al., 2014). Auch für Kinder werden diese Scores genutzt. Sie geben einen Überblick zum aktuellen Status der Organbeteiligungen und sind Basis für die Verlaufsbeurteilung. Was die Scores zur Krankheitsaktivität aber nicht einbeziehen, sind Vorgeschichte und Verlauf, die Lebensqualität und die Schwere der Organbeteiligungen. Aufgrund ihrer grundsätzlich höheren Krankheitslast und Therapiebedürftigkeit gilt insbesondere bei pädiatrischen Patienten, dass die Krankheitsaktivität nicht nur mithilfe von Scores allein bewertet werden kann. Die Bewertung der individuellen Krankheitsaktivität bleibt in diesem Patientenkollektiv eine situative ärztliche Einschätzung, die sich vor allem in der Notwendigkeit einer entsprechenden Therapie manifestiert.</p> <p>Kinder mit jSLE neigen zu schweren Organbeteiligungen, schweren Verläufen und frühen Organschäden (¹⁵GSK, 2019, Seite 32 ff). Gravierende Organbeteiligungen, wie Glomerulonephritiden oder ZNS-Beteiligungen sind bei Kindern wesentlich häufiger als bei Erwachsenen (⁶Tucker, et al., 2008;²¹Barron, et al., 1993;²²Bundhun, et al.,</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2017;²³Amaral, et al., 2014;²⁴Ambrose, et al., 2016;²⁵Fonseca, et al., 2016;²⁶Fonseca, et al., 2018;²⁷King, et al., 1977;²⁸Tarr, et al., 2015). Wachstumsstörungen und eine verzögerte Pubertät sind weitere Kindheits-spezifische Komplikationen des SLE, die ernsthafte psychologische Folgen haben können (²⁹Gutiérrez-Suárez, et al., 2006). Kinder mit SLE zeigen unter ihrer höheren Krankheitsaktivität eine schnellere Akkumulation von Organschäden und einen höheren Grad an Morbidität als die erwachsene Population (²Brunner, et al., 2008;³Kamphuis, et al., 2010;⁵Malattia, et al., 2013;⁶Tucker, et al., 2008) sowie insgesamt eine schlechtere Prognose als wenn die Erkrankung erst im Erwachsenenalter ausgebildet wird (³⁰Hedrich, et al., 2018). Kinder und Jugendliche werden deshalb früh und intensiv behandelt. Jedes auftretende Symptom hat unmittelbare therapeutische Konsequenzen, um neue Organbeteiligungen und damit eine weitere Zunahme des SELENA-SLEDAI-Scores, sich dramatisch verschlechternde Krankheitsaktivität und Organschäden so effektiv wie möglich zu verhindern. Damit besteht meist schon ein großer Handlungsbedarf, bevor Scores durch weitere neu betroffene Organsysteme einen bestimmten Wert erreichen.</p> <p><u>Zu 3: Welches pädiatrische Patientenkollektiv wurde in die PLUTO-Studie eingeschlossen?</u></p> <p>Aus Sicht von GSK haben die Patienten der PLUTO-Studie eine hohe Krankheitsaktivität. Es gibt verschiedene Scores, wie beispielsweise Varianten des SLEDAI-Scores, den ECLAM oder BILAG, die zur Einschätzung und</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verlaufskontrolle der Krankheitsaktivität dienen (¹⁸Van Vollenhoven, et al., 2014;²⁰Sawhney, 2016;³¹Lattanzi, et al., 2011;³²Silva, et al., 2016). Scores sind sehr geeignete Mittel zur Erfassung einer Verbesserung oder Verschlechterung von Krankheitsaktivität als patientenrelevanter Endpunkt.</p> <p>Zur alleinigen Erfassung der Krankheitsaktivität als Determinante des Therapiebedarfs sind sie jedoch zu restriktiv, da entscheidende Faktoren, wie die Schwere der Organbeteiligungen (die bei gleichem Score von leicht bis schwer reichen kann), nicht berücksichtigt werden (¹⁰GSK, 2016). Erst das Gesamtbild führt zur klinischen Bewertung, mit der der daraus resultierende Handlungsbedarf direkt verknüpft ist. Ein hoher Therapiebedarf impliziert eine entsprechende hohe Krankheitsaktivität. Insbesondere bei pädiatrischen Patienten besteht viel früher und häufiger ein hoher Handlungsbedarf (²⁰Sawhney, 2016;³³Brunner, et al., 2018;³⁴Arici, et al., 2015). Dadurch muss auch früher von einer hohen Krankheitsaktivität gesprochen werden (³²Silva, et al., 2016;³⁵Thorbinson, et al., 2016).</p> <p>Das IQWiG versucht im Rahmen seiner Nutzenbewertung anhand folgender Kriterien die Krankheitsaktivität der Patienten in der PLUTO-Studie zu analysieren (S.22/23):</p> <ul style="list-style-type: none">• SLEDAI-Score > 10• Organbeteiligung nach BILAG; mindestens 1 A-Bewertung• PGA ≥ 2,1• Vorliegen eines positiven Tests auf Anti-dsDNA-Antikörper und einem niedrigen Komplement <p>Wie vom IQWiG angemerkt, wird keines dieser Kriterien als Goldstandard angesehen (S. 22). Die vom IQWiG untersuchten</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kriterien zur Krankheitsaktivität sind durchaus sinnvolle Scores bzw. Marker, allerdings ist die Auswahl und die reine Beschränkung auf diese für erwachsene etablierten Grenzwerte sehr restriktiv, ohne dabei das klinische Gesamtbild zu berücksichtigen. Die dringend zu adressierende Krankheitsaktivität und Schwere der Organbeteiligungen der pädiatrischen Patienten in PLUTO werden nicht ausreichend abgebildet, da weitere zentrale klinische und anamnestische Kriterien zur Bestimmung einer HDA mit umgehendem Handlungsbedarf und somit schlussendlich Patienten mit HDA in der PLUTO-Studie nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Auf Basis der Studienpopulation der Zulassungsstudie PLUTO hat die EMA Belimumab für pädiatrische Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zugelassen.</p> <p>Im Dossier hat GSK verschiedene Teilpopulation zur optimalen Umsetzung der zVT dargestellt. Im Folgenden werden wichtige Aspekte der Krankheitsaktivität auf Ebene dieser Teilpopulationen dargestellt, um Unsicherheiten in Bezug auf die Krankheitsaktivität aufzuklären. Diese Aspekte sind zentral für das Gesamtbild der bestehenden hohen Krankheitsaktivität der Kinder und Jugendlichen in der PLUTO-Studie:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Krankheitsdauer lag bei Baseline im Schnitt bei 2,37 Jahren (Vgl: ITT-ZVT-1: 2,56 Jahre; ITT-ZVT-2: 2,51 Jahre) - das Standardspektrum der limitierten therapeutischen Möglichkeiten hatte mit großer Wahrscheinlichkeit somit bereits versagt (³⁶GSK, 2018, Studienbericht Tabelle 1.17;³⁷GSK, 2019, Tabelle	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>301.05,301.16)</p> <ul style="list-style-type: none"> Wachstumsstatus: die Patienten aller drei Kohorten waren auffällig klein, was ein Hinweis auf eine krankheitsbedingte Wachstumsverzögerung sein kann (¹⁹Groot, et al., 2017) und damit impliziert, dass die Patienten in der PLUTO-Studie einen schweren Krankheitsverlauf mit großem Handlungsbedarf aufweisen <table border="1" data-bbox="152 667 1079 877"> <thead> <tr> <th></th> <th>über dem 50%- Perzentil</th> <th>unter dem 50% Perzentil</th> <th>Durchschnittliches Perzentil</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ITT</td> <td>24,7%</td> <td>75,3%</td> <td>31,0 %</td> </tr> <tr> <td>ITT-ZVT-1</td> <td>28,1%</td> <td>71,9%</td> <td>31,2%</td> </tr> <tr> <td>ITT-ZVT-2</td> <td>31,4%</td> <td>68,6%</td> <td>35,9 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelle 1: Wachstumsperzentilen der jSLE-Patienten in der PLUTO-Studie (berechnet anhand der für Kinder ab 2 Jahren empfohlenen CDC (Center of Disease Control) Wachstumstabellen (³⁸CDC, 2010;³⁹infantchart, 2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> Antikörper: Alle Patienten waren beim Screening entweder ANA-positiv oder anti-dsDNA-positiv (Einschlusskriterium) (⁷EMA, 2019) Therapiebedürftige Krankheitsaktivität nach SELENA-SLEDAI: Die Patienten mussten beim Screening eine Krankheitsaktivität von mindestens 6 Punkten im SELENA-SLEDAI haben und mindestens 50% der Patienten ≥ 8 Punkte 		über dem 50%- Perzentil	unter dem 50% Perzentil	Durchschnittliches Perzentil	ITT	24,7%	75,3%	31,0 %	ITT-ZVT-1	28,1%	71,9%	31,2%	ITT-ZVT-2	31,4%	68,6%	35,9 %	
	über dem 50%- Perzentil	unter dem 50% Perzentil	Durchschnittliches Perzentil														
ITT	24,7%	75,3%	31,0 %														
ITT-ZVT-1	28,1%	71,9%	31,2%														
ITT-ZVT-2	31,4%	68,6%	35,9 %														

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(⁷EMA, 2019).</p> <ul style="list-style-type: none"> • SELENA-SLEDAI-Score: 85,9% der Patienten hatten einen SELENA-SLEDAI-Score von ≥ 8 zu Baseline (Vgl: ITT-ZVT-1: 80,4% zu Baseline, ITT-ZVT-2: 80,0 % zu Baseline) (³⁶GSK, 2018, Tabelle 1.17;³⁷GSK, 2019, Tabelle 301.05, 301.06) • Der mittlere SELENA-SLEDAI-Score zu Baseline lag bei 10,3 (ITT-ZVT-1: Mittlerer SELENA-SLEDAI bei 9,9; ITT-ZVT-2: Mittlerer SELENA-SLEDAI bei 9,3) (³⁶GSK, 2018, Tabelle 1.17;³⁷GSK, 2019, Tabelle 301.05, 301.16) • Organbeteiligungen nach SELENA-SLEDAI: der SELENA-SLEDAI-Score bildet 8 Organsysteme ab (ZNS, serös, hämatologisch, renal, vaskulär, mukokutan, muskuloskelettal, immunologisch) (¹⁰GSK, 2016). Die PLUTO-Patienten (ITT) hatten zu Baseline im Mittel 2,76 betroffene Organsysteme nach SELENA SLEDAI, was eine klare klinische Relevanz und einen entsprechenden Therapiebedarf anzeigt, um Organschäden bestmöglich zu verhindern (Vgl: ITT-ZVT-1: 2,74; ITT-ZVT-2: 2,6) (Eigene Berechnungen nach ³⁶GSK, 2018, Tabelle 1.19;³⁷GSK, 2019, Tabelle 301.06, 301.17) • BILAG-Schübe: 71,0% der Patienten hatten interventionsbedürftige BILAG-Schübe (Mindestens eine A- oder 	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zwei B-Manifestationen zu Baseline) (Vgl: ITT-ZVT-1: 64,9%; ITT-ZVT-2: 57,1%) (³⁶GSK, 2018, Tabelle 1.17;³⁷GSK, 2019Tabelle 301.05, 301.06)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exemplarische Kriterien der Fachinformation: 41,9% der Kinder und Jugendlichen (40,4% in der ITT-ZVT-1 und 31,4% in der ITT-ZVT-2 Population) erfüllen die in der Fachinformation beispielhaft aufgeführten Kriterien „Anti-dsDNA-positiv und niedriges Komplement“ einer hohen Krankheitsaktivität zu Baseline (³⁶GSK, 2018, Tabelle 1.24;³⁷GSK, 2019, Tabelle 301.08, 301.19) <p>Die SLE-assoziierte Medikation, die die Patienten in der PLUTO-Studie im Durchschnitt erhielten, illustriert einen gravierenden Handlungsbedarf und unterstützt ein weitgehendes Ausreizen der verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten, insbesondere vor dem Hintergrund, dass es sich um Kinder bzw. Jugendliche handelt und hier der in-label-Bereich sehr limitiert ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der SLE-Medikamente: Im Schnitt nahmen die Patienten der ITT-Population zu Baseline 2,91 verschiedene Medikamente, die in der Studie zur Behandlung des SLE erlaubt waren (Kortikosteroide, Antimalariamittel, Immunsuppressiva, Aspirin und NSAR) (Vgl: ITT-ZVT: 2,58; ITT-ZVT-2: 2,54) <ul style="list-style-type: none"> ○ Darunter lag bei 91,4% Patienten der ITT-Population eine Kombination von mindestens 2 verschiedenen 	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Medikationsklassen (Immunsuppressiva, Antimalariamittel und Kortikosteroide) vor (Vgl: ITT-ZVT-1: 87,7%; ITT-ZVT2: 82,9%) (Eigene Berechnung nach ³⁶GSK, 2018, Tabelle 1.28, 1.29;³⁷GSK, 2019, Tabelle 301.10, 301.21;⁴⁰GSK, 2020, Tabelle 701.06, 701.07)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoidbedarf: eine Steroidabhängigkeit bestand bei 94,6% der eingeschlossenen jSLE-Patienten zu Baseline (Vgl.: ITT-ZVT-1: 94,7%, ITT-ZVT-2: 94,3%) (³⁶GSK, 2018, Tabelle 1.28;³⁷GSK, 2019, Tabelle 301.10, 301.21) • Mittlere Prednison-Dosis: 10,44 mg/Tag zu Baseline (Vgl: 10,66 mg/Tag (ITT-ZVT-1);11,12 mg/Tag (ITT-ZVT-2)) (³⁶GSK, 2018, Tabelle 1.28;³⁷GSK, 2019, Tabelle 301.10, 301.21) <p>Dieser Mittelwert liegt deutlich über der kritischen Grenze von 7,5mg/Tag (Cushing-Schwelle) für Erwachsene (¹⁷Fanouriakis, et al., 2019;⁴¹Gille, et al., 2017), die bei pädiatrischen Patienten natürlich alters- und konstitutionsentsprechend zum Teil erheblich niedriger liegt. Dies ist insbesondere bei Kindern und Jugendlichen äußerst problematisch wegen drohender schwerer Nebenwirkungen und Toxizitäten mit Folgeschäden (u.a. Muskelatrophie, Osteoporose, Hyperglykämie, erhöhtes Infektionsrisiko, Knochennekrosen, Wachstumsstörungen) (³⁰Hedrich, et al., 2018;³²Silva, et al., 2016;³⁵Thorbinson, et al., 2016;⁴²Harry, et al., 2018;⁴³Mina, et al., 2010). Im Vergleich zu</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erwachsenen werden Kinder mit SLE häufiger mit hohen Glukokortikoid-Dosen behandelt, was möglicherweise zur höheren Inzidenz und dem früheren Einsetzen von Organschäden beim jSLE beiträgt (⁴³Mina, et al., 2010).</p> <ul style="list-style-type: none">• Sonstige SLE-Medikamente: 80,6% der Patienten hatten Antimalariamittel, 64,5% erhielten Immunsuppressiva, 24,7 % NSAR, 11,8% Aspirin (Vgl: ITT-ZVT-1: 80,7% hatten Antimalariamittel, 47,4% Immunsuppressiva, 21,1% NSAR, 12,3% Aspirin; ITT-ZVT-2: 85,7% hatten Antimalariamittel, 20,0% Immunsuppressiva, 31,4% NSAR, 20,0% Aspirin) (³⁶GSK, 2018, Tabelle 1.28;³⁷GSK, 2019, Tabelle 301.10, 301.21)• Begleit- und supportive Medikation: Neben der SLE-assozierten Medikation erhielten die Patienten ein breites Spektrum zusätzlicher Medikamente um ihre SLE-bezogenen Beschwerden, Begleit- und Folgeerkrankungen zu behandeln. Dazu gehörten z.B. Hormonpräparate, Vitamine, Elektrolyte, Folsäure, Präparate zum Knochenschutz, Antibiotika und antiparasitäre Präparate, Antihypertensiva und Protonenpumpenhemmer. (³⁶GSK, 2018, Tabelle 1.30, 1.31)• Off-Label Medikation (indikationsspezifisch): Zu Baseline erhielten 6,5% der Patienten der ITT-Population Tacrolimus; 2,2% Leflunomid, 24,7% Methotrexat und 34,4% verschiedene Formen von Mycophenolat. Dies unterstreicht die Limitierung	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der zugelassenen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen. (³⁶GSK, 2018, Tabelle 1.28)</p> <p>Kinder mit SLE haben generell einen aggressiveren Verlauf, eine ungünstigere Prognose, früh irreversible Organschäden und leiden enorm unter der Steroid-Toxizität (³⁰Hedrich, et al., 2018;³²Silva, et al., 2016;³⁵Thorbinson, et al., 2016;⁴²Harry, et al., 2018;⁴³Mina, et al., 2010). Vor diesem Hintergrund besteht früh großer Handlungsbedarf. Bei Kindern wird primär immer eine komplette Remission angestrebt, die Beruhigung der Erkrankung unter früher Therapie jeglicher Symptome, um letztlich kumulierende Organschäden und damit verbunden eine erhöhte Mortalität zu minimieren. Die oben aufgelisteten Merkmale zeigen deutlich, dass das in PLUTO eingeschlossene Patientenkollektiv schwer betroffen ist. Damit haben diese Patienten einen sehr deutlichen Therapiebedarf und damit eine hohe Krankheitsaktivität.</p> <p>Fazit:</p> <p>Die EMA sieht die Ergebnisse der PLUTO-Studie als geeignet und überzeugend an und hat darauf basierend die Erwachsenen-Zulassung von Belimumab i.v. für SLE-Patienten, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität haben, analog für Kinder ab 5 Jahren erweitert (⁸GSK, 2019). Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Belimumab bei pädiatrischen Patienten waren dabei konsistent mit den Ergebnissen bei erwachsenen Patienten.</p> <p>Die Fachinformation zu Belimumab führt nur beispielhaft Kriterien zur Bestimmung einer hohen Krankheitsaktivität auf. Generell bedarf es immer der klinischen Einschätzung eines Rheumatologen.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Belimumab bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III PLUTO vorgelegt. Aus der Studie PLUTO ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen. Nur für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen wurden verwertbare Ergebnisse vorgelegt. Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität (schwere Schübe) sind nicht abschließend bewertbar und die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist aufgrund</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kinder und Jugendliche mit SLE haben meist einen aggressiveren Krankheitsverlauf verbunden mit früh auftretenden irreversiblen Langzeitschäden.</p> <p>Die Patienten, die in die PLUTO-Studie eingeschlossen wurden, hatten alle einen besonders hohen Therapiebedarf, wie die Konstellation aus Krankheitsdauer, Klinik, Wachstumsstatus, Labor, Medikation und Steroidabhängigkeit verdeutlicht. Dieser hohe Therapiebedarf impliziert eine hohe Krankheitsaktivität für das gesamte Kollektiv. Als Konsequenz ist Belimumab auf Basis der Ergebnisse dieser Patientenpopulation uneingeschränkt für die Behandlung von Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zugelassen.</p> <p>Es ist wichtig, all diese Kriterien zur Einschätzung der Krankheitsaktivität bei pädiatrischen Patienten zu berücksichtigen, um nicht Patienten mit hoher Krankheitsaktivität auf Basis limitierter Kriterien ausschließen. Aus Sicht von GSK ist das Vorgehen des IQWiG deutlich zu restriktiv und spiegelt nicht die klinische Realität dieses schwer betroffenen Patientenkollektivs wider. Daher müssen die im Dossier dargestellten Ergebnisse zu den PLUTO-Populationen im Rahmen der Nutzenbewertung entsprechend berücksichtigt werden.</p>	<p>der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Art der Auswertung nicht interpretierbar. In der Studie PLUTO traten keine Todesfälle auf. In der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau ein statistisch signifikanter Vorteil von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation gegenüber Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation. Der festgestellte positive Effekt von Belimumab in der Kategorie Nebenwirkungen bei den SUEs wird durch die nicht abschließend verwertbaren bzw. nicht interpretierbaren Daten zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht gänzlich infrage gestellt. Aufgrund der nicht abschließenden Bewertbarkeit der Daten zur Morbidität und der Nicht-Interpretierbarkeit der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der festgestellte Vorteil von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation gegenüber Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation in der Kategorie Nebenwirkungen nicht quantifizierbar. In der Gesamtschau ergibt sich für Belimumab als Zusatztherapie bei Kindern und Jugendlichen von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.</p>
<p>2. Ergebnisse der PLUTO-Studie sind interpretierbar und die Auswertung geeignet, um einen Zusatznutzen für Belimumab abzuleiten</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu folgendem Schluss: „Ergebnisse der Studie PLUTO sind auf Basis der vorliegenden Angaben nicht interpretierbar“ (S.5), da die „Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie [...] als Therapieversagen oder als ungünstiges Ereignis gewertet“ wird. (S.5).</p> <p>Diese Beurteilung ist aus Sicht von GSK nicht nachvollziehbar. Im Folgenden soll zu den beiden zugehörigen Kritikpunkten des IQWiG entsprechend Stellung genommen werden:</p> <ul style="list-style-type: none">a) „Auswertungsart von Patientinnen und Patienten mit Therapieoptimierungen außerhalb des vorgegebenen Medikationsbereich nicht sachgerecht“ (S.5)b) „Operationalisierung einzelner Endpunkte nicht sachgerecht“ (S.6) <p>Diese Kritikpunkte sind aus Sicht von GSK nicht gerechtfertigt. Eine ähnliche Thematik bezüglich Auswertungen der Studienergebnisse sowie Operationalisierung des SFI wurden bereits im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Belimumab bei erwachsenen Patienten 2011/2012 diskutiert.</p> <p>Der G-BA stellte einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Belimumab fest. Ausschlaggebend hierfür waren für den G-BA unter anderem die Vermeidung schwerer Schübe nach dem SFI. Zudem beschreibt der G-BA in den tragenden Gründen, dass ein maximaler Einsatz der für die Begleitmedikation zur Verfügung stehenden Wirkstoffe in der Erhaltungsphase nicht mehr im Sinne einer</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieoptimierung angesehen wird. (¹⁴G-BA, 2012)</p> <p>Zu a): Auswertungsart</p> <p>Genauer schreibt das IQWiG in seinen Ausführungen dazu: „<i>Sofern Therapieoptimierungen über den im Protokoll beschriebenen Medikationsbereich hinaus erforderlich waren, wurden die betroffenen Patientinnen und Patienten in den Auswertungen für dichotome Endpunkte außer unerwünschten Ereignissen als Non-Responder gewertet. Für stetige Endpunkte wurden die nachfolgenden nicht mehr erhobenen Werte durch den letzten beobachteten Wert vor Abbruch der Studienteilnahme aus Teil A ersetzt.</i></p> <p><i>Diese Art der Auswertung ist nicht sachgerecht, da die zweckmäßige Vergleichstherapie – eine patientenindividuelle Therapie – auch Dosiserhöhungen oder Hinzunahme von Wirkstoffen aus neuen Wirkstoffkategorien umfasst. Die Gabe einer solchen optimierten patientenindividuellen Therapie über den im Studienprotokoll beschriebenen Medikationsbereich hinaus führt für die betroffenen Patientinnen und Patienten jedoch dazu, dass sie in den Auswertungen der Studie PLUTO als Patientinnen und Patienten mit Therapieversagen berücksichtigt wurden und die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie somit als ungünstiges Ereignis (Therapieversagen) gewertet wurde.“ (S.5).</i></p> <p>Diese Einschätzung des IQWiG ist aus Sicht von GSK nicht nachvollziehbar.</p>	<p>Die Patienten der Studie PLUTO erhielten eine patientenindividuelle Begleittherapie zur Behandlung des SLE. Patienten im randomisierten Teil der Studie PLUTO wurden als Patienten mit einem Therapieversagen gewertet, sofern eine Optimierung der patientenindividuellen Therapie erforderlich war. Diese Patienten, die eine Therapieoptimierung im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhielten, wurden in den Auswertungen für dichotome Endpunkte (außer unerwünschten Ereignissen) als Non-Responder gewertet. Für stetige Endpunkte wurden die nicht mehr erhobenen Werte durch den letzten beobachteten Wert vor Abbruch der Studienteilnahme ersetzt. Diese Art der Auswertung wird für die Nutzenbewertung kritisch gesehen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Verwendung verschiedener Wirkstoffe vorsieht. Dabei kann es erforderlich sein, dass die Patienten im Studienverlauf Optimierungen der bestehenden Therapie benötigen, z. B. durch Dosiserhöhungen oder Hinzunahme eines Wirkstoffs aus einer neuen Wirkstoffkategorie. Die Patienten, die eine Anpassung der Therapie erhielten, wurden im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt. Aufgrund der fehlenden Zusatztherapie im Vergleichsarm, wird zudem vermutet, dass für die Patienten in der zu betrachtenden ITT-ZVT2-Population im Vergleichsarm häufiger eine Optimierung der bestehenden Therapie und Wertung als Therapieversager als im Belimumabarm erfolgte. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in der mündlichen Anhörung erhielten in der ITT-ZVT2-Population 5% im Belimumabarm vs. 29 % im Vergleichsarm eine Optimierung der bestehenden Therapie. Es kann deshalb nicht ausgeschlossen werden, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Ziel einer Lupus-Therapie ist es, die Erkrankung zu beruhigen und in Remission zu bringen. Über eine gesenkte Krankheitsaktivität wird erreicht, dass weniger Krankheitsschübe auftreten, weniger Glukokortikoide und weitere Medikamente zur Schubtherapie benötigt werden und sich so letztlich die Prognose der Patienten im Hinblick auf akkumulierende Organschäden und Mortalität bessert.</p> <p>Die Effektivität dieser Therapie erkennt man also zunächst an:</p> <ul style="list-style-type: none">• Gesenkter Krankheitsaktivität• Dem nicht oder selteneren Auftreten von Schüben• Dem nicht aufkommenden Bedarf für Therapieintensivierungen• Der Möglichkeit, die Glukokortikoide in einen langfristig akzeptablen Bereich zu senken <p>Die PLUTO-Studie untersuchte, ob durch Belimumab als Add-on Therapie für Kinder und Jugendliche diese Therapieziele besser und vor allem langfristig stabiler im Sinne einer wirksamen und zuverlässigen Erhaltungstherapie erreicht werden können als durch die „Standardtherapie“ alleine. Um diese Fragestellung zu untersuchen, müssen in beiden Armen gleiche Voraussetzungen geschaffen werden. Ein erneuter/erhöhter Medikationsbedarf in der Erhaltungsphase ist gleichbedeutend mit einem Therapieversagen in beiden Armen (⁴⁴EMA, 2015).</p> <p>Es gab in der PLUTO-Studie großzügige Rahmenbedingungen für die Auswahl bzw. die Dosisfindung der individuell optimierten Standardtherapie, um die vorhandene und möglicherweise sogar zunehmende Krankheitsaktivität zu beherrschen und die Erkrankung zu stabilisieren. Diese Ziele wurden sowohl im Verum- als auch im Kontrollarm verfolgt (¹⁰GSK, 2016;⁴⁵GSK, 2016). Im Folgenden werden</p>	<p>Auswertungen für Endpunkte der Kategorien Morbidität und Lebensqualität zum Nachteil des Vergleichsarmes ausfallen. Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität SLE Responder Index, körperliche Funktionsfähigkeit mittels PedsQL, Symptomatik mittels PedsQL, schwere Schübe nach SFI und zum Endpunkt PedsQL der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität sind aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Art der Auswertungen jeweils nicht abschließend interpretierbar.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Vorgaben für die Begleitmedikation in der PLUTO-Studie dargestellt, die den Ansatz von Induktions- und Erhaltungstherapie deutlich abbilden:</p> <p><u>Phase 1 bis Woche 16:</u> es bestand ein breiter Spielraum für die gesamte Begleitmedikation. Antimalariamittel durften erhöht und neu dazu gegeben werden, Glukokortikoide nach patientenindividuellem Bedarf erhöht, Immunsuppressiva durften erhöht und ggf. sogar ausgetauscht werden (bei Toxizität oder Nicht-Verfügbarkeit). Der Studienarzt hatte somit 16 Wochen Zeit, die „Standardtherapie“ für den jeweiligen Patienten anzupassen und so zu optimieren, dass sie dessen Krankheitsaktivität bestmöglich beruhigt.</p> <p><u>Phase 2 bis Woche 24:</u> Stabilisierung der Dosierung. Antimalariamittel und Immunsuppressiva durften weiterhin ausgetauscht werden (bei Toxizität oder Nicht-Verfügbarkeit), ihre Dosierung sollte aber den Maximalwert von Baseline (Studieneinschluss mit interventionsbedürftiger Krankheitsaktivität) oder Woche 16 (ggf. maximierte Therapedosis) nicht mehr überschreiten. Glukokortikoide durften weiterhin erhöht werden. Bis Woche 24 konnten die Ärzte mit einem noch immer bestehenden breiten Spielraum für die Kortikosteroide eine stabile Maximaldosis einstellen, die die Krankheitsaktivität des Patienten bestmöglich beherrscht. Sie konnten eine Medikation suchen, die ihnen eine gute Führung dieses Patienten ermöglicht.</p> <p><u>Phase 3 bis Woche 44:</u> Stabilisierung der Erhaltungstherapie. Weiterhin durfte für Antimalariamittel und Immunsuppressiva ein Austausch erfolgen (bei Toxizität oder Nicht-Verfügbarkeit), die Maximaldosis von Baseline oder Woche 16 sollte jedoch nicht überschritten werden. Die Glukokortikoide sollten sich wieder dem Initialbereich nähern, also der Dosierung, die die Patienten bei Baseline und akutem Therapiebedarf</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gebraucht haben. Dabei durften trotzdem noch Anpassungen von maximal 25% oder 5 mg gegenüber der Baseline-Dosis vorgenommen werden. Ein Patient, der beispielsweise bei Baseline 10mg bekommen hat, dann aber im Verlauf auf 5mg gesenkt werden konnte, durfte innerhalb der Protokoll-Vorgaben auf 15mg/Tag erhöht werden. Außerdem galt als durchschnittliche Dosis die mittlere Dosis der letzten 7 Tage, was auch höhere Einzeldosen zuließ, ohne dass ein Patient direkt als Therapieversager gewertet wurde. Die zuvor für diesen Patienten gefundene Standardtherapie durfte also in den ggf. hohen Dosen fortgesetzt werden und auch für die Glukokortikoide bestand noch ein großzügiger Spielraum.</p> <p><u>Phase 4 bis Woche 52</u>: Stabile Erhaltungstherapie. In diesen letzten 8 Wochen wurden bei sonst gleichbleibenden Rahmenbedingungen auch die Glukokortikoid-Dosis soweit eingeschränkt, dass sie die bei Baseline oder in Woche 44 erreichte Maximaldosis nicht mehr überschreiten sollte.</p> <p>Über die gesamte Zeit durften NSAR (symptomatische Therapie) bedarfsgerecht eingesetzt werden, sollten aber von Woche 44 bis 52 eine stabile Dosierung haben.</p> <p>Für die gesamte Co-Medikation in der PLUTO-Studie ist zu beachten, dass auch diverse off-label-Therapeutika erlaubt waren, um den Therapiealltag bestmöglich abzubilden und die vorhandenen therapeutischen Möglichkeiten im Studienkontext so wenig wie möglich einzuschränken.</p> <p>Es bestanden also insgesamt weite Anpassungsmöglichkeiten für die zugelassenen Therapieoptionen der zVT im Rahmen der Studie. Die Studienärzte hatten in der PLUTO-Studie ausreichend viel Zeit, für jeden Patienten die optimierte Standardtherapie für die</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Remissionserhaltung zu finden.</p> <p>Wie oben beschrieben, wurden vor allem die Vorgaben zur Begleitmedikation bezüglich der Steroidgabe in der Erhaltungsphase eingeschränkt. Glukokortikoide haben einen schnellen Einfluss auf die Krankheitsaktivität und die ihr zugrundeliegenden inflammatorischen Prozesse. Gleichzeitig ist ihre Minimierung und optimalerweise per Leitlinien sogar der komplette Verzicht auf Glukokortikoide eines der dringlichsten Therapieziele beim SLE (¹⁷Fanouriakis, et al., 2019;¹⁸Van Vollenhoven, et al., 2014).</p> <p>Eine Erhöhung der Steroide in der Erhaltungsphase indiziert deutlich, dass die Krankheitsaktivität nicht mehr stabil kontrolliert ist und der Patient einen Schub hat. In der PLUTO-Studie bestand in der Induktionsphase und in der Phase zur Stabilisierung der Erhaltungstherapie ein großer Freiraum, insbesondere auch die Steroide nach Bedarf anzupassen. Nach diesem langen Zeitraum der Therapieoptimierung muss aber untersucht werden, ob das Therapieziel einer stabilen Erhaltungstherapie erreicht wurde. Jeder danach aufkommende Bedarf für eine Therapieeskalation ist ein Therapieversagen der Erhaltungstherapie, womit der Patient letztlich wieder in eine Induktionsphase eintritt. Dies gilt sowohl für den Verum- als auch den Vergleichsarm der PLUTO-Studie. Somit ist ein höherer Anteil der Therapieversager im Vergleichsarm keine Verzerrung, sondern unterstreicht die Wirksamkeit von Belimumab.</p> <p>Das IQWiG hat in seiner Bewertung bereits festgestellt, dass die in der Studie möglichen Therapieoptimierungen eine adäquate Umsetzung der zVT darstellt („[...] Therapieoptimierung im Sinne der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorenthalten wurde.“ S.18). Allerdings ist aus Sicht von GSK die Wertung von Patienten als Therapieversager, wenn diese mehr als die bereits weit gefasste</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erlaubte Begleitmedikation benötigen, ebenso sachgerecht. Denn eine solche Überschreitung zeigt, dass die Therapieziele durch die entsprechende Therapie nicht erreicht werden können und impliziert somit ein Therapieversagen und damit keine weitere Optimierung bzw. Anpassung im Sinne der zVT.</p> <p>Eine ähnliche Definition der Therapieversager wie in der PLUTO-Studie wurde auch in den Studien BLISS-52 und BLISS-76 festgelegt. In seinen Tragenden Gründen zum Beschluss zu Belimumab 2012 kommt der G-BA zu dem Schluss, dass ein maximaler Einsatz der Begleitmedikation unter anderem auch von Glukokortikoiden nicht mehr im Sinne einer optimierten Standardtherapie gesehen werden kann:</p> <p><i>„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.“</i> (¹⁴G-BA, 2012)</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zu b): Operationalisierung Endpunkte</p> <p>Das IQWiG schreibt in seiner Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Manche Endpunkte wurden direkt über die Optimierung der Begleitmedikation (Hinzunahme / Absetzen einzelner Arzneimittel und / oder Änderungen der Dosis) operationalisiert. Dies ist nicht sachgerecht und wird am Beispiel des Endpunkts „Schub nach SELENA-SLEDAI SLE Flare Index (SFI)“ erläutert. Auf diesem Endpunkt beruht insbesondere der vom pU festgestellte Zusatznutzen für die ITT-ZVT-2-Population. Die Ergebnisse dieses Endpunkts sind aufgrund der Operationalisierung jedoch nicht interpretierbar. Gemäß dem Endpunkt „Schub nach SFI“ ist ein Schub definiert als das Eintreten von mindestens einer aus mehreren (teilweise nicht patientenrelevanten) Komponenten; darunter befinden sich auch Komponenten, die durch die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Ereignissen führen. Dies betrifft die Erhöhung der Prednison-Dosis oder die Hinzunahme neuer Wirkstoffe (wie bspw. Hydroxychloroquin, Azathioprin, Cyclophosphamid).</i></p> <p><i>Eine Erhöhung der Prednison-Dosis auf bis zu 0,5 mg/kg pro Tag wurde beispielsweise als milder/moderater Schub und eine Erhöhung der Prednison-Dosis auf über 0,5 mg/kg pro Tag als schwerer Schub gewertet. Eine für die Patientin/den Patienten erforderliche Therapieoptimierung (Prednison-Dosiserhöhung als mögliche Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) wird somit als ungünstiges Ereignis (milder/moderater oder schwerer Schub) gezählt.“</i> (S.20)</p> <p>Der SLE-Flare-Index „SFI“ ist ein anerkanntes Instrument zur Erfassung</p>	<p>Die Vermeidung von Schüben in der Behandlung des SLE ist patientenrelevant.</p> <p>Der Endpunkt der Kategorie Morbidität „Schwere Schübe nach SFI“ wurde in der Studie PLUTO definiert als das Eintreten von einer aus mehreren Komponenten; darunter befinden sich auch Komponenten, die durch die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu 8 Ereignissen führen. Dies betrifft die Erhöhung der Prednison-Dosis oder die Hinzunahme neuer Wirkstoffe wie Antimalariamittel oder NSAID. Eine erforderliche Therapieoptimierung als mögliche Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird somit als ungünstiges Ereignis (Schub) gezählt. Eine weitere Komponente bestand in der Erhöhung des SELENA-SLEDAI auf > 12 Punkte nach der ursprünglichen Definition des SFI. Dieses Vorgehen entspricht nicht der Einteilung nach dem modifizierten SFI gemäß Studienprotokoll der Studie PLUTO wonach Schübe, die ausschließlich das Kriterium einer Veränderung auf mehr als 12 Punkte im SELENA-SLEDAIScore erfüllen, im modifizierten SFI nicht mehr als schwerer Schub kategorisiert werden. Im Nachgang zur mündlichen Anhörung von Belimumab wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die jeweiligen Kriterien für einen schweren Schub nach SFI für Patienten der ITT-ZVT2 Population aufgelistet. Bei einem relevanten Anteil der Patienten wurde allein die Erhöhung der Prednison-Dosis als Schub gewertet. Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie des SLE, werden häufig Glukokortikoide sowohl zur Induktions- und Erhaltungstherapie als auch zur Behandlung von Schüben und schweren Schüben eingesetzt. Grundsätzlich wird zwar davon ausgegangen, dass die Erhöhung einer Prednison-Dosis</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und Einteilung von Krankheitsschüben beim SLE. Er kombiniert Scores zur Krankheitsaktivität (SELENA-SLEDAI und PGA), klinische Organbeteiligungen und Merkmale mit dem daraus resultierenden medikamentösen Interventionsbedarf.</p> <p>Die Bestandteile des SFI hängen kausal zusammen. Die klinische Symptomatik eines Patienten verschlechtert sich, es treten neue Symptome auf oder die Beteiligung eines Organsystems wird gravierender. Dies wird festgehalten in den klinischen Elementen SELENA-SLEDAI, PGA und neu auftretende oder verschlechterte Symptomatik. Gleichzeitig werden die Folgen dieser Verschlechterung in Form von Erhöhung der Steroiddosis, Bedarf an neuen Medikamenten, oder Hospitalisierungen erfasst.</p> <p>Der Bedarf bzw. die Erhöhung von Kortikosteroiden ist ein allgemein anerkannter, sinnvoller Parameter zur Erfassung und Klassifizierung von SLE-Schüben im SFI. Im Rahmen der mündlichen Anhörung zu Belimumab bei erwachsenen Patienten, wurde dies auch von einem medizinischen Experten bestätigt (⁴⁶G-BA, 2012).</p> <p>Da Kortikosteroide generell die Krankheitsaktivität mit schneller Wirkung durchbrechen können, ist der Bedarf, diese zu erhöhen, ein sehr sensibler klinischer Marker für therapiebedürftige Verschlechterungen der Erkrankung und damit für Schübe.</p> <p>Der Endpunkt „Vermeidung von Schüben in der Behandlung des SLE“ war bereits Bestandteil des Nutzenbewertungsverfahrens für erwachsene Patienten mit SLE und wurde seitens des G-BA als patientenrelevant bewertet. Berücksichtigt wurde die Vermeidung schwerer Schübe nach dem SFI (¹³G-BA, 2012; ¹⁴G-BA, 2012). Die Einteilung des Schweregrads der Schübe war in den für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien BLISS-52 und BLISS-76</p>	<p>insbesondere bei Kindern und Jugendlichen in der Regel aufgrund einer klinischen Symptomatik (z.B. einem Schub) erfolgt. Allerdings kann im Umkehrschluss nicht davon ausgegangen werden, dass jedwede Steigerung einer Prednison-Dosis auf einen schweren Schub zurückzuführen ist. Die vom pharmazeutischen Unternehmer für den Endpunkt „Schwere Schübe nach SFI“ gewählte Operationalisierung wird für die Nutzenbewertung als kritisch angesehen, da zudem auch eine Dosiserhöhung von Antimalariamitteln und die Hinzunahme von NSAR als schwerer Schub gewertet wurden. Es zeigt sich in der vom pU gewählten Analyse, welche jegliche Therapieanpassung und die Veränderung im SELENA-SLEDAI einschließt, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belimumab. Auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Daten wurden darüber hinaus zwei Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt schwere Schübe nach SFI durchgeführt. In diesen Sensitivitätsanalysen bleiben Patienten, bei denen allein eine Therapieanpassung als Schub gewertet wurde sowie zusätzlich Patienten, bei denen eine Erhöhung des SELENA-SLEDAI auf > 12 als Schub gewertet wurde, ohne Berücksichtigung. Es zeigt sich in keiner der beiden Analysen ein statistisch signifikanter Unterschied. Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse und Unsicherheiten bleibt fraglich, ob sich hieraus ein Vorteil ableiten lässt</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf gleiche Weise operationalisiert wie in der PLUTO-Studie (¹¹GSK, 2009; ¹²GSK, 2010). Gerade die Verhinderung schwerer Schübe gemäß dem SFI war einer der zentralen Faktoren für die Bestätigung eines beträchtlichen Zusatznutzens für Belimumab durch den G-BA:</p> <p><i>„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 therapierelevanten Nutzens dar.“</i> (¹⁴G-BA, 2012).</p> <p>Zudem wurde auch im Rahmen der G-BA-Beratung zur Nutzenbewertung für Belimumab für pädiatrische Patienten die Vermeidung von Schüben als patientenrelevant erachtet und darauf verwiesen, dass die Vermeidung von schweren Schüben gemäß SFI im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bereits berücksichtigt wurde (⁴⁷G-BA, 2018)</p> <p>Fazit:</p> <p>Aus Sicht von GSK sind die Ergebnisse der PLUTO-Studie interpretierbar und die Auswertung geeignet, um einen Zusatznutzen für Belimumab abzuleiten.</p> <p>Die in PLUTO festgelegte Definition der Therapieversager ist sinnvoll und notwendig, um das Erreichen des Therapieziels einer Stabilisierung der Erkrankung in der Erhaltungsphase zu analysieren, sowohl im Verum- als auch im Kontrollarm. Eine maximale Eskalation der Begleitmedikation bildet dabei keine Therapieoptimierung mehr ab.</p> <p>Zudem hat der G-BA bereits in der Nutzenbewertung zu Belimumab für</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Belimumab bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III PLUTO vorgelegt. Aus der Studie PLUTO ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen. Nur für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen wurden verwertbare Ergebnisse vorgelegt. Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität (schwere Schübe) sind nicht abschließend bewertbar und die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Art der Auswertung nicht interpretierbar.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich für Belimumab als Zusatztherapie bei</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erwachsene Patienten eine ähnliche Auswertung der Therapieversager in den Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76 sowie die Operationalisierung schwerer Schübe nach dem SFI berücksichtigt.</p>	<p>Kindern und Jugendlichen von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.</p> <p>Der differenzielle Ausschluss von Patienten, die eine Therapieoptimierung erhielten, führt für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen nicht dazu, dass diese nicht interpretierbar sind. Für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen der Studie PLUTO wird jedoch das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, da unklar ist wie hoch 10 der Anteil in der relevanten Teilpopulation ITT-ZVT2 der als Therapieabbrecher gewerteten Patienten ist, die nicht vollständig weiter beobachtet wurden. Angaben dazu wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nur für die ITT-Population vorgelegt. Aufgrund der bestehenden Unsicherheiten lässt sich hinsichtlich der Aussagesicherheit lediglich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)				
S.20	<p>IQWiG-Bewertung Fußnote auf S.20: <i>„Innerhalb von Modul 4 A liegen diskrepante Angaben hinsichtlich der Definition von „mildem/moderatem“ und „schwerem“ Schub vor.“</i></p> <p>Anmerkung: In Modul 4 wird die Definition von „mildem/moderatem“ und „schwerem“ Schub in Tabelle 4-6 und Tabelle 4-33 erläutert. In Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Schübe nach SFI“ liegt ein Übertragungsfehler im Dossier vor. Die genannte Tabelle ist unten aufgeführt und korrigiert. Alle Änderungen sind rot markiert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Schübe nach SFI“</p> <table border="1" data-bbox="293 1099 1131 1366"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 1099 488 1145">Studie</th> <th data-bbox="488 1099 1131 1145">Operationalisierung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 1145 488 1366">BEL114055 (PLUTO)</td> <td data-bbox="488 1145 1131 1366"> Die Auswertung erfolgt für alle Schübe und separat für schwere Schübe für: <ul style="list-style-type: none"> a) den Anteil der Patienten mit Schub (Definition: s.u.) b) die Zeit bis zum ersten Schub gemäß dem modifizierten SELENA-SLEDAI Flare (Schub) </td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Operationalisierung	BEL114055 (PLUTO)	Die Auswertung erfolgt für alle Schübe und separat für schwere Schübe für: <ul style="list-style-type: none"> a) den Anteil der Patienten mit Schub (Definition: s.u.) b) die Zeit bis zum ersten Schub gemäß dem modifizierten SELENA-SLEDAI Flare (Schub) 	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
Studie	Operationalisierung					
BEL114055 (PLUTO)	Die Auswertung erfolgt für alle Schübe und separat für schwere Schübe für: <ul style="list-style-type: none"> a) den Anteil der Patienten mit Schub (Definition: s.u.) b) die Zeit bis zum ersten Schub gemäß dem modifizierten SELENA-SLEDAI Flare (Schub) 					

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>Index (SFI) Die Analyse der „Zeit bis zum ersten Schub“ erfolgte mittels Cox (proportional hazards) Modellen.</p> <p>c) der Anteil der Patienten mit Schub im Zeitverlauf</p> <p>Der SFI kategorisiert SLE-Schübe als mild/ moderat, wenn folgendes zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung von mind. 3 (aber auf maximal 12 Punkte) im SELENA-SLEDAI von der letzten bis zur aktuellen Untersuchung <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neue Verschlimmerung: Diskoider, photosensitiver, profunder Lupus, kutane Vaskulitis, bullöser Lupus, nasopharyngeale Ulzera, Pleuritis, Perikarditis, Arthritis, Fieber <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Prednison-Dosierung: Erhöhung der Prednison Dosierung von bis zu 0,5 mg/kg/Tag <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzunahme neuer Medikation oder 	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>Krankenhauseinweisung: Zusätzliche Schmerzmedikation oder Hydroxychloroquin für die SLE Behandlung</p> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im PGA (Gesamteindruck des Arztes): Anstieg des PGA Scores um $\geq 1,0$ und $\leq 2,5$ <p>Der SFI kategorisiert SLE-Schübe als schwer, wenn folgendes zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung auf >12 Punkte im SELENA-SLEDAI von der letzten bis zur aktuellen Untersuchung <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neue/ Verschlimmerung: ZNS-SLE, Vaskulitis, Nephritis, Myositis, Thrombozyten <60.000, Hämolytische Anämie mit Hb <70 g/L oder Abnahme um Hb >3 g/L Bedarf: doppelte Prednison oder Prednison Anstieg zu >0,5 mg/kg/day, oder Hospitalisierung <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Prednison-Dosierung: 	

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>Erhöhung der Prednison Dosierung um >0,5 mg/kg/Tag</p> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzunahme neuer Medikation oder Krankenhauseinweisung: Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, oder Mycophenolat Zusätzliche Schmerzmedikation oder Hydroxychloroquin für die SLE Behandlung <p>Oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung wegen SLE-Aktivität <p>Oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im PGA (Gesamteindruck des Arztes): Anstieg des PGA Scores auf $\geq 2,5$ und $\geq 1,0$ und $\leq 2,5$ <p>Der modifizierte SELENA-SLEDAI SLE Flare Index (SFI) wertet solche Schübe nicht als schwer, die nur durch eine Erhöhung des SELENA-SLEDAI auf >12 Punkte gewertet würden (d.h. mindestens eins der anderen SFI-Kriterien für einen schweren Schub müssen präsent sein).</p>	

Literaturverzeichnis

1. EMA, European Medicines Agency. PIP Belimumab (Benlysta) - P/0183/2016 (PIP-Nr. EMEA-000520-PIP01-08-M05) 2016 09.03.2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0183/2016-ema-decision-15-july-2016-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en.pdf.
2. Brunner HI; Gladman DD; Ibañez D; Urowitz MD; Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2008; 58(2): 556-62.
3. Kamphuis S; Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010; 6(9): 538.
4. Levy DM; Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatric Clinics*. 2012; 59(2): 345-64.
5. Malattia C; Martini A. Paediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2013; 27(3): 351-62.
6. Tucker L; Uribe A; Fernandez M; Vila L; McGwin G; Apte M, et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus*. 2008; 17(4): 314-22.
7. EMA, European Medicines Agency. Assessment report Benlysta International non-proprietary name: belimumab Procedure No. EMEA/H/C/002015/II/0062 (EPAR) 2019 24.10.2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/benlysta-h-c-2015-ii-0062-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
8. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Benlysta 120 mg/400 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats 2019 02.03.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013177>.
9. EP, Europäisches Parlament. Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 2006 22.03.2018. Available from: https://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_de.pdf.
10. GSK, GlaxoSmithKline. A Multi-center, Randomized Parallel Group, Placebo-Controlled Double-Blind Trial to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Belimumab, a Human Monoclonal Anti- BLYS Antibody, Plus Standard Therapy in Pediatric Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (BEL114055 Protocol Amend 6). 2016 12.12.2016.
11. GSK, GlaxoSmithKline. Clinical Study Report: HGS1006-C1057.CSR (Bliss-52). 2009 19.03.2009.
12. GSK, GlaxoSmithKline. Clinical Study Report: HGS1006-C1056.CSR (BLISS-76). 2010 04.03.2010.
13. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Belimumab 2012 03.08.2012. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1543/2012-08-02_AM-RL-XII_Belimumab_BAnz.pdf.
14. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Belimumab 2012 02.08.2012. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2011/2012-08-02_AM-RL-XII_Belimumab_TrG.pdf.

15. GSK, GlaxoSmithKline. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Belimumab (Benlysta) , Modul 3 A, Systemischer Lupus Erythematoses (SLE) 2019 14.11.2019. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3399/2019-11-14_Modul3A_Belimumab.pdf.
16. van Vollenhoven RF; Petri MA; Cervera R; Roth DA; Ji BN; Kleoudis CS, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012: annrheumdis-2011-200937.
17. Fanouriakis A; Kostopoulou M; Alunno A; Aringer M; Bajema I; Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019: annrheumdis-2019-215089.
18. Van Vollenhoven RF; Mosca M; Bertsias G; Isenberg D; Kuhn A; Lerstrøm K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014; 73(6): 958-67.
19. Groot N; De Graeff N; Avcin T; Bader-Meunier B; Brogan P; Dolezalova P, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017; 76(11): 1788-96.
20. Sawhney S. Childhood Lupus—Diagnosis and Management. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2016; 83(2): 146-55.
21. Barron KS; Silverman ED; Gonzales J; Reveille JD. Clinical, serologic, and immunogenetic studies in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1993; 36(3): 348-54.
22. Bundhun PK; Kumari A; Huang F. Differences in clinical features observed between childhood-onset versus adult-onset systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017; 96(37).
23. Amaral B; Murphy G; Ioannou Y; Isenberg DA. A comparison of the outcome of adolescent and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2014; 53(6): 1130-5.
24. Ambrose N; Morgan T; Galloway J; Ionnoau Y; Beresford M; Isenberg D. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus*. 2016; 25(14): 1542-50.
25. Fonseca R; Aguiar F; Rodrigues M; Brito I. SAT0277 Neuropsychiatric Involvement in Juvenile-Onset Systemic Lupus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016; 75: 768.
26. Fonseca R; Aguiar F; Rodrigues M; Brito I. Clinical phenotype and outcome in lupus according to age: a comparison between juvenile and adult onset. *Reumatología Clínica*. 2018; 14(3): 160-3.
27. King KK; Kornreich H; Bernstein B; Singsen B; Hanson V. The clinical spectrum of systemic lupus erythematosus in childhood. *Arthritis and rheumatism*. 1977; 20(2 Suppl): 287-94.
28. Tarr T; Dérfalvi B; Győri N; Szántó A; Siminszky Z; Malik A, et al. Similarities and differences between pediatric and adult patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015; 24(8): 796-803.
29. Gutiérrez-Suárez R; Ruperto N; Gastaldi R; Pistorio A; Felici E; Burgos-Vargas R, et al. A proposal for a pediatric version of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index based on the analysis of 1,015 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2006; 54(9): 2989-96.
30. Hedrich CM; Smith EM; Beresford MW. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE)—Pathophysiological concepts and treatment options. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2018.

31. Lattanzi B; Consolaro A; Solari N; Ruperto N; Martini A; Ravelli AJAc, et al. Measures of disease activity and damage in pediatric systemic lupus erythematosus: British isles lupus assessment group (BILAG), European consensus lupus activity measurement (ECLAM), systemic lupus activity measure (SLAM), systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI), Physician's global assessment of disease activity (MD global), and systemic lupus international collaborating clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI; SDI). 2011; 63(S11): S112-S7.
32. Silva CA; Aikawa NE; Pereira RMR; Campos LMA. Management considerations for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients and implications on therapy. Expert review of clinical immunology. 2016; 12(3): 301-13.
33. Brunner HI; Martini A; Lovell DJ; Ruperto N. Clinical trials in children and adolescents with systemic lupus erythematosus: methodological aspects, regulatory landscape and future opportunities. Annals of the rheumatic diseases. 2018; annrheumdis-2018-213198.
34. Arıcı ZS; Batu ED; Ozen S. Reviewing the recommendations for lupus in children. Current rheumatology reports. 2015; 17(3): 17.
35. Thorbinson C; Oni L; Smith E; Midgley A; Beresford MW. Pharmacological management of childhood-onset systemic lupus erythematosus. Pediatric Drugs. 2016; 18(3): 181-95.
36. GSK, GlaxoSmithKline. A Multi-center, Randomized Parallel Group, Placebo-Controlled Double-Blind Trial to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Belimumab, a Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Plus Standard Therapy in Pediatric Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) – Double-Blind Endpoint Analysis (Part A) (GSK1550188, BEL114055). 2018 09.07.2018.
37. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol: BEL114055 , Population: Intent-to-Treat (study-population). 2019 12.06.2019.
38. CDC, Center of Disease Control and Prevention. Growth Charts 2010 04.03.2020. Available from: <https://www.cdc.gov/growthcharts/>.
39. infantchart. Children Growth Chart Calculator - CDC 2-20 Years: Stature For Age Percentile 2020 04.03.2020. Available from: <https://www.infantchart.com/child/childrenstatureage.php>.
40. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol: BEL114055 Population: Intent-to-Treat ACT Table 701.06 Steroid, Anti-malarial and Immunosuppressant Use at Baseline. 2020 27.02.2020.
41. Gille J; Schmitz L; Oster-Schmidt C. Glucokortikoide (Kapitel 6). In: Sterry W, editor. Aktuelle Dermatologie - Systemtherapeutika in der Dermatologie. 43: Thieme Verlag; 2017. p. 152-9.
42. Harry O; Yasin S; Brunner H. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. The Journal of pediatrics. 2018; 196: 22-30. e2.
43. Mina R; Brunner HI. Pediatric lupus—are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? Rheumatic Disease Clinics. 2010; 36(1): 53-80.
44. EMA, European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis 2015 02.03.2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-systemic-lupus-erythematosus-lupus_en.pdf.
45. GSK, GlaxoSmithKline. Studie BEL114055 – Rahmenbedingungen zur Begleitmedikation (eigene Darstellung auf Basis des Studienprotokolls der PLUTO-Studie 2016 12.12.2016).
46. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA hier: Wirkstoff Belimumab 2012 02.08.2012. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-7/2012-06-12_Wortprotokoll_Belimumab.pdf.

47. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-156, Belimumab zur Behandlung des systemischen Lupus Erythematoses. 2018 20.11.2018.

5.2 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	04. März 2020
Stellungnahme zu	Belimumab/Benlysta®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 15.11.2019 hat auf Grundlage des von der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren für Belimumab (systemischer Lupus erythematodes, ≥ 5 Jahre) nach § 35a SGB V begonnen.

Am 17.02.2020 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 882) zur Dossierbewertung von Belimumab (systemischer Lupus erythematodes bei Kindern und Jugendlichen) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit Produkten in der Entwicklung im entsprechenden Anwendungsgebiet nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Berechnung der Jahrestherapiekosten für Hydroxychloroquin, Azathioprin und Prednisolon**

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Jahrestherapiekosten von Hydroxychloroquin, Azathioprin und Prednisolon</p> <p>Nach Angaben des IQWiG legt der pharmazeutische Unternehmer zwar korrekterweise den Festbetrag bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für Hydroxychloroquin, Azathioprin und Prednisolon zugrunde, jedoch berücksichtigt er dabei nicht den Herstellerrabatt für diese Wirkstoffe.</p> <p>Für den Wirkstoff Hydroxychloroquin besteht ein Festbetrag der Stufe 2 sowie für die Wirkstoffe Azathioprin und Prednisolon jeweils ein Festbetrag der Stufe 1 (1). Somit entfällt gem. § 130a Abs. 3 SGB V der Herstellerrabatt für nicht-festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 6 %.</p> <p>Fazit:</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH entfällt bei Arzneimitteln unter Festbetrag der Herstellerrabatt für nicht-festbetragsgebundene Arzneimittel. Dieser sollte daher bei der Herleitung der Jahrestherapiekosten für Hydroxychloroquin, Azathioprin und Prednisolon nicht berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2020).</p> <p>Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname (Stand: 15.02.2020). 2020.

5.3 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	05.03.2020
Stellungnahme zu	Belimumab (Benlysta®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Bericht-Nr. A19-94) von Benlysta® (Belimumab) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (1).</p> <p>Belimumab ist indiziert als Zusatztherapie bei Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis < 18 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Autoantikörper mit Spezifität für Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure [Anti-dsDNA]-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) definierte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Hydroxychloroquin, Chloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil (bei starkem Nierenbefall) unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität.</p> <p>Die Nutzenbewertung von Belimumab für Patientinnen und Patienten im Alter von 5 bis < 18 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Autoantikörper mit Spezifität für Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure [Anti-dsDNA]-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen, wurde auf Grundlage der direktvergleichenden Studie PLUTO gegenüber Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation vorgenommen. Insgesamt sah das IQWiG keinen Beleg für einen Zusatznutzen. Begründet wurde diese Einschätzung mit der Nicht-Interpretierbarkeit der Ergebnisse. Konkret bemängelt das</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG die Art der Datenauswertung, die Umsetzung der ZVT als Therapieversagen oder als ungünstiges Ereignis sowie den unklaren Anteil der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität.	
<p>Ungedeckter medizinischer Bedarf bei der Behandlung von Kindern mit SLE</p> <p>SLE entsteht bei ca. 20 % aller Patienten bereits im Kindesalter (2). Bei der Behandlung von Kindern mit SLE besteht aktuell ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf. Bei Kindern tritt beispielsweise eine lebensbedrohliche Organbeteiligung häufiger auf als bei erwachsenen Patienten (3). Für die meisten Kollagenosen und Vaskulitiden bestehen jedoch kaum formale Zulassungen, weshalb bei Kindern in Deutschland sehr häufig Arzneimittel im Off-Label-Use eingesetzt werden (4). Auch die European League Against Rheumatism (EULAR) empfiehlt in schweren, therapieresistenten Fällen den Off-Label-Use von Rituximab zur Therapie des SLE (5). Eine derartige Empfehlung einer Leitlinie deutet auf einen entsprechend hohen ungedeckten medizinischen Bedarf hin. Der hohe ungedeckte medizinische Bedarf wird auch von Fachexperten regelmäßig adressiert, die auf die Notwendigkeit neuer Therapieoptionen zur Behandlung der pädiatrischen SLE hinweisen (6).</p>	Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
<p>Patientenrelevanz des Endpunktes SELENA-SLEDAI SLE Flare Index (SFI)</p> <p><u>Originalwortlaut:</u></p> <p>Dossierbewertung A19-94, S. 6.:</p> <p>„Gemäß dem Endpunkt „Schub nach SFI“ ist ein Schub definiert als das Eintreten von einer aus mehreren (teilweise nicht patientenrelevanten) Komponenten; darunter befinden sich auch Komponenten, die durch die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Ereignissen</p>	Die Vermeidung von Schüben in der Behandlung des SLE ist patientenrelevant. Der Endpunkt der Kategorie Morbidität „Schwere Schübe nach SFI“ wurde in der Studie PLUTO definiert als das Eintreten von einer aus mehreren Komponenten; darunter befinden sich auch Komponenten, die durch die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu 8 Ereignissen führen. Dies betrifft die Erhöhung der Prednison-Dosis oder die Hinzunahme neuer Wirkstoffe wie Antimalariamittel oder NSAID. Eine erforderliche Therapieoptimierung als mögliche Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird somit als ungünstiges Ereignis (Schub) gezählt. Eine weitere

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>führen.“</p> <p>Dossierbewertung A19-94, S. 20.:</p> <p>„Manche Endpunkte wurden direkt über die Optimierung der Begleitmedikation (Hinzunahme / Absetzen einzelner Arzneimittel und / oder Änderungen der Dosis) operationalisiert. Dies ist nicht sachgerecht und wird am Beispiel des Endpunkts „Schub nach SELENA-SLEDAI SLE Flare Index (SFI)“ erläutert.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Bei dem Endpunkt „SELENA-SLEDAI SLE Flare Index (SFI)“ handelt es um ein Messinstrument zur Auswertung aller Schübe, die kategorisierte werden in milde/moderate und schwere SLE-Schübe. Im Nutzenbewertungsverfahren von Belimumab im Anwendungsgebiet für erwachsene Patienten mit aktivem Autoantikörper-positivem SLE bewertete der G-BA die Vermeidung von Schüben in der Behandlung des SLE als patientenrelevant (7).</p> <p>Gemäß EULAR Leitlinie ist das Ziel der SLE-Therapie eine Remission oder niedrige Krankheitsaktivität sowie die Prävention von Schüben (5). Eine allgemein akzeptierte Definition für die Vermeidung von Schüben liegt nicht vor. Es besteht jedoch ein Konsens unter Fachexperten, dass ein Schub als eine messbare Erhöhung der Krankheitsaktivität zu definieren ist, die zu einer Anpassung der Therapie führt (5, 8). Der Endpunkt SFI erfasst die Anzahl und Ausprägung von Schüben anhand verschiedener Komponenten, wie beispielsweise dem SELENA-SLEDAI-Score, Physician’s Global Assessment (Gesamtbeurteilung des Arztes) (PGA) und Medikationsanpassungen. Somit wird die Erfassung</p>	<p>Komponente bestand in der Erhöhung des SELENA-SLEDAI auf > 12 Punkte nach der ursprünglichen Definition des SFI. Dieses Vorgehen entspricht nicht der Einteilung nach dem modifizierten SFI gemäß Studienprotokoll der Studie PLUTO wonach Schübe, die ausschließlich das Kriterium einer Veränderung auf mehr als 12 Punkte im SELENA-SLEDAIScore erfüllen, im modifizierten SFI nicht mehr als schwerer Schub kategorisiert werden. Im Nachgang zur mündlichen Anhörung von Belimumab wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die jeweiligen Kriterien für einen schweren Schub nach SFI für Patienten der ITT-ZVT2 Population aufgelistet. Bei einem relevanten Anteil der Patienten wurde allein die Erhöhung der Prednison-Dosis als Schub gewertet. Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie des SLE, werden häufig Glukokortikoide sowohl zur Induktions- und Erhaltungstherapie als auch zur Behandlung von Schüben und schweren Schüben eingesetzt. Grundsätzlich wird zwar davon ausgegangen, dass die Erhöhung einer Prednison-Dosis insbesondere bei Kindern und Jugendlichen in der Regel aufgrund einer klinischen Symptomatik (z.B. einem Schub) erfolgt. Allerdings kann im Umkehrschluss nicht davon ausgegangen werden, dass jedwede Steigerung einer Prednison-Dosis auf einen schweren Schub zurückzuführen ist. Die vom pharmazeutischen Unternehmer für den Endpunkt „Schwere Schübe nach SFI“ gewählte Operationalisierung wird für die Nutzenbewertung als kritisch angesehen, da zudem auch eine Dosiserhöhung von Antimalariamitteln und die Hinzunahme von NSAR als schwerer Schub gewertet wurden. Es zeigt sich in der vom pU gewählten Analyse, welche jegliche Therapieanpassung und die Veränderung im SELENA-SLEDAI einschließt, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belimumab. Auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Daten wurden darüber hinaus zwei Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt schwere Schübe nach</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Krankheitsaktivität und eine Beurteilung des Gesamtzustandes erlaubt. Bei Kindern ist SLE mit einem schweren und aggressiven Verlauf assoziiert und resultiert in einer höheren Krankheitsaktivität und mehr Organschäden (9). Der SFI ist somit als unmittelbar patientenrelevant einzustufen und sollte zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.	SFI durchgeführt. In diesen Sensitivitätsanalysen bleiben Patienten, bei denen allein eine Therapieanpassung als Schub gewertet wurde sowie zusätzlich Patienten, bei denen eine Erhöhung des SELENASLEDAI auf > 12 als Schub gewertet wurde, ohne Berücksichtigung. Es zeigt sich in keiner der beiden Analysen ein statistisch signifikanter Unterschied. Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse und Unsicherheiten bleibt fraglich, ob sich hieraus ein Vorteil ableiten lässt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Belimumab (systemischer Lupus erythematosus bei Kindern und Jugendlichen – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag A19-94. 2020.
2. Klein-Gitelman M, Reiff A, et al. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2002;28(3):561-77, vi-vii.
3. Brunner HI, Gladman DD, et al. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(2):556-62.
4. Moosig F, Holle J. Kollagenosen und Vaskulitiden – Was ist erlaubt in der Therapie? *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2018;77(7):569-75.
5. Fanouriakis A, Kostopoulou M, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(6):736-45.
6. Rodriguez-Smith J, Brunner HI. Update on the treatment and outcome of systemic lupus erythematosus in children. *Current Opinion in Rheumatology*. 2019;31(5):464-70.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Belimumab. 2012.
8. Ruperto N, Hanrahan L, et al. International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus*. 2011;20(5):453-62.
9. Mina R, Brunner HI. Pediatric Lupus – Are There Differences in Presentation, Genetics, Response to Therapy, and Damage Accrual Compared with Adult Lupus? *Rheumatic Disease Clinics*. 2010;36(1):53-80.

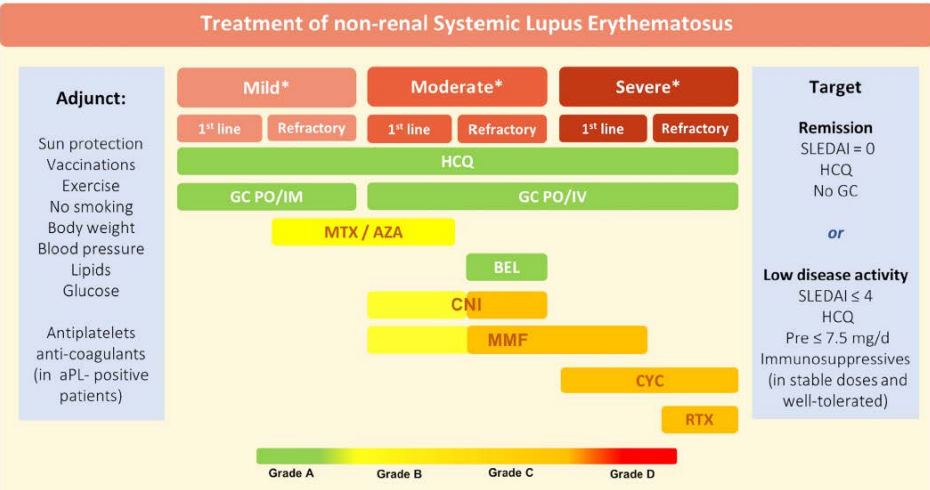
5.4 Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	02.03.2020
Stellungnahme zu	Belimumab (Benlysta®) (2019-11-15-D-499)
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) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Belimumab in der pädiatrischen Zulassungserweiterung als pharmazeutischer Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none">• Azathioprin (Azamedac®) [1],• Methotrexat (metex®, MTX medac, Methotrexat medac, Trexject®) in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Fertigspritze und Fertigen [2] [3] [4] [5] [6],• Leflunomid (Leflunomid medac) [7]. <p>Die vorgenannten Wirkstoffe werden in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG bzw. GlaxoSmithKline Ltd. [8] [9] [10] [11], in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [12] und im entsprechenden IQWiG-Bericht [13] angeführt.</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p>2) Die Wirkstoffe Azathioprin, Methotrexat und zum Teil Leflunomid werden weltweit zur Behandlung systemischen Lupus erythematodes (SLE) eingesetzt und sind in Behandlungsempfehlungen und Behandlungsleitlinien angeführt [14] [15] [16] [17] [18]</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Recommendation</p>  <p>(Quelle Abbildung: Fanouriakis ARD 2019 [14])</p> <p>sowie Bestandteil der patientenindividuellen Begleitmedikation der durch den pharmazeutischen Hersteller vorgelegten Studie PLUTO [11] [13].</p>	
<p>3) Ogleich die systematische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem aktuellen Nutzenbewertungsverfahren zu Belimumab in der pädiatrischen Indikation im September 2018 abgeschlossen wurde, beantragt Medac die Ergänzung und Bewertung folgender bislang älterer nicht berücksichtigter Literatur durch den G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tunnicliffe DJ et al., Diagnosis, Monitoring, and Treatment 	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines [16],</p> <ul style="list-style-type: none"> Bertsias GK et al., Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis [18]. 	
<p>4) Um dem Wunsch des G-BA nach der vorgegebenen zVT zu entsprechen, hat der pharmazeutische Unternehmer die 2012 ohne Deutschland gestartete und mit insgesamt 93 Patienten begrenzte PLUTO-Phase 2-Studie um die off label eingesetzte Begleitmedikation auf 57 bzw. 35 Patienten bereinigt [8] [11]. Inwieweit diese Daten für die Fragestellung ausreichend aussagefähig sind, kann von Medac nicht sachgerecht eingeschätzt werden. Aber das nunmehr vorliegende Dossier kann nicht mehr den ursprünglich realistischen Versorgungskontext widerspiegeln und wirkt nunmehr bestenfalls artifiziell.</p>	<p>Aus der ursprünglich vorgelegten PLUTO Studie kann lediglich die ITT-ZVT-2 Population zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Da diese Population nur noch aus n=21 versus n=14 Patienten besteht, was eine deutlich geringere Anzahl an Patienten verglichen mit der Gesamtpopulation der PLUTO Studie ist, ist es gerechtfertigt die Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt herabzustufen.</p>
<p>5) Bedauerlicherweise umfasst die pädiatrische Zulassungserweiterung des Wirkstoffs Belimumab lediglich den Einsatz des Wirkstoffs als intravenöse Infusionstherapie [19] und nicht die inzwischen erhältlichen patientenorientierteren und kindgerechteren Darreichungsformen Fertigen bzw. Fertigspritze [20].</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p>6) Wie in dem Nutzendossier des pharmazeutischen Unternehmens richtig angeführt, ist der Wirkstoff Methotrexat für</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die Indikation SLE nicht zugelassen [9]. Gleichwohl erschließt sich Medac nicht, warum GlaxoSmithKline als diesbezüglichen Beleg die Fachinformation einer ausschließlich onkologisch zugelassenen MTX-Produktlinie von Medac und nicht Produktlinien mit zugelassenen Autoimmunerkrankungen wählt [2-6].	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Azamedac® 50 mg Filmtabletten, Wedel Juni 2016
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® PEN, Wedel November 2016
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Februar 2017
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel September 2017
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Tabletten, Wedel November 2014
- [6] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Trexject® 10 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Mai 2017
- [7] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Leflunomid medac 20 mg Filmtabletten, Wedel Juni 2017
- [8] GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Belimumab (Benlysta®) Modul 1, o.O. 2019
- [9] GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Belimumab (Benlysta®) Modul 2, o.O. 2019
- [10] GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Belimumab (Benlysta®) Modul 3A, o.O. 2019
- [11] GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Belimumab (Benlysta®) Modul 4A, o.O. 2019
- [12] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: Belimumab, o.O. 2018
- [13] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Belimumab – (systemischer Lupus erythematosus bei Kindern und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2020 (= IQWiG-Berichte Nr. 882)
- [14] Fanouriakis A et al., 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:736-745.
- [15] Groot N et al., European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1788-1796.
- [16] Tunnicliffe DJ et al., Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care Res.* 2015;67:1440-1452.
- [17] Fischer-Betz R et al., Empfehlungen zum Einsatz von Belimumab beim systemischen Lupus erythematosus. *Z Rheumatol* 2013;72:462–467.
- [18] Bertsias GK et al., Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1771-1782.

- [19] GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Fachinformation Benlysta 120 mg/400 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats, München Oktober 2019
- [20] GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Fachinformation Benlysta 200 mg Injektionslösung im Fertigpen & Benlysta 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, München Oktober 2019

5.5 Stellungnahme Professor Horneff

Datum	<< 03.März.2020 >>
Stellungnahme zu	<< Belimumab/Benlysta >>
Stellungnahme von	<< Prof. Dr. Gerd Horneff Leiter Kinderreumazentrum Sankt Augustin Direktor Zentrum Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie Asklepios Klinik Sankt Augustin Vorsitzender der Initiative für das rheumakranke Kind e.V.>>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof Dr. Gerd Horneff

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Als Behandler von Kindern und Jugendlichen mit einem SLE sehe ich einen Widerspruch in der Zulassung als eine additive therapeutische Option zu bereits bestehender, aber nicht ausreichend effektiver oder aber unverträglicher Therapie mit Hydroxychloroquin, Chloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil darin, diese genannte Therapie zugleich als zweckmäßige Vergleichstherapie einzustufen. Diese Substanzen sind kein geeigneter Ersatz oder Vergleich zu Belimumab.</p> <p>Darüber hinaus ist zu bemängeln, dass weder für Hydroxychloroquin, noch für Chloroquin, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil eine Zulassung zur Behandlung des SLE bei Kindern besteht. Plazebo-kontrollierte Doppelblindstudien mit Wirksamkeitsnachweis für Kinder stehen für keine der genannten Substanzen zur Verfügung.</p> <p>Kortikosteroide sind als (oft notwendigerweise langfristig zu verabreichende) zweckmäßig Vergleichstherapie abzulehnen, da diese längerfristige Anwendung von Kortikosteroiden zu nicht vertretbaren Risiken und Schäden führt, so zu Cushingoid mit Adipositas, Striae distensae, Steroidakne, Muskelatrophie, Bluthochdruck, verminderte Glukosetoleranz, Wachstumsstörungen, Osteoporose (Wirbelkörperverformung/ Kompressionsfrakturen), gastrointestinalen Blutungen, gastrointestinalen Ulcera, subkapsuläre Linsentrübung (Katarakt), Glaukom, Hüftkopfnekrose und andere aseptische Knochennekrosen, Pseudotumor cerebri, Psychose und Infektionsneigung (Soor, Herpes zoster, Herpes simplex,</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zur Behandlung des systemischen Lupus erythematoses stehen die zuvor genannten Wirkstoffe zur Verfügung. Die systematische Recherche ergab, dass für das Anwendungsgebiet „Behandlung der juvenilen SLE“ zum jetzigen Zeitpunkt kein einheitlicher Therapiealgorithmus existiert. Patienten mit juveniler SLE werden patientenindividuell unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der potentiellen Vortherapie und der vorherrschenden Krankheitsaktivität therapiert. Die Überlegenheit einzelner zugelassener Wirkstoffe ist im Rahmen der vorhandenen Evidenz nicht abschließend ersichtlich. Patienten werden in der Regel zunächst auf eine optimierte Behandlung mit Glukokortikoiden, Antimalariamitteln (Hydroxychloroquin oder Chloroquin) und zur symptomatischen Behandlung auf NSAID eingestellt. Bei unzureichendem Ansprechen kommen Immunsuppressiva (wie Azathioprin) zum Einsatz. Bei anhaltender hoher Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) trotz Standardtherapie, war Belimumab als Zusatztherapie bisher ausschließlich für Erwachsene zugelassen. Arzneimittel, die als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt werden, müssen gemäß § 6, Abs. 3, Nr. 1, 5. Kapitel der VerfO des G-BA grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. Von diesem Grundsatz kann abgewichen werden, wenn durch den G-BA eine Verordnungsfähigkeit eines Arzneimittels im Off-Label gemäß § 30 Abs. 1 des Abschnittes K der AM-RL im betreffenden Anwendungsgebiet gegeben ist. Durch den Beschluss</p>

Stellungnehmer: Prof Dr. Gerd Horneff

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>opportunistische Infektionen (1,2,3). Kinder sind in höherem Masse von solchen Nebenwirkungen und Risiken betroffen als Erwachsene.</p> <p>NSAR sind als eine zweckmäßige Vergleichstherapie abzulehnen, da ihnen kein immunsuppressiver oder immunmodulierender Wirkeffekt zuzuschreiben ist.</p> <p>Kontrollierte Studien mit einer Mindestdauer von 1 Jahr existieren mit keiner der genannten Substanzen.</p>	<p>vom 21. 5 September 2017 über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL) der Anlage VI - Off-Label-Use zu Mycophenolatmofetil/ Mycophenolensäure bei Lupus nephritis (betreffend Klasse III-V), wurde eine entsprechende Regelung für den Einsatz von Mycophenolatmofetil/ Mycophenolensäure bei Lupus nephritis getroffen. Cyclophosphamid ist ausschließlich für schwere, progrediente Formen von Lupus Nephritis zugelassen. Die Lupus Nephritis (LN) ist eine Verlaufsform bzw. Organmanifestation des Lupus erythematodes, welche mit schwerwiegenden Komplikationen assoziiert sein kann. Die Behandlung von Patienten mit einer schweren LN (Klasse III-V) wird gemäß Fachinformation von Belimumab derzeit nicht empfohlen, so dass Cyclophosphamid und Mycophenolatmofetil/ Mycophenolensäure nicht indiziert und damit nicht Bestandteil der zugrundeliegenden zweckmäßigen Vergleichstherapie sind. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität kommen somit für juvenile SLE Patienten ab 5 Jahren folgende Wirkstoffe infrage: Hydroxychloroquin, Chloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide, Azathioprin. Es wird vorausgesetzt, dass die Standardtherapie im Rahmen einer Studie in beiden Armen eingesetzt wird. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Eine weitere Differenzierung der Patientenpopulation, im Sinne von Patienten die auf Standardtherapie versagt haben, wird aufgrund fehlender abgrenzender Kriterien sowie fehlender einheitlicher</p>

Stellungnehmer: Prof Dr. Gerd Horneff

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapieempfehlungen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen.
<p>Therapiestandards</p> <p>Standards zur Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern mit SLE stehen anhand von internationalen Studien zur Verfügung. Brunner et al berichten über 67 Kinder mit SLE (4). Zu 64% erfolgte eine Therapie mit Azathioprin, zu 25% mit Cyclophosphamid, zu 9% mit Methotrexat und zu 2% mit Cyclosporin A. Tarr et al berichten über 79 Kinder mit SLE (5). Zu 55,7% erfolgte eine Therapie mit Azathioprin, zu 25,3% mit Cyclophosphamid, zu 16,5% mit Methotrexat zu 15,2% mit Mykophenolat-Mofetil.</p> <p>Therapiepraxis in Deutschland</p> <p>Aktuelle Daten der Kinderkerndokumentation stehen zum Jahr 2018 zur Verfügung (6). Die Kinderkerndokumentation wurde im Dossier bereits aufgeführt und muss nicht erläutert werden. In 2018 wurden insgesamt 220 Kinder mit einem SLE dokumentiert. 19 davon wurden in Sankt Augustin betreut.</p> <p>74,5% der Patienten erhielten eine Basistherapie. 64,5% erhielten Hydroxychloroquin, 28,6% erhielten Mycophenolat-Mofetil, 19,5% erhielten Azathioprin und 8,6% erhielten Methotrexat.</p> <p>Demnach zählen neben Hydroxychloroquin alle 3 genannten Immunsuppressiva, Methotrexat, Cyclosporin A und Mykophenolat-Mofetil zur Behandlungsrealität. Ein bedeutsamer Teil der Kinder erhielt eine Zytostatikatherapie mit Cyclophosphamid.</p> <p>Die Anwendung aller genannter Medikamente in Deutschland</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weiter oben in der Stellungnahme.</p>

Stellungnehmer: Prof Dr. Gerd Horneff

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>entspricht dem internationalen Standard. Der Ausschluss von Patienten unter Therapie mit MMF oder MTX ist somit abzulehnen, weil diese Therapien in Deutschland zum Standard der Versorgung gehören.</p> <p>Im Kindesalter stehen für die Behandlung von Patienten mit einem SLE keine anderen geprüft wirksamen Medikamente als Belimumab zur Verfügung.</p> <p>Die bei klinischen Prüfungen an erwachsenen SLE Patienten gewonnenen Erkenntnisse werden mittels Extrapolation auf das Kindesalter übertragen und so zur Therapie genutzt. Die besonderen Aspekte des kindlichen Organismus müssen Berücksichtigung finden.</p> <p>Hierzu zählen insbesondere noch nicht abgeschlossenes Wachstum und Entwicklung und die Unreife des Immunsystems. Daneben müssen Besonderheiten bei der Versorgung von Kindern berücksichtigt werden, die eine problematischer Anwendung und Überwachung einer Arzneimitteltherapie mit sich bringen. Diese sind insbesondere im off label-Bereich besonders problematisch. Speziell in der Indikation zugelassenen Arzneimitteln ist somit der Vorzug zu geben.</p>	
<p>Therapieziele und Notwendigkeit</p> <p>Ziel der Therapie ist eine Remission, ein Zustand ohne nachweisbare</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Prof Dr. Gerd Horneff

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheitsaktivität, alternativ die niedrigst mögliche Krankheitsaktivität.</p> <p>Der SLE bei Kindern geht häufiger mit einer Organbeteiligung (Niere und ZNS) einher als bei Erwachsenen (4). Eine anhaltend aktive Erkrankung ist deshalb nicht akzeptabel, zudem Schäden früh, binnen 2-5 Jahren auftreten (7).</p> <p>Aufgrund des frühen Erkrankungsalters müssen Patienten bei Erkrankung im Kindesalter eine längere Lebenszeit mit Arzneimitteln behandelt werden als im Erwachsenenalter erkrankte Patienten. Schäden traten in >50% bereits in den ersten Erkrankungsjahren auf (7). Die überwiegende Mehrheit der Schäden entwickeln sich innerhalb von 2 Jahren nach der Diagnose. Betroffen sind Nierenschäden, ZNS-Schäden und muskuloskelettale Schäden. Myokardinfarkte treten nach 5 Jahren auf.</p>	
<p>Krankheitsaktivität</p> <p>Bei einem SLEDAI von ≥ 6 Punkten bestehen entweder erhebliche labormedizinische Aktivitätszeichen (zumindest aber 3) oder eine Kombination aus labormedizinischen und klinischen Aktivitätszeichen oder mehreren klinischen Aktivitätszeichen oder eine ZNS-Beteiligung.</p> <p>Damit besteht bei einem SLEDAI von ≥ 6 Punkten immer eine nicht-tolerable, also behandlungsbedürftige klinische Aktivität.</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p>Bewertung von Teilpopulationen</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bewertet wurden Teilpopulation, gebildet, weil Medikamente wie z.B. Methotrexat, Tacrolimus oder Leflunomid in Deutschland nicht zur Behandlung des Lupus zugelassen sind. Festzustellen ist aber, dass es in Deutschland überhaupt keine für den SLE bei Kindern zugelassenen Arzneimittel gibt. Auch Azathioprin oder Antimalarika sind nicht zur Behandlung des juvenilen SLE zugelassen. Z.B. ist Hydroxychloroquin für Kinder mit einer juvenilen Arthritis zugelassen und für Erwachsene mit SLE, nicht aber für Kinder mit SLE. Eine randomisierte kontrollierte Studie mit Kindern mit SLE gibt es nicht. Auch Azathioprin ist in keiner Weise und keiner Indikation speziell für Kinder zugelassen. Randomisierte kontrollierte Studie mit Kindern mit SLE gibt es nicht.</p> <p>Die Bildung einer Subkohorte zur Auswertung führt zum Ausschluss gerade der besonders schwer erkrankten Patienten, die schon vor Studienteilnahme mit stärkeren Immunsuppressiva behandelt wurden bzw. werden mussten, und bei denen diese Therapie aber nicht ausreichend wirksam war. Gerade diese Population hätte aber einen Nutzen benötigt. Deshalb ist der Ausschluss von 36 von insgesamt 93 Patienten abzulehnen.</p> <p>Auch der Ausschluss von Patienten, die zur einem früheren Zeitpunkt eine Exposition mit Mycophenolatmofetil aufwiesen, ist ungerechtfertigt. Mycophenolatmofetil ist nicht zur Behandlung des SLAE zugelassen. Zwar besteht speziell für Mycophenolatmofetil ein GBA. Beschluss der Verordnungsfähigkeit bei Lupusnephritis, doch bleibt das Medikament weiterhin ungeprüft, nicht zugelassen und wird nicht ausschließlich bei der Lupusnephritis eingesetzt.</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die in der Studie PLUTO verabreichte Begleitmedikation umfasste auch Wirkstoffe, die in Deutschland nicht zur Behandlung des SLE zugelassen sind (z. B. Tacrolimus) oder nur gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Off-label Use) verordnungsfähig sind (Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis). Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Gesamtpopulation (ITT-Population; 53 vs. 40 Patienten) ergänzend dar und zieht die Ergebnisse der Teilpopulationen ITT-ZVT1 (32 vs. 25 Patienten) und ITT-ZVT2 (21 vs. 14 Patienten) zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Die ITT-ZVT1-Population entspricht der ITT-Population ohne die Patienten, die Wirkstoffe als Begleitmedikation erhalten hatten, die in Deutschland nicht zugelassen sind (Methotrexat, Tacrolimus, Leflunomid). Die ITT-ZVT2- Population entspricht der ITT-ZVT1-Population ohne die Patienten, die im Studienverlauf mindestens einmal Mycophenolat als Begleitmedikation erhalten hatten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird in den vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewerteten Populationen am besten in der ITT-ZVT2 Population abgebildet. Demzufolge wird für die Nutzenbewertung nur die vorgelegte Teilpopulation ITT-ZVT2 herangezogen.</p> <p>Aus der ursprünglich vorgelegten PLUTO Studie kann lediglich die ITT-ZVT-2 Population zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Da diese Population nur noch aus n=21 versus n=14 Patienten besteht, was eine deutlich geringere Anzahl an Patienten verglichen mit der Gesamtpopulation der PLUTO</p>

Stellungnehmer: Prof Dr. Gerd Horneff

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Behandlungswirklichkeit bildet sich in der Analyse der Kinderkerndokumentation ab (6).</p> <p>Zusammenfassend ist die Analysepopulation artifizuell und entspricht in keiner Weise der klinisch bedeutsamen Patientenpopulation. Es wurde nur noch eine Auswahl solcher Patienten untersucht, die eine besonders geringe Medikation benötigten.</p>	<p>Studie ist, ist es gerechtfertigt die Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt herabzustufen.</p>
<p>Die genannte „zweckmäßige Vergleichstherapie“ beinhaltet zwar zahlreiche in der Routine bei Kindern verwendeter Arzneimittel, die Anwendung trägt allerdings den Makel der fehlenden Evidenzen aus kontrollierten Studien. Auch ist deren Anwendung aufgrund des toxischen Potentials nicht unproblematisch. Auf Kortikosteroide muss hier nicht eingegangen werden, deren Nebenwirkungspotential ist augenscheinlich und nicht zu diskutieren. Im Kindesalter kommen Störung von Wachstum und Entwicklung sowie die Infektionsgefährdung hinzu. Dagegen ist z.B. für Hydroxychloroquin das neurotoxische und das Erblindungspotential zu beachten. Die Überwachung der Toxizität ist bei Kindern eingeschränkt. Außerdem ist bei Therapiestart im Kindesalter eine jahrzehntelange Anwendung von Hydroxychloroquin bedenkenswert. Azathioprin birgt infektiologische Gefahren aufgrund der Immunsuppression, hat grundsätzlich ein onkogenes Potential. Auch hier ist die Überwachung der hämatologischen Toxizität oder des Risikos für eine Pankreatitis im Kindesalter bedenkenswert. (8).</p> <p>Der Einsatz von Thiopurinen wird zweifellos durch die hohe Inzidenz</p>	<p>Aus dem Einwand und den Ausführungen ergibt sich für die Nutzenbewertung keine unmittelbare Änderung.</p>

Stellungnehmer: Prof Dr. Gerd Horneff

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unerwünschter Arzneimittelwirkungen behindert. 25% der Personen sind betroffen bei 17% der Patienten ist ein Absetzen des Arzneimittels notwendig (9). Die Thiopurin-induzierte Myelotoxizität ist eine der schwerwiegendsten Nebenwirkungen und kann jederzeit während der Behandlung auftreten. Bei einigen Patienten kann dies zu einer lebensbedrohlichen Knochenmarksuppression führen. Während Leukopenie die häufigste hämatologische Anomalie ist, können Thrombozytopenie und Panzytopenie selten auftreten. In einer Überprüfung von 66 Studien, an denen mehr als 8.000 mit Thiopurin behandelte Patienten teilnahmen, betrug die Inzidenzrate der medikamenteninduzierten Myelotoxizität 3% pro Patientenbehandlungsjahr (9). Eine Pankreatitis tritt bei 5% der mit Azathioprin behandelten Patienten auf (9).</p>	
<p>Die Bewertung des Dossiers berücksichtigt diese Aspekte der Besonderheiten des Kindesalters nicht ausreichend. Im Interesse des Wohls kranker Kinder ist dies aber zu fordern.</p> <p>Insbesondere für Kinder ist eine geprüft wirksame und sichere Arzneimitteltherapien zu fordern. Belimumab ist das erste Arzneimittel, dass diese Prädikate trägt.</p>	<p>Aus dem Einwand und den Ausführungen ergibt sich für die Nutzenbewertung keine unmittelbare Änderung.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Horneff

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Zu „Zweckmäßige Vergleichstherapie“: Hier wurden Substanzen angegeben, für die keine Doppelblindstudien bei Kindern mit SLE zur Verfügung stehen. Es wurden Substanzen angegeben, für die keine Zulassung bei Kinder ab einem Alter von 5 Jahren besteht. Einer solcher Vergleich muss abgelehnt werden</p> <p>NSAR sind als eine zweckmäßige Vergleichstherapie abzulehnen, da ihnen kein immunsuppressiver oder immunmodulierender Wirkeffekt zuzuschreiben ist</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ kann ausschließlich aus für das Alter ab 5 Jahren zugelassenen Substanzen bestehen, für die auch für den SLE ab einem Alter von 5 Jahren in der Indikation selbst mittels kontrollierter randomisierter Doppelblindstudie ein Wirksamkeitsnachweis besteht. Da es diese nicht gibt, steht eine Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht zur Verfügung.</p> <p>Damit hat Belimumab eine bislang nicht erreichte medizinische Qualität.</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Horneff

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>Anmerkung: Die Bewertung „Aus den Patientencharakteristika lässt sich nicht ableiten, dass eine deutliche Mehrheit der Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss – wie in der Fachinformation spezifiziert – eine hohe Krankheitsaktivität hatten“ auf Seite 17 ist gerade durch die vom Gutachter getätigte Selektion bedingt, wodurch die gezogene Bewertung der nicht auf die gesamte Studienkohorte übertragbar ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Selektion (der Ausschluss bereits mit MTX oder Leflunomid behandelte Patienten) soll nicht erfolgen.</p>	<p>In die Studie PLUTO wurden insgesamt 93 Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis < 18 Jahren mit aktivem SLE unter einer Vorbehandlung eingeschlossen. In der ITT-ZVT2 Population wurden im Verum-Arm 21 und im Vergleichsarm 14 Kinder und Jugendliche eingeschlossen. Von den in die Studie PLUTO eingeschlossenen Patienten der ITT-ZVT2 Population waren etwa 90% im Alter von 12 bis < 18 Jahren und etwa 10% im Alter von 5 bis < 12 Jahren. Die Charakteristika der Patienten in der ITT-ZVT2-Population der Studie PLUTO sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Die Krankheitsdauer war im Mittel etwa 2,5 Jahre, während die mittlere Krankheitsaktivität gemäß SELENASLEDAI-Score etwa 9,5 Punkte betrug. Die Diagnose SLE wurde anhand der American College of Rheumatology Kriterien gestellt. Laut Einschlusskriterien musste die Krankheitsaktivität des SLE bei Studieneinschluss zunächst ≥ 8 gemäß Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment (SELENA)-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) betragen und wurde mit Amendment 4 zur Beschleunigung der Rekrutierung auf ≥ 6 reduziert, wobei $\geq 50\%$ der Patienten eine Krankheitsaktivität ≥ 8 Punkten auf dem SELENA-SLEDAI aufweisen mussten. Es musste ein positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper oder ein niedriges Komplement vorliegen. Patienten, die eine Lupus Nephritis aufwiesen, waren in der ITT-ZVT2 Population nicht eingeschlossen. Belimumab ist indiziert als „Zusatztherapie bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem,</p>

Stellungnehmer: Prof. Horneff

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
		<p>Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen.“ Eine hohe Krankheitsaktivität ist gemäß den Angaben in der Fachinformation definiert als z. B. Vorliegen eines positiven Tests auf Anti-dsDNA-Antikörper und einem niedrigen Komplement. Insgesamt lässt sich jedoch der Anteil der Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität in der ITT- bzw. ITT-ZVT2-Population der Studie PLUTO nur bedingt abschätzen. Anhand der vorliegenden Angaben ist weiterhin unklar, ob ein relevanter Anteil der Patienten bei Studieneinschluss keine hohe Krankheitsaktivität aufwies und somit nicht Teil der Zielpopulation ist. Aus dem Stellungnahmeverfahren sowie der mündlichen Anhörung ergab sich jedoch, dass dies die grundsätzliche Eignung der Studie PLUTO und damit der ITT-ZVT2- Population für die Nutzenbewertung nicht infrage stellt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Horneff

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>Anmerkung: Bei einem SLEDAI von ≥ 6 Punkten bestehen entweder erheblich labormedizinische Aktivitätszeichen oder eine Kombination aus labormedizinischen und klinischen Aktivitätszeichen oder mehreren klinischen Aktivitätszeichen oder eine ZNS.-Beteiligung. Auf Seite 24 wird ein SLEDAI von >10 Punkten herangezogen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: SLEDAI von ≥ 6 Punkten ist ein valider Aktivitätsmarker</p>	<p>Laut Einschlusskriterien musste die Krankheitsaktivität des SLE bei Studieneinschluss zunächst ≥ 8 gemäß Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment (SELENA)-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) betragen und wurde mit Amendment 4 zur Beschleunigung der Rekrutierung auf ≥ 6 reduziert, wobei $\geq 50\%$ der Patienten eine Krankheitsaktivität ≥ 8 Punkten auf dem SELENA-SLEDAI aufweisen mussten.</p>
	<p>Anmerkung: Die Bildung einer Subkohorte zur Auswertung mit Ausschluss gerade der besonders schwer erkrankten Patienten, der Ausschluss von 36 von insgesamt 93 Patienten ist abzulehnen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Bewertung der gesamten Studienpopulation.</p>	<p>Die in der Studie PLUTO verabreichte Begleitmedikation umfasste auch Wirkstoffe, die in Deutschland nicht zur Behandlung des SLE zugelassen sind (z. B. Tacrolimus) oder nur gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Off-label Use) verordnungsfähig sind (Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis). Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Gesamtpopulation (ITT-Population; 53 vs. 40 Patienten) ergänzend dar und zieht die Ergebnisse der Teilpopulationen ITT-ZVT1 (32 vs. 25 Patienten) und ITT-ZVT2 (21 vs. 14 Patienten) zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Die ITT-ZVT1-Population entspricht der ITT-Population ohne die Patienten, die Wirkstoffe als Begleitmedikation erhalten hatten, die in Deutschland nicht zugelassen sind</p>

Stellungnehmer: Prof. Horneff

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
		(Methotrexat, Tacrolimus, Leflunomid). Die ITT-ZVT2- Population entspricht der ITT-ZVT1-Population ohne die Patienten, die im Studienverlauf mindestens einmal Mycophenolat als Begleitmedikation erhalten hatten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird in den vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewerteten Populationen am besten in der ITT-ZVT2 Population abgebildet. Demzufolge wird für die Nutzenbewertung nur die vorgelegte Teilpopulation ITT-ZVT2 herangezogen.
	<p>Anmerkung: Belimumab ist das erste geprüft wirksame Arzneimittel bei Kindern ab einem Alter von 5 Jahren mit SLE.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: In Ermangelung einer geprüft wirksamen und zugelassenen Alternative ist das Arzneimittel positiv zu bewerten.</p>	<p>In der Gesamtschau ergibt sich für Belimumab als Zusatztherapie bei Kindern und Jugendlichen von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.</p>

Literaturverzeichnis

- 1 Yu SH, Drucker AM, Lebwohl M, Silverberg JI. A systematic review of the safety and efficacy of systemic corticosteroids in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Apr;78(4):733-740
- 2 Kelly HW, Van Natta ML, Covar RA, Tonascia J, Green RP, Strunk RC; CAMP Research Group. Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study. *Pediatrics*. 2008 Jul;122(1):e53-61
- 3 Rice JB et al. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clin Ther*. (2017)
- 4 Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MD, Silverman ED.. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008 Feb;58(2):556-62
- 5 Tarr T, Dérfalvi B, Győri N, Szántó A, Siminszky Z, Malik A, Szabó AJ, Szegedi G, Zeher M.: Similarities and differences between pediatric and adult patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015 Jul;24(8):796-803.
- 6 <https://www.dgrh.de/Start/Wissenschaft/Forschung/Versorgungsforschung/Kinder-Kerndokumentation.html>
- 7 Groot N, Shaikhani D, Teng YKO, de Leeuw K, Bijl M, Dolhain RJE, Zirkzee E, Fritsch-Stork R, Bultink IEM, Kamphuis S. Long-Term Clinical Outcomes in a Cohort of Adults With Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Feb;71(2):290-301
- 8 Kolk A, Horneff G, Wilgenbus KK, Wahn V, Gerharz CD. Acute lethal necrotising pancreatitis in childhood systemic lupus erythematosus--possible toxicity of immunosuppressive therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 1995 May-Jun;13(3):399-403
- 9 Lubner RP, Honap S, Cunningham G, Irving PM: Can We Predict the Toxicity and Response to Thiopurines in Inflammatory Bowel Diseases? *Front Med (Lausanne)*. 2019 Nov 28;6:279

5.6 Stellungnahme des vfa

Datum	09.03.2020
Stellungnahme zu	Belimumab (Benlysta®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. Februar 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Belimumab (Benlysta®) von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Belimumab ist zugelassen als Zusatztherapie bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Das neue, im Rahmen eines paediatric investigation plan (PIP) zugelassene, Anwendungsgebiet bezieht sich dabei auf die Anwendung bei Patienten ab 5 Jahren.</p> <p>Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet: eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Hydroxychloroquin, Chloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil (bei starkem Nierenbefall), unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die Ergebnisse der vorgelegten randomisiert-kontrollierten Studie stuft das IQWiG dabei als nicht verwertbar ein. Begründet wird dies insb. mit der Auswertungsmethodik, die eine erforderliche Medikationsanpassung als Therapieversagen oder ungünstiges Ereignis wertet.</p>	Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen.
Operationalisierungen des Therapieversagens und der	Die Patienten der Studie PLUTO erhielten eine patientenindividuelle

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ungünstigen Ereignisse in der Studie PLUTO sind zu akzeptieren</p> <p>Das IQWiG stuft die Ergebnisse der vorgelegten randomisiert-kontrollierten Studie PLUTO als nicht verwertbar ein. Begründet wird dies insb. mit der Auswertungsmethodik, die eine erforderliche Medikationsanpassung als Therapieversagen oder ungünstiges Ereignis wertet. Dies sei laut IQWiG nicht sachgerecht.</p> <p>Die vom Hersteller angewandte Operationalisierung entspricht der vom G-BA im Bewertungsverfahren für die Erwachsenenpopulation bereits akzeptierten und von den Fallgesellschaften unterstützten Operationalisierung. Die Bewertung des IQWiG ist folglich kritisch zu hinterfragen. Nach Auffassung des vfa sind die Operationalisierungen des Therapieversagens und der ungünstigen Ereignisse in der Studie PLUTO zu akzeptieren.</p>	<p>Begleittherapie zur Behandlung des SLE. Patienten im randomisierten Teil der Studie PLUTO wurden als Patienten mit einem Therapieversagen gewertet, sofern eine Optimierung der patientenindividuellen Therapie erforderlich war. Diese Patienten, die eine Therapieoptimierung im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhielten, wurden in den Auswertungen für dichotome Endpunkte (außer unerwünschten Ereignissen) als NonResponder gewertet. Für stetige Endpunkte wurden die nicht mehr erhobenen Werte durch den letzten beobachteten Wert vor Abbruch der Studienteilnahme ersetzt. Diese Art der Auswertung wird für die Nutzenbewertung kritisch gesehen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Verwendung verschiedener Wirkstoffe vorsieht. Dabei kann es erforderlich sein, dass die Patienten im Studienverlauf Optimierungen der bestehenden Therapie benötigen, z. B. durch Dosiserhöhungen oder Hinzunahme eines Wirkstoffs aus einer neuen Wirkstoffkategorie. Die Patienten, die eine Anpassung der Therapie erhielten, wurden im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt. Aufgrund der fehlenden Zusatztherapie im Vergleichsarm, wird zudem vermutet, dass für die Patienten in der zu betrachtenden ITT-ZVT2-Population im Vergleichsarm häufiger eine Optimierung der bestehenden Therapie und Wertung als Therapieversager als im Belimumabarm erfolgte. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in der mündlichen Anhörung erhielten in der ITT-ZVT2-Population 5% im Belimumabarm vs. 29 % im Vergleichsarm eine Optimierung der bestehenden Therapie. Es kann deshalb nicht ausgeschlossen werden, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Auswertungen für Endpunkte der Kategorien Morbidität und Lebensqualität zum Nachteil des Vergleichsarmes ausfallen. Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität SLE</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Responder Index, körperliche Funktionsfähigkeit mittels PedsQL, Symptomatik mittels PedsQL, schwere Schübe nach SFI und zum Endpunkt PedsQL der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität sind aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Art der Auswertungen jeweils nicht abschließend interpretierbar.</p>
<p>Feststellung der Zulassungsbehörde und die Ergebnisse der Nutzenbewertung für die Erwachsenenpopulation (beträchtlicher Zusatznutzen) sind zu berücksichtigen</p> <p>Festzustellen ist, dass mit Belimumab wiederholt ein Arzneimittel in einem pädiatrischen Anwendungsgebiet an den Bewertungskriterien der Nutzenbewertung scheitert. Das IQWiG bleibt sich dabei treu, indem es bislang nahezu jeden Evidenztransfer für die pädiatrischen Patienten abgelehnt hat. Die Vorgehensweise des IQWiG steht damit nicht nur im Widerspruch zur Zulassungsbehörde, sondern auch zur Intention des Gesetzgebers im AM-VSG, die Besonderheiten bei der Studiendurchführung für Kinderarzneimittel in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen. Diese Besonderheiten finden in der Bewertung des IQWiG weiterhin keinerlei Beachtung. Der G-BA sollte in seiner Entscheidung die Bewertung des IQWiG kritisch hinterfragen und die Vorgabe des Gesetzgebers zur Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln berücksichtigen.</p> <p>Insb. ist dabei zu berücksichtigen, dass in der ersten Nutzenbewertung zu Belimumab für die Erwachsenenpopulation der G-BA bei gleich lautender zweckmäßiger Vergleichstherapie</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Belimumab bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III PLUTO vorgelegt.</p> <p>Aus der Studie PLUTO ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen. Nur für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen wurden verwertbare Ergebnisse vorgelegt. Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität (schwere Schübe) sind nicht abschließend bewertbar und die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Art der Auswertung nicht interpretierbar.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich für Belimumab als Zusatztherapie bei Kindern und Jugendlichen von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einen Hinweis für beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt hat. Diese Ergebnisse werden vom IQWiG in seiner Bewertung nicht berücksichtigt. Zugleich ist zu berücksichtigen, dass durch die Zulassung zusätzlich eine Extrapolation der Ergebnisse zur Wirksamkeit und zur Sicherheit aus der Erwachsenenpopulation erfolgt ist. Diese Feststellung der Zulassungsbehörde wird vom IQWiG in seiner Bewertung ebenfalls nicht berücksichtigt.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist das Vorgehen des IQWiG insgesamt nicht sachgerecht. Die Feststellung der Zulassungsbehörde hinsichtlich eines Evidenztransfers sowie und auch die Ergebnisse der Nutzenbewertung für die Erwachsenenpopulation (beträchtlicher Zusatznutzen) sind zu berücksichtigen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.7 Stellungnahme Professor Schwarting

Datum	<< 09.März.2020 >>
Stellungnahme zu	<< Belimumab / Benlysta >>
Stellungnahme von	<< Prof. Dr. Schwarting / Universitätsmedizin Mainz >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Schwarting

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es ist unseres Erachtens ein erheblicher Zusatznutzen für den Einsatz von Belimumab bei Kindern ab 5 Jahren gegeben.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof.Schwarting

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>Anmerkung:</p> <p>In den aktuellen Leitlinien für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit systemischem Lupus erythematoses wird der Einsatz von Belimumab als add-on Therapie bei Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf die Standardtherapie empfohlen (1). Als Standardtherapie wird hierbei auch die Therapie mit Glukokortikoiden und Hydroxychloroquin benannt – ohne notwendigerweise den Einsatz von Immunsuppressiva. Gerade im pädiatrischen Bereich spielen Nebenwirkungen der Glukokortikoide und Immunsuppressiva eine besondere Rolle, weshalb die Verfügbarkeit einer kortisonsparenden, verträglichen Therapie für diese Kinder m.E. einen beträchtliche Zusatznutzen darstellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Belimumab stellt als add-on Therapie einen Zusatznutzen in der Behandlung von Kindern mit SLE dar.</p>	<p>In der Gesamtschau ergibt sich für Belimumab als Zusatztherapie bei Kindern und Jugendlichen von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.</p>

Stellungnehmer: Prof.Schwarting

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Post-hoc-Analysen der Langzeitstudien von Belimumab zeigten, dass nach 6-7 Jahren Therapie mit Belimumab die Autoantikörper-titer gegen ds-DNS um 70 % reduziert sind (2). Ein ähnliches Ergebnis, zeigen auch die 13-Jahre-Follow-up-Daten (90% Reduktion der anti-dsDNS-Autoantikörper) (3). Berücksichtigt man ferner, dass anti-dsDNS-Antikörper wichtige prädiktive Marker für das Risiko des Auftretens einer Lupusnephritis (Immunkomplexnephritis) sind (4), stellt der Einsatz von Belimumab folglich auch eine sekundäre Prävention dar. Es könnte das Auftreten der gefährlichen – und morbiditäts- und mortalitätsbestimmenden Organmanifestation gemildert oder verhindert werden. Dies ist bei einer chronischen Autoimmunerkrankung, die im Kindesalter beginnt, von besonderer Bedeutung. Hierzu bedarf es Langzeitstudien, die unter „Real-World“-Bedingungen durchgeführt werden könnten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Anwendung von Belimumab bei Patienten mit SLE im Kindesalter stellt einen erheblichen Zusatznutzen dar.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Belimumab bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III PLUTO vorgelegt. Aus der Studie PLUTO ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen. Nur für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen wurden verwertbare Ergebnisse vorgelegt. Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität (schwere Schübe) sind nicht abschließend bewertbar und die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Art der Auswertung nicht interpretierbar. In der Studie PLUTO traten keine Todesfälle auf. In der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau ein statistisch signifikanter Vorteil von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation gegenüber Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation. Der festgestellte positive Effekt von Belimumab in der Kategorie Nebenwirkungen bei den SUEs wird durch die nicht abschließend verwertbaren bzw. nicht interpretierbaren Daten zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht gänzlich infrage gestellt. Aufgrund der nicht abschließenden Bewertbarkeit</p>

Stellungnehmer: Prof.Schwarting

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
		der Daten zur Morbidität und der Nicht-Interpretierbarkeit der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der festgestellte Vorteil von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation gegenüber Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation in der Kategorie Nebenwirkungen nicht quantifizierbar. In der Gesamtschau ergibt sich für Belimumab als Zusatztherapie bei Kindern und Jugendlichen von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

Literaturverzeichnis

1. Fanouriakis A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus.
Ann Rheum Dis 2019; 78:736–745.
2. Ginzler EM, et al. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2014; 41:300–309.
3. Wallace DJ et al. Safety and Efficacy of Belimumab Plus Standard Therapy for Up to Thirteen Years in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2019 Jul;71(7):1125-1134
4. Rovin BH et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney International (2019) 95, 281–295

5.8 Stellungnahme Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie

Datum	09.03.2020
Stellungnahme zu	Belimumab
Stellungnahme von	GESELLSCHAFT FÜR KINDER – UND JUGENDRHEUMATOLOGIE

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GKJR

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG ist in seiner Stellungnahme zu der Bewertung gekommen, dass der Einsatz von Belimumab beim im Kindesalter beginnenden SLE keinen begründeten Mehrwert im Vergleich zur Standardtherapie hat.</p> <p>Diese Stellungnahme beruht v.a. auf folgender Beurteilung des IQWiG:</p> <p>„Die Studie PLUTO ist für die vorliegende Nutzenbewertung von Belimumab grundsätzlich geeignet. Die Ergebnisse sind jedoch aufgrund der Art der Auswertungen nicht interpretierbar. Zudem ist davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss keine hohe Krankheitsaktivität aufwies und somit nicht Teil der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung ist. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse der Studie PLUTO sind daher zur Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet.“</p> <p>Hierzu möchten wir wie folgt Stellung nehmen:</p> <p>Unseres Erachtens widersprechen sich Satz 1 und Satz 2. Die vorliegenden Daten sind eindeutig interpretierbar und belegen einen klaren Nutzen von Belimumab bei Kindern und Jugendlichen mit SLE. Dies zeigt sich insbesondere in der klaren Verbesserung der ACR-PRINTO Kriterien bei den mit Belimumab behandelten Patienten. Diese Kriterien sind nach einer Publikation der Arbeitsgruppe um Hermine Brunner (die führende Experte auf dem Gebiet der Messung von Krankheitsaktivität</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Belimumab bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III PLUTO vorgelegt.</p> <p>Belimumab ist indiziert als „Zusatztherapie bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus</p>

Stellungnehmer: GKJR

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beim juvenilen SLE) in ihrer Sensitivität und Spezifität dem Systemic lupus erythematosus responder index (SRI) überlegen (Mina et al 2014). Die Ansprechraten, basierend auf den ACR-Printo Kriterien, zwischen mit Belimumab oder Standardtherapien behandelten Kindern mit SLE zeigten in allen 3 Patientengruppen (ITT, ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2) ein signifikant besseres Abschneiden der mit Belimumab Behandelten. Insofern besteht ein Zusatznutzen für Belimumab.</p> <p>Weiterhin geht das IQWiG davon aus, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss keine hohe Krankheitsaktivität aufwies und somit nicht Teil der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung ist.</p> <p>Hier berücksichtigt das IQWiG nicht, dass die messbare Krankheitsaktivität nicht immer die tatsächliche Krankheitsaktivität widerspiegelt, da die Krankheitsaktivitätsscores inhärente Probleme sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter zeigen und z.B. der SLEDAI eine Unwucht zugunsten von neurologischen Symptomen zeigt. "Irrespective of the choice of the global disease activity measure (ECLAM, SLAM, SLEDAI), sensitivities of all 4 highest-ranked definitions were low (all < or =31%), whereas their specificities were excellent (all >88%) (Brunner HI, 2010)".</p> <p>Des Weiteren lag die mittlere Prednisolondosis bei dem Studienkollektiv zwischen 8.8 mg/d (Belimumab-Arm) und 14.6 mg/d (Placebo). Dies entspricht der Immunsuppression Stufe 2 (adaptiert nach Speth et a. 2013). Damit ist davon auszugehen,</p>	<p>erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen.“</p> <p>Eine hohe Krankheitsaktivität ist gemäß den Angaben in der Fachinformation definiert als z. B. Vorliegen eines positiven Tests auf Anti-dsDNA-Antikörper und einem niedrigen Komplement. Insgesamt lässt sich jedoch der Anteil der Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität in der ITT- bzw. ITT-ZVT2-Population der Studie PLUTO nur bedingt abschätzen. Anhand der vorliegenden Angaben ist weiterhin unklar, ob ein relevanter Anteil der Patienten bei Studieneinschluss keine hohe Krankheitsaktivität aufwies und somit nicht Teil der Zielpopulation ist. Aus dem Stellungnahmeverfahren sowie der mündlichen Anhörung ergab sich jedoch, dass dies die grundsätzliche Eignung der Studie PLUTO und damit der ITT-ZVT2-Population für die Nutzenbewertung nicht infrage stellt.</p>

Stellungnehmer: GKJR

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dass die Patienten eine relevante Krankheitsaktivität haben. Die Cushing-Schwellendosis liegt bei Erwachsenen bei 7.5 mg/Tag, bei Kindern und Jugendlichen sind höhere Dosen wegen der Glukokortikoidtoxizität und potenziellen Langzeitfolgen (wie Wachstumsstörungen und Entwicklungsverzögerungen) besonders kritisch zu sehen. Ganz aktuell bezieht sich beispielsweise die Empfehlung der GKJR vom 06.03.2020 zum Verhalten bei Coronavirus-Infektionen auf die oben erwähnte Bewertung der Intensität einer immunsuppressiven Therapie: zur Immunsuppression Stufe 2, d.h. einer Medikation die gerade bei einer hohen Krankheitsaktivität (!) der Grunderkrankung erforderlich ist, gilt:</p> <p>Immunsuppression Stufe 2:</p> <p>Medikation: 1 DMARD + high-dose Prednisolon (> 0,2mg/kg, > 7,5mg/d absolut für > 1 Monat)</p> <p>oder</p> <p>2 DMARDs + Prednisolon oder 2 DMARDs + Biologikum oder</p> <p>3 DMARDs (davon 1 DMARD Mycophenolat o. Calcineurininhibitor o. mTOR-Inhibitor) oder Rituximab bei Patienten < 18. Lebensjahr</p> <p>Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass ein klinisch relevant erkranktes Kollektiv untersucht wurde. Bei dieser Patientengruppe hat durch die Therapie mit Belimumab zudem die Krankheitsaktivität im Vergleich zur Placebogruppe signifikant abgenommen.</p>	<p>Aus der Studie PLUTO ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen. Nur für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen wurden verwertbare Ergebnisse vorgelegt. Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität (schwere Schübe) sind nicht abschließend bewertbar und die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist aufgrund</p>

Stellungnehmer: GKJR

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als Kinderreumatologen behandeln wir die die schwächste und unbedingt zu schützende Patientengruppe mit SLE. Wir finden es hochproblematisch, dass ausgerechnet diesen Patienten das erste, seit 60 Jahren zugelassene Medikament verweigert werden soll. Bei Kindern und Jugendlichen ist i.d.R. mit der größten kumulativen Krankheitslast bezogen auf die Lebenszeit zu rechnen. Es geht gerade bei diesen Patienten darum, jeglichen Schaden mit der bestmöglichen Therapie zu verhindern und damit das Langzeit-Outcome einschließlich der psychosozialen, gesellschaftlichen und zukünftigen beruflichen Integration dieser jungen Menschen zu verbessern und ihnen ein möglichst beschwerdefreies Leben zu ermöglichen.</p> <p>Die Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie plädiert daher eindringlich für eine positive Nutzenbewertung von Belimumab zur Therapie des juvenilen SLE im Sinne der betroffenen Kinder und Jugendlichen.</p>	<p>der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Art der Auswertung nicht interpretierbar. In der Studie PLUTO traten keine Todesfälle auf. In der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau ein statistisch signifikanter Vorteil von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation gegenüber Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation. Der festgestellte positive Effekt von Belimumab in der Kategorie Nebenwirkungen bei den SUEs wird durch die nicht abschließend verwertbaren bzw. nicht interpretierbaren Daten zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht gänzlich infrage gestellt. Aufgrund der nicht abschließenden Bewertbarkeit der Daten zur Morbidität und der Nicht-Interpretierbarkeit der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der festgestellte Vorteil von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation gegenüber Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation in der Kategorie Nebenwirkungen nicht quantifizierbar. In der Gesamtschau ergibt sich für Belimumab als Zusatztherapie bei Kindern und Jugendlichen von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.</p>

Literatur:

- 1: Mina R, Klein-Gitelman MS, Nelson S, Eberhard BA, Higgins G, Singer NG, Onel K, Tucker L, O'Neil KM, Punaro M, Levy DM, Haines K, Martini A, Ruperto N, Lovell D, Brunner HI. Validation of the systemic lupus erythematosus responder index for use in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb;73(2):401-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202376.
- 2: Brunner HI, Holland M, Beresford MW, Ardoin SP, Appenzeller S, Silva CA, Flores F, Goilav B, Wenderfer SE, Levy DM, Ravelli A, Khunchandani R, Avcin T, Klein-Gitelman MS, Feldman BM, Ruperto N, Ying J; PRCSSG and PRINTO Investigators. American College of Rheumatology Provisional Criteria for Global Flares in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Jun;70(6):813-822.
- 3: Brunner HI, Higgins GC, Wiers K, Lapidus SK, Olson JC, Onel K, Punaro M, Ying J, Klein-Gitelman MS, Giannini EH. Prospective validation of the provisional criteria for the evaluation of response to therapy in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Mar;62(3):335-44.
- 4: Speth F, Wellinghausen N, Haas JP: [Screening investigations during intensified in children and adolescents: Part 1]. *Z Rheumatol*. 2013 Oct;72(8):814-21.

GKJR - Geschäftsstelle - c/o DRFZ, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Vorsitzender:
Prof. Dr. med. Johannes-Peter Haas
Gehfeldstr. 24
82467 Garmisch-Partenkirchen

Stellvertreter:
Prof. Dr. med. Klaus Tenbrock, Aachen
PD Dr. med. Mag. Dipl. oec. Jürgen Brunner,
A-Innsbruck

Schatzmeisterin:
Dr. med. Kirsten Mönkemöller, Köln

Schriftführerin:
Dr. med. Sonja Mrusek, Baden-Baden

09.03.2021

Prof. Dr. med. Catharina Schütz (Sprecherin der Pharmakotherapiekommission der GKJR)
Prof. Dr. med. Kirsten Minden (Sprecherin der Kommission Versorgung der GKJR)
Dr. med. Kirsten Mönkemöller (Vorstand der GKJR)
Dr. med. Sonja Mrusek (Vorstand der GKJR)
Prof. Dr. med. Johannes-Peter Haas (Vorstandsvorsitzender der GKJR)
Prof. Dr. med. Klaus Tenbrock (Vorstand der GKJR)

Stellungnahme zur IQWiG Bewertung zu Belimumab bei juvenilem SLE

Das IQWiG ist in seiner Stellungnahme zu der Bewertung gekommen, dass der Einsatz von Belimumab beim im Kindesalter beginnenden SLE keinen begründeten Mehrwert im Vergleich zur Standardtherapie hat.

Diese Stellungnahme beruht v.a. auf folgender Beurteilung des IQWiG:

„Die Studie PLUTO ist für die vorliegende Nutzenbewertung von Belimumab grundsätzlich geeignet. Die Ergebnisse sind jedoch aufgrund der Art der Auswertungen nicht interpretierbar. Zudem ist davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss keine hohe Krankheitsaktivität aufwies und somit nicht Teil der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung ist. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse der Studie PLUTO sind daher zur Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet.“

Hierzu möchten wir wie folgt Stellung nehmen:

Unseres Erachtens widersprechen sich Satz 1 und Satz 2. Die vorliegenden Daten sind eindeutig interpretierbar und belegen einen klaren Nutzen von Belimumab bei Kindern und Jugendlichen mit SLE. Dies zeigt sich insbesondere in der klaren Verbesserung der ACR-PRINTO Kriterien bei den mit Belimumab behandelten Patienten. Diese Kriterien sind nach einer Publikation der Arbeitsgruppe um Hermine Brunner (die führende Expertin auf dem Gebiet der Messung von Krankheitsaktivität beim juvenilen SLE) in ihrer Sensitivität und Spezifität dem Systemic lupus erythematosus responder index (SRI) überlegen (Mina et al 2014). Die Ansprechraten, basierend auf den ACR-Printo Kriterien, zwischen mit Belimumab oder Standardtherapien behandelten Kindern mit SLE zeigten in allen 3 Patientengruppen (ITT, ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2) ein signifikant besseres Abschneiden der mit Belimumab Behandelten. Insofern besteht ein Zusatznutzen für Belimumab.

Weiterhin geht das IQWiG davon aus, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss keine hohe Krankheitsaktivität aufwies und somit nicht Teil der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung ist.

GKJR - Geschäftsstelle - c/o Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Ansprechpartnerin: Martina Niewerth, Fon: 030/28460-632, Fax: 030/28460-744, mail: niewerth@drfz.de

Hier berücksichtigt das IQWiG nicht, dass die messbare Krankheitsaktivität nicht immer die tatsächliche Krankheitsaktivität widerspiegelt, da die Krankheitsaktivitätsscores inhärente Probleme sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter zeigen und z.B. der SLEDAI eine Unwucht zugunsten von neurologischen Symptomen zeigt. "Irrespective of the choice of the global disease activity measure (ECLAM, SLAM, SLEDAI), sensitivities of all 4 highest-ranked definitions were low (all < or =31%), whereas their specificities were excellent (all >88%) (Brunner HI, 2010)".

Des Weiteren lag die mittlere Prednisolondosis bei dem Studienkollektiv zwischen 8.8 mg/d (Belimumab-Arm) und 14.6 mg/d (Placebo). Dies entspricht der Immunsuppression Stufe 2 (adaptiert nach Speth et al. 2013). Damit ist davon auszugehen, dass die Patienten eine relevante Krankheitsaktivität haben. Die Cushing-Schwellendosis liegt bei Erwachsenen bei 7.5 mg/Tag, bei Kindern und Jugendlichen sind höhere Dosen wegen der Glukokortikoidtoxizität und potenziellen Langzeitfolgen (wie Wachstumsstörungen und Entwicklungsverzögerungen) besonders kritisch zu sehen. Ganz aktuell bezieht sich beispielsweise die Empfehlung der GKJR vom 06.03.2020 zum Verhalten bei Coronavirus-Infektionen auf die oben erwähnte Bewertung der Intensität einer immunsuppressiven Therapie: zur Immunsuppression Stufe 2, d.h. einer Medikation die gerade bei einer hohen Krankheitsaktivität (!) der Grunderkrankung erforderlich ist, gilt:

Immunsuppression Stufe 2:

Medikation: 1 DMARD + **high-dose Prednisolon** (> 0,2mg/kg, > 7,5mg/d absolut für > 1 Monat) oder

2 DMARDs + Prednisolon oder 2 DMARDs + Biologikum oder

3 DMARDs (davon 1 DMARD Mycophenolat o. Calcineurininhibitor o. mTOR-Inhibitor) oder Rituximab bei Patienten < 18. Lebensjahr

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass ein klinisch relevant erkranktes Kollektiv untersucht wurde. Bei dieser Patientengruppe hat durch die Therapie mit Belimumab zudem die Krankheitsaktivität im Vergleich zur Placebogruppe signifikant abgenommen.

Als Kinderreumatologen behandeln wir die die schwächste und unbedingt zu schützende Patientengruppe mit SLE. Wir finden es hochproblematisch, dass ausgerechnet diesen Patienten das erste, seit 60 Jahren zugelassene Medikament verweigert werden soll. Bei Kindern und Jugendlichen ist i.d.R. mit der größten kumulativen Krankheitslast bezogen auf die Lebenszeit zu rechnen. Es geht gerade bei diesen Patienten darum, jeglichen Schaden mit der bestmöglichen Therapie zu verhindern und damit das Langzeit-Outcome einschließlich der psychosozialen, gesellschaftlichen und zukünftigen beruflichen Integration dieser jungen Menschen zu verbessern und ihnen ein möglichst beschwerdefreies Leben zu ermöglichen.

Die Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie plädiert daher eindringlich für eine positive Nutzenbewertung von Belimumab zur Therapie des juvenilen SLE im Sinne der betroffenen Kinder und Jugendlichen.

Mit freundlichen Grüßen,

Klaus Tenbrock, Catharina Schütz, Kirsten Minden, Kirsten Mönkemöller, Sonja Mrusek, Johannes-Peter Haas

GKJR - Geschäftsstelle - c/o Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Ansprechpartnerin: Martina Niewerth, Fon: 030/28460-632, Fax: 030/28460-744, mail: niewerth@drfz.de

- 1: Mina R, Klein-Gitelman MS, Nelson S, Eberhard BA, Higgins G, Singer NG, Onel K, Tucker L, O'Neil KM, Punaro M, Levy DM, Haines K, Martini A, Ruperto N, Lovell D, Brunner HI. Validation of the systemic lupus erythematosus responder index for use in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2014 Feb;73(2):401-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202376.
- 2: Brunner HI, Holland M, Beresford MW, Ardoin SP, Appenzeller S, Silva CA, Flores F, Goilav B, Wenderfer SE, Levy DM, Ravelli A, Khunchandani R, Avcin T, Klein-Gitelman MS, Feldman BM, Ruperto N, Ying J; PRCESG and PRINTO Investigators. American College of Rheumatology Provisional Criteria for Global Flares in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018 Jun;70(6):813-822.
- 3: Brunner HI, Higgins GC, Wiers K, Lapidus SK, Olson JC, Onel K, Punaro M, Ying J, Klein-Gitelman MS, Giannini EH. Prospective validation of the provisional criteria for the evaluation of response to therapy in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 Mar;62(3):335-44.
- 4: Speth F, Wellinghausen N, Haas JP. [Screening investigations during intensified immunosuppression in children and adolescents: Part 1]. *Z Rheumatol.* 2013 Oct;72(8):814-21.

5.9 Stellungnahme Professor Minden

Datum	08.März.2020
Stellungnahme zu	IQWiQ-Bericht – Nr 882 zu Belimumab/Benlysta
Stellungnahme von	Kirsten Minden (DRFZ, Charité)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Kirsten Minden

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Nutzenbewertung von Belimumab muss grundsätzlich berücksichtigt werden, dass es bisher kein von der FDA oder EMA für Kinder und Jugendliche mit SLE zugelassenes Medikament gibt (1).</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p>Leitlinien für Erwachsene mit SLE können nicht auf Kinder mit SLE übertragen werden (Seite 22) (2,3).</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p>Die Aktivitätsbeurteilung des SLE im Kindes- und Jugendalter kann nicht analog zur Beurteilung des SLE mit Beginn im Erwachsenenalter erfolgen. Die gewählten Cut-offs zur Definition einer hohen Krankheitsaktivität für Parameter, wie SLEDAI, BILAG oder die Arzt-Globaleinschätzung (PGA), wurden bei Kindern mit SLE nicht validiert (4).</p>	<p>Die Charakteristika der Patienten in der ITT-ZVT2-Population der Studie PLUTO sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Die Krankheitsdauer war im Mittel etwa 2,5 Jahre, während die mittlere Krankheitsaktivität gemäß SELENASLEDAI-Score etwa 9,5 Punkte betrug. Die Diagnose SLE wurde anhand der American College of Rheumatology Kriterien gestellt. Laut Einschlusskriterien musste die Krankheitsaktivität des SLE bei Studieneinschluss zunächst ≥ 8 gemäß Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment (SELENA)-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) betragen und wurde mit Amendment 4 zur Beschleunigung der Rekrutierung auf ≥ 6 reduziert, wobei $\geq 50\%$ der Patienten eine Krankheitsaktivität ≥ 8 Punkten auf dem SELENA-SLEDAI aufweisen mussten. Es musste ein positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper oder ein niedriges Komplement vorliegen. Patienten, die eine Lupus Nephritis aufwiesen, waren in der ITT-ZVT2 Population nicht eingeschlossen. Belimumab ist indiziert als „Zusatztherapie bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematosus (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen.“ Eine hohe Krankheitsaktivität ist gemäß den Angaben in der Fachinformation definiert als z. B.</p>

Stellungnehmer: Kirsten Minden

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorliegen eines positiven Tests auf Anti-dsDNA-Antikörper und einem niedrigen Komplement. Insgesamt lässt sich jedoch der Anteil der Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität in der ITT- bzw. ITT-ZVT2-Population der Studie PLUTO nur bedingt abschätzen. Anhand der vorliegenden Angaben ist weiterhin unklar, ob ein relevanter Anteil der Patienten bei Studieneinschluss keine hohe Krankheitsaktivität aufwies und somit nicht Teil der Zielpopulation ist. Aus dem Stellungnahmeverfahren sowie der mündlichen Anhörung ergab sich jedoch, dass dies die grundsätzliche Eignung der Studie PLUTO und damit der ITT-ZVT2- Population für die Nutzenbewertung nicht infrage stellt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Minde

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>Anmerkung: betrifft nicht interpretierbare Ergebnisse, weil eine Erhöhung der Prednisolondosis als ungünstiges Ereignis gewertet wird (Seite 20)</p> <p>Eine Dosiserhöhung des Prednisolons im Verlauf auf 0,5 mg/kg KG/Tag bzw. darüber wurde vom pU als Schub und der Patient als Non-Responder angesehen. Damit wurde verhindert, dass bei einem durchschnittlichen Gewicht der Studienpatienten von 55 kg Tagesdosen von >25 mg Prednisolon, die im Hinblick auf mögliche Folgeschäden nicht tolerabel sind, eingesetzt werden. Das IQWiQ sieht die Erhöhung der Prednisolondosis als individuelle Therapieoptimierung an. Das widerspricht dem aktuellen Therapieverfahren in der Kinderrheumatologie.</p> <p>Glukokortikoide bilden neben Hydroxychlorochin nach wie vor die Basis in der Behandlung von Kindern mit SLE, orale Glukokortikoiddosen > 0,15 mg/kg KG/Tag werden aber zunehmend in Frage gestellt (5). Gerade bei Kindern führen hohe Dosen langfristig zu kardiovaskulären Folgeschäden (vorzeitige Arteriosklerose), Osteoporose und -nekrosen, verzögerter Pubertätsentwicklung, Wachstumsstörungen, Glaukom und Katarakt, Nebenniereninsuffizienz und Glukosestoffwechselstörungen (6,7).</p> <p>DMARDs (disease modifying antirheumatic drugs) werden bei Kindern und Jugendlichen mit SLE zur Einsparung von Glukokortikoiden eingesetzt (3,8), ein Therapieversagen liegt entsprechend vor, wenn das nicht gelingt. Für klinische Studien</p>	<p>Die Patienten der Studie PLUTO erhielten eine patientenindividuelle Begleittherapie zur Behandlung des SLE. Patienten im randomisierten Teil der Studie PLUTO wurden als Patienten mit einem Therapieversagen gewertet, sofern eine Optimierung der patientenindividuellen Therapie erforderlich war. Diese Patienten, die eine Therapieoptimierung im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhielten, wurden in den Auswertungen für dichotome Endpunkte (außer unerwünschten Ereignissen) als NonResponder gewertet. Für stetige Endpunkte wurden die nicht mehr erhobenen Werte durch den letzten beobachteten Wert vor Abbruch der Studienteilnahme ersetzt. Diese Art der Auswertung wird für die Nutzenbewertung kritisch gesehen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Verwendung verschiedener Wirkstoffe vorsieht. Dabei kann es erforderlich sein, dass die Patienten im Studienverlauf Optimierungen der bestehenden Therapie benötigen, z. B. durch Dosiserhöhungen oder Hinzunahme eines Wirkstoffs aus einer neuen Wirkstoffkategorie. Die Patienten, die eine Anpassung der Therapie erhielten, wurden im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt. Aufgrund der fehlenden Zusatztherapie im Vergleichsarm, wird zudem vermutet, dass für die Patienten in der zu betrachtenden ITT-ZVT2-Population im Vergleichsarm häufiger eine Optimierung der bestehenden Therapie und Wertung als Therapieversager als im Belimumabarm erfolgte. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen</p>

Stellungnehmer: Prof. Minde

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>wird deshalb gefordert, dass ein Glukokortikoidausbau zu berücksichtigen ist (1). Vorgeschlagene Behandlungspläne für den juvenilen SLE sehen selbst für Kinder mit schwerer proliferativer Nephritis, die in der Pluto-Studie ausgeschlossen wurden, eine maximale Prednisolondosis von 10-20 mg/Tag nach Induktionstherapie in Woche 24 vor (9). Vorgeschlagene Änderung: Letzter Absatz auf Seite 20 Eine über 0,5 mg/kg KG/Tag hinausgehende Dosiserhöhung des Prednisolons ist als Versagen der DMARD-Therapie einzustufen und stellt ein ungünstiges Ereignis dar.</p>	<p>Unternehmens in der mündlichen Anhörung erhielten in der ITT-ZVT2-Population 5% im Belimumabarm vs. 29 % im Vergleichsarm eine Optimierung der bestehenden Therapie. Es kann deshalb nicht ausgeschlossen werden, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Auswertungen für Endpunkte der Kategorien Morbidität und Lebensqualität zum Nachteil des Vergleichsarmes ausfallen. Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität SLE Responder Index, körperliche Funktionsfähigkeit mittels PedsQL, Symptomatik mittels PedsQL, schwere Schübe nach SFI und zum Endpunkt PedsQL der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität sind aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Art der Auswertungen jeweils nicht abschließend interpretierbar.</p>
	<p>Anmerkung: betrifft Definition einer hohen Krankheitsaktivität (Seite 22ff) Positivität für anti-dsDNA-Antikörper wird als Aktivitätsparameter neben Komplementverminderung angesehen. Das IQWiQ lässt außer Acht, dass 7-46% der Kinder mit SLE keine anti-dsDNA-Antikörper aufweisen (3) Vorgeschlagene Änderung: Eine Bewertung der Krankheitsaktivität sollte nicht allein basierend auf einer Positivität für anti-dsDNA-Antikörper und niedrigem Komplement erfolgen.</p>	<p>Die Charakteristika der Patienten in der ITT-ZVT2-Population der Studie PLUTO sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Die Krankheitsdauer war im Mittel etwa 2,5 Jahre, während die mittlere Krankheitsaktivität gemäß SELENA-SLEDAI-Score etwa 9,5 Punkte betrug. Die Diagnose SLE wurde anhand der American College of Rheumatology Kriterien gestellt. Laut Einschlusskriterien musste die Krankheitsaktivität des SLE bei Studieneinschluss zunächst ≥ 8 gemäß Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment (SELENA)-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) betragen und wurde mit Amendment 4 zur Beschleunigung der Rekrutierung auf ≥ 6 reduziert, wobei ≥ 50 % der Patienten eine</p>

Stellungnehmer: Prof. Minde

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
		<p>Krankheitsaktivität ≥ 8 Punkten auf dem SELENA-SLEDAI aufweisen mussten. Es musste ein positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper oder ein niedriges Komplement vorliegen. Patienten, die eine Lupus Nephritis aufwiesen, waren in der ITT-ZVT2 Population nicht eingeschlossen. Belimumab ist indiziert als „Zusatztherapie bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen.“ Eine hohe Krankheitsaktivität ist gemäß den Angaben in der Fachinformation definiert als z. B. Vorliegen eines positiven Tests auf Anti-dsDNA-Antikörper und einem niedrigen Komplement. Insgesamt lässt sich jedoch der Anteil der Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität in der ITT- bzw. ITT-ZVT2-Population der Studie PLUTO nur bedingt abschätzen. Anhand der vorliegenden Angaben ist weiterhin unklar, ob ein relevanter Anteil der Patienten bei Studieneinschluss keine hohe Krankheitsaktivität aufwies und somit nicht Teil der Zielpopulation ist. Aus dem Stellungnahmeverfahren sowie der mündlichen Anhörung ergab sich jedoch, dass dies die grundsätzliche Eignung der Studie PLUTO und damit der ITT-ZVT2- Population für die Nutzenbewertung nicht infrage stellt.</p>
	<p>Anmerkung: betrifft Definition einer hohen Krankheitsaktivität (Seite 22ff)</p> <p>Das IQWiQ setzt Cut-offs zur Definition einer hohen Krankheitsaktivität (z.B. einen SLEDAI >10) an, die bei Patienten mit einem im Kindesalter erworbenen SLE nicht evaluiert wurden</p>	<p>Siehe Anmerkungen oben zur Krankheitsaktivität.</p> <p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Prof. Minde

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	<p>(4). Abgesehen davon, dass allein anhand des SLEDAI die Krankheitsaktivität nicht bewertet werden sollte, sind zumindest Cut-offs zu berücksichtigen, die bereits in anderen Kollektiven mit juvenilem SLE angewendet wurden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In zwei Studien an Patienten mit einem im Kindesalter erworbenen SLE wird eine hohe Krankheitsaktivität bei einem SLEDAI von ≥ 8 angenommen (7,10).</p>	

Literaturverzeichnis

- 1) Brunner HI, Martini A, Lovell DJ, Ruperto N. Clinical trials in children and adolescents with systemic lupus erythematosus: methodological aspects, regulatory landscape and future opportunities. *Ann Rheum Dis.* 2019 Feb;78(2):162-170.
- 2) Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, Ionnoau Y, Beresford MW, Isenberg DA; UK JSLE Study Group. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus.* 2016 Dec;25(14):1542-1550. Epub 2016 May 4.
- 3) Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Brogan P, Dolezalova P, Feldman B, Kone-Paut I, Lahdenne P, Marks SD, McCann L, Ozen S, Pilkington C, Ravelli A, Royen-Kerkhof AV, Uziel Y, Vastert B, Wulffraat N, Kamphuis S, Beresford MW. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017 Nov;76(11):1788-1796.
- 4) Lattanzi B, Consolaro A, Solari N, Ruperto N, Martini A, Ravelli A. Measures of disease activity and damage in pediatric systemic lupus erythematosus: British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), Physician's Global Assessment of Disease Activity (MD Global), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI; SDI). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Nov;63 Suppl 11:S112-7.
- 5) Rodriguez-Smith J, Brunner HI. Update on the treatment and outcome of systemic lupus erythematosus in children. *Curr Opin Rheumatol.* 2019 Sep;31(5):464-470.
- 6) Harry O, Yasin S, Brunner H. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. *J Pediatr.* 2018 May;196:22-30.e2.
- 7) Groot N, Shaikhani D, Teng YKO, de Leeuw K, Bijl M, Dolhain RJEM, Zirkzee E, Fritsch-Stork R, Bultink IEM, Kamphuis S. Long-Term Clinical Outcomes in a Cohort of Adults With Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Feb;71(2):290-301.
- 8) Hollander MC, Sage JM, Greenler AJ, Pendl J, Avcin T, Espada G, Beresford MW, Henrickson M, Lee TL, Punaro M, Huggins J, Stevens AM, Klein-Gitelman MS, Brunner HI. International consensus for provisions of quality-driven care in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Sep;65(9):1416-23.
- 9) Mina R, von Scheven E, Ardoin SP, Eberhard BA, Punaro M, Ilowite N, Hsu J, Klein-Gitelman M, Moorthy LN, Muscal E, Radhakrishna SM, Wagner-Weiner L, Adams M, Blier P, Buckley L, Chalom E, Chédeville G, Eichenfield A, Fish N, Henrickson M, Hersh AO, Hollister R, Jones O, Jung L, Levy D, Lopez-Benitez J, McCurdy D, Miettunen PM, Quintero-del Rio AI, Rothman D, Rullo O, Ruth N, Schanberg LE, Silverman E, Singer NG, Soep J, Syed R, Vogler LB, Yalcindag A, Yildirim-Toruner C, Wallace CA, Brunner HI; Carra SLE Subcommittee. Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Mar;64(3):375-83.
- 10) Campos LM, Silva CA, Aikawa NE, Jesus AA, Moraes JC, Miraglia J, Ishida MA, Bueno C, Pereira RM, Bonfa E. High disease activity: an independent factor for reduced immunogenicity of the pandemic influenza a vaccine in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Jul;65(7):1121-7.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Belimumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. März 2020
von 11:19 Uhr bis 12:23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Carnarius

Frau Unmüßig

Frau Schöning

Frau Fischer

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

Frau Dr. Karnthaler

Herr Dr. Diwischek

Angemeldeter Teilnehmer des **Kinderheumazentrums Sankt Augustin:**

Herr Prof. Dr. Horneff

Angemeldete Teilnehmerin der **Charité Berlin:**

Frau Prof. Dr. Minden

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:19 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses – heute virtuell –, § 35 a-Verfahren. Wir beschäftigen uns mit Belimumab. Die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Februar 2019 ist die Basis. Wir sprechen heute über die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen zwischen fünf und 18 Jahren. Wir haben eine Reihe von Stellungnahmen zu dieser Dossierbewertung des IQWiG, namentlich vom pharmazeutischen Unternehmer GlaxoSmithKline, von der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie, von Herrn Prof. Schwarting, Universitätsmedizin Mainz, von Herrn Prof. Horneff, Klinik Sankt Augustin, Initiative „Das rheumakranke Kind“, von Frau Prof. Dr. Minden von der Charité, von anderen pharmazeutischen Unternehmern: von AbbVie, Medac und Novartis sowie vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Wir führen die Anhörung heute unter etwas anderen Bedingungen durch, als es normalerweise der Fall ist. Ich kann Ihnen aber sagen, dass die vorangegangene Anhörung sehr gut geklappt hat. Wir machen es so, wie es normal üblich ist: Wir führen ein Wortprotokoll. Deshalb ist es wichtig, dass Sie vor Ihren Redebeiträgen jeweils Ihren Namen nennen. Wenn Sie Wortmeldungen haben, heben Sie bitte die virtuelle Hand. Die befindet sich unten rechts bei der Teilnehmerliste. Eben wurde teilweise gewunken. Es ist immer nett, wenn sich Leute zuwinken, aber das gewährleistet nicht, dass wir jeden sehen, der gerade winkt. Insgesamt werden wir aber relativ gut zurechtkommen.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für GlaxoSmithKline müssten Frau Dr. Carnarius, Frau Unmüßig, Frau Schöning und Frau Fischer da sein, ja, für Novartis Frau Dr. Karnthaler und Herr Dr. Diwischek, ja. Herr Prof. Dr. Horneff müsste da sein, ja. Herr Dr. Rasch, Sie waren eben da und sind jetzt auch wieder da. Herr Prof. Schwarting müsste da sein. – Er ist nicht da. Frau Prof. Minden müsste da sein, ja. Wunderbar, dann haben wir alle. Seien Sie herzlich willkommen.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen und zu den wesentlichen Punkten bezogen auf die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Dezember 2019 Stellung zu nehmen. Wer möchte das für den pU machen? – Frau Carnarius, bitte schön.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Als erstes stelle ich Ihnen das heutige GSK-Team vor: Frau Unmüßig leitet bei uns den Bereich Market Access für die Therapeutika. Frau Fischer ist auch in dem Bereich Market Access, und Frau Schöning hat seitens der Biostatistik die Dossiererstellung betreut. Ich bin die zuständige Medizinerin für die Rheumatologie und damit für Belimumab. Nach einer kurzen Einleitung zum Krankheitsbild Juveniler SLE, systemischer Lupus erythematodes, und Belimumab gehe ich auf die beiden zentralen Punkte ein.

Aus unserer Sicht hat die PLUTO-Studie das richtige Patientenkollektiv mit dem richtigen Studiendesign untersucht und erlaubt deshalb die Ableitung des Zusatznutzens von Belimumab für diese Patienten. Seit 2011 ist Belimumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten zugelassen, der G-BA sah einen beträchtlichen Zusatznutzen. 500 bis 600 Patienten haben in Deutschland eine SLE-Erstmanifestation im Kindesalter. Die Zielpopulation für diese Nutzenbewertung liegt bei etwa 125 Kindern und Jugendlichen.

Lupus gilt als die klassische Autoimmunerkrankung, die jedes Organsystem betreffen kann. Die fehlerhafte Bildung spezifischer Antikörper gegen körpereigene Strukturen löst Entzündungsreaktionen aus, die unter narbigem Umbau und damit allmählichem Funktionsverlust der Organe verheilen.

Die Kausalkette ist einfach: Krankheitsaktivität, also Antikörperproduktion, führt zu Schüben, die vor allem den Einsatz von Glucocorticoiden erfordern. Zusammen mit der Krankheit selbst ist sie aber das maßgebliche Element für die Kumulation von Organschäden. Die wiederum sind linear mit der noch immer hohen Mortalität assoziiert. Kinder und Erwachsene haben grundsätzlich dieselbe Erkrankung, nur erkranken Kinder zwar wesentlich seltener, dann aber mittelschwer und mit mehr schweren Beteiligungen kritischer Organe wie Nieren und ZNS, insgesamt aggressiveren Verläufen und frühen Organschäden. Der hohe therapeutische Bedarf führt zu einem breiten Off-Label-Use. Dabei ist das so früh und sehr konsequent verfolgte Ziel, den Krankheitsverlauf bei jedem Kind mit allen Mitteln so gut wie irgend möglich zu beruhigen, um ihm ein so normales und langes Leben wie möglich zu bahnen.

Eine frühe stabile Remission verbessert die Prognose im späteren Leben, weil die reduzierte Krankheitsaktivität der erste Schritt für alle nachgeschalteten Therapieziele ist, wie die Prävention von Schüben und Organschäden. Die therapeutischen Möglichkeiten reichen von Anti-Malaria-Mitteln über schnellwirksame Glucocorticoide bis zu immungerichteten Präparaten. Die oft schweren Nebenwirkungen machen die SLE-Therapie zu einer ständigen Gratwanderung aus Wirksamkeit und Verträglichkeit. Gerade Kinder und Jugendliche leiden immens unter der Toxizität zum Beispiel von Glucocorticoiden mit Folgen wie Wachstumsstörungen, die sie oft nie wieder aufholen.

Kinder brauchen dringend langfristig stabilisierende Präparate, die sie auch vertragen, Medikamente, die ihre Erkrankung so früh und so gut wie irgend möglich beruhigen. Benlysta ist das erste SLE-Medikament, das für Kinder ab fünf Jahren auf der Basis einer soliden Evidenz zugelassen wurde. Es greift erstmals zielgerichtet in die Lupus-Pathogenese ein, verringert die Antikörperproduktion und nimmt der Erkrankung so ein zentrales pathogenetisches Korrelat. Die pädiatrische Zulassungsstudie PLUTO war randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert und mit 52 Wochen ausreichend lang, um zu zeigen, dass Belimumab helfen kann, die Krankheit zu beruhigen. Es wurden positive Ergebnisse in verschiedenen patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten gezeigt, vor allem eine signifikante Reduktion schwerer Schübe. Es ist dabei wirksam, ohne die Nebenwirkungslast weiter zu erhöhen, was gerade für das pädiatrische Patientenkollektiv eine enorme Relevanz hat.

Kommen wir zu den zentralen Themen aus der IQWiG-Bewertung: Erstens: Was ist eine hohe Krankheitsaktivität beim pädiatrischen SLE und hatten die PLUTO-Patienten diese? Benlysta ist für Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität zugelassen, wobei die Fachinformation dafür nur exemplarisch die Kriterien Anti-Doppelstrang-DNA-Positivität und Komplementverbrauch benennt. Krankheitsaktivität ist jedoch kein klinisch eindeutig definierter Begriff. Jeder Versuch der Eingrenzung über Laborwerte oder Instrumente ist zu restriktiv. Das gilt umso mehr für die aggressiven und schweren Verläufe bei Kindern, bei denen jedes aufkommende Symptom sofort therapiert wird, um Schlimmeres zu verhindern. Die ärztliche Bewertung der Krankheitsaktivität ist immer situativ, individuell und ein Gesamtbild, das sich in der daraus resultierenden Therapieentscheidung widerspiegelt.

Dabei wird nicht erwartet, bis die Scores durch neubeteiligte Organsysteme bestimmte Werte erreichen.

Die PLUTO-Studie ist die Basis der EMA-Zulassung für ein pädiatrisches Kollektiv mit hoher Krankheitsaktivität. Eingeschlossen wurde ein dringend therapieintensivierungsbedürftiges Patientenkollektiv von fünf bis 17 Jahren. Über ein Mittel von fast zweieinhalb Jahren war es nicht gelungen, die Erkrankung mit der Standardtherapie In- und Off-Label zu beruhigen. Alle waren ANA- oder Anti-Doppelstrang-DNA-positiv. 95 % brauchten Steroide im Mittel 11 Milligramm pro Tag, was für Kinder wirklich viel ist. 81 % hatten Anti-Malaria-Mittel, zwei Drittel Immunsuppressiva, und trotzdem bestand bei 86 % von ihnen noch ein SELENA-SLEDAI von mindestens acht Punkten, und 71 % hatten sogar interventionsbedürftige BILAG-Schübe. Die Rheumatologen hatten somit schwerkranke Kinder und Jugendliche mit mehreren akut beteiligten Organsystemen trotz massiver SLE-Medikation vor sich. Sie in eine doppelblinde Placebo-kontrollierte klinische Studie einzuschließen, ist eine erhebliche Belastung, die illustriert, dass die Gesamtaktivität der Erkrankung nicht als moderat anzusehen ist und der Behandlungsbedarf mit den vorhandenen Optionen nicht gut in den Griff zu bekommen wäre.

Im zweiten Punkt der IQWiG-Bewertung geht es um die erlaubte Begleitmedikation in PLUTO. Das IQWiG kritisiert deren Einschränkung in der zweiten Hälfte der Studie. So werde die Anpassung der zVT, insbesondere der Steroide, als Therapieversagen gewertet, und darüber hinaus im Endpunkt SFI auch noch als Schub. Deshalb wollen wir diesen Sachverhalt im Folgenden noch einmal erklären:

In der Lupus-Therapie kann man zwei Phasen unterscheiden: die Induktion und die Erhaltung. In der Induktionsphase von circa vier bis sechs Monaten braucht man eine intensive und flexible Therapie, um die Krankheitsaktivität zu durchbrechen und den Patienten in Remission zu bringen. In PLUTO hatten die Ärzte einen großen therapeutischen Spielraum für die individualisierte Induktionstherapie.

In der Erhaltungsphase aber soll ein Patient klinisch stabil sein. Medikamente werden minimiert, Steroide möglichst ausgeschlichen. Braucht ein Patient jetzt wieder mehr Medikation, ist er nicht mehr stabil. Dann hat er einen neuen Schub und damit per se ein Therapieversagen der Erhaltungstherapie. Deshalb hatten die Ärzte im zweiten Halbjahr der PLUTO-Studie Beschränkungen für weitere Erhöhungen der Begleitmedikation. Jeder Mehrbedarf, insbesondere an Steroiden, wurde dann als genau das gewertet, was er im klinischen Alltag auch ist, nämlich ein Schub bzw. ein Therapieversagen, und zwar im Kontroll- und im Verumarm.

Diese Rahmenbedingungen zur Medikation waren fast identisch zu den Zulassungsstudien bei Erwachsenen. Wir haben gerade diese Thematik bei der mündlichen Anhörung 2012 ausführlich diskutiert. Der G-BA hat in seinen tragenden Gründen festgehalten, dass ein maximaler Einsatz der Begleitmedikation in der Erhaltungstherapie keine Therapieoptimierung darstellt. Der damals bestätigte Zusatznutzen wurde unter anderem aus der Reduktion schwerer Schübe nach dem SFI abgeleitet.

Mit PLUTO liegt eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie bei Juvenilem SLE vor, die erste Studie mit einem so hohen Evidenzgrad in diesem Patientenkollektiv überhaupt. Die PLUTO-Studie ist die Datengrundlage für die Ausweitung der Indikation auf Kinder und Jugendliche ab fünf Jahren mit hoher Krankheitsaktivität. Um die Versorgungsrealität mit einem breiten Off-Label-Use und im Kontrast dazu die In-Label-zVT

bestmöglich abzubilden, haben wir drei Kollektive dargestellt. Bis in die kleinste dieser Gruppen mit nur 35 Patienten zeigen wir konsistente, statistisch signifikante Vorteile für Belimumab. Eine signifikante Reduktion schwerer Schübe, kombiniert mit einer signifikanten Reduktion schwerer unerwünschter Ereignisse ist das, was man diesem risikobehafteten und fragilen Patientenkollektiv mit seiner hohen Krankheitsaktivität wünscht. Belimumab kann den SLE beruhigen, so Schübe verhindern, und bei Erwachsenen dürften wir schon ziemlich sicher sein, dass dies auch in einen Organschutz mündet und damit das prognostisch zentrale Therapieziel erreicht. Belimumab ist für Kinder und Jugendliche mit SLE eine dringend benötigte, effektive und verträgliche Therapieoption. Auf der Basis der signifikant positiven Effekte kann ein erheblicher Zusatznutzen für Belimumab bei pädiatrischen Patienten abgeleitet werden.

Jetzt freuen wir uns auf die Diskussion mit Ihnen. Vielen Dank für die Gelegenheit, die für uns wichtigen Punkte noch einmal zusammenzufassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Carnarius, für diese Einführung. Ich will sofort an verschiedene Punkte, die Sie erwähnt haben, anknüpfen. Sie haben bezogen auf die Definition dessen, was hohe Krankheitsaktivität ist, darauf hingewiesen, dass hier nur exemplarisch bestimmte Fallkonstellationen genannt werden und dass das in der Versorgung eher situativ definiert wird. Deshalb die Frage an Herrn Prof. Horneff und Frau Prof. Minden: Wie würden Sie in der Versorgungspraxis die hohe Krankheitsaktivität bei Juveniler SLE definieren? Entspricht es dem, was Frau Dr. Carnarius gesagt hat?

Frau Dr. Carnarius hat sich über die PLUTO-Studie und über die Operationalisierung des Endpunktes Schub nach SELENA-SLEDAI eingelassen. Halten Sie die Operationalisierung dieses Endpunktes für adäquat? Das ist, glaube ich, eine wichtige Frage.

Dann habe ich die Frage, wie eine patientenindividuelle Therapie für Kinder mit SLE, die unzureichend auf Standardtherapien ansprechen, in der Versorgung jetzt gemeinhin ausgestattet ist. Was sollte eine solche patientenindividuelle Therapie umfassen?

Last, but not least: Auch das ist von Frau Dr. Carnarius kurz adressiert worden, das müsste aber aus Ihrer Sicht bestätigt werden: Wann spricht man in der Versorgung von einem Therapieversagen?

Ich weiß nicht, wer beginnen möchte, Herr Horneff oder vielleicht Frau Minden? – Frau Minden, Sie haben sich gemeldet, bitte.

Frau Prof. Dr. Minden (Charité Berlin): Ich kann anfangen und würde gern etwas zum Punkt Krankheitsaktivität aus klinischer Sicht sagen. Ich stimme Frau Carnarius zu. Wir haben in der Klinik keinen einzelnen Parameter, der uns eine klare Aussage in die Hand gibt, ob das Kind eine hohe Krankheitsaktivität hat. Das sind weder die Doppelstrang-DNA-Antikörper, obwohl die Höhe natürlich mit der Aktivität korreliert, aber wir müssen bedenken, dass bis zu 40 % der Kinder keine Doppelstrang-DNA-Antikörper trotz Lupus haben. Das ist ein Parameter. Auf der anderen Seite wissen wir, dass alle zwar auch für Kinder evaluierten Krankheitsaktivitätsinstrumente wie SLEDAI, wie ECLAM, uns nicht wirklich eine Aussage über die Höhe der Aktivität geben können, zumal es keine evaluierten cut-offs gibt, die wir da ansetzen können.

Aber ich glaube, ich kann Ihnen gut vermitteln, wie unser übliches Patientenkollektiv aussieht: Wenn wir uns die cut-offs anschauen, die in der Tabelle 9 der Dossierbewertung

angesetzt worden sind, wissen Sie mit Sicherheit, dass es in der Kinderrheumatologie eine bundesweite Dokumentation gibt, in der Kinder mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen erfasst werden. Das sind jedes Jahr 1 400 an 60 Einrichtungen. Darunter sind auch Lupus-Patienten. Die machen zwar nur 2 % dieses Kollektivs aus, aber wir erfassen jedes Jahr über 220 Patienten mit einem SLE. Das heißt, wir können relativ gut sagen, wie aktiv diese Patienten sind. Wir haben nicht alle Parameter in dieser Dokumentation, aber das Arztglobalurteil und ein Aktivitätstool – das ist im Moment der ECLAM –, aber wir haben in einem Jahr auch schon den SLEDAI mit eingesetzt.

Wenn wir uns anschauen, wie unsere Patienten im Vergleich zu denen in der PLUTO-Studie sind, sieht man, dass, wenn wir uns das Arztglobalurteil anschauen, dass das in der Studie einen Durchschnittswert von 1,3, 1,4 hatte, dann liegt das bei unseren Patienten bei 0,5. In Zahlen ausgedrückt: Patienten zwischen eins und 2,5 waren in der PLUTO-Studie 80 %. Das sind in der Kinderkerndokumentation 10 %. Wenn wir uns den SLEDAI und Werte ab acht anschauen, waren das etwa 80 % der Patienten in der Studie. Im klinischen Alltag sind es 15 %. Das heißt, nur etwa 10 bis 15 % aller Patienten, die wir sehen, sind in etwa so aktiv, wie die Patienten in der Studie. Das ist aus unserer Sicht praktisch das Ende des Spektrums. Das sind wirklich Patienten mit hoher Krankheitsaktivität.

Das zeigt sich auch in den medikamentösen Therapien. Bei uns wird zum Beispiel nur jeder zweite mit Glucocorticoiden behandelt. In der PLUTO-Studie waren das über 90 %. Für uns ist eine hohe Glucocorticoid-Therapie – das steht auch im Statement der Fachgesellschaft – immer ein Kriterium dafür, dass die Kinder eine hohe Aktivität haben, die wir mit Basismedikamenten, diesen immunmodulierenden Medikamenten nicht ausreichend einstellen konnten. Ziel ist, mit jedem Diemat, das wir dazugeben, ob das MTX oder Azathioprin ist, das Cortison möglichst herunterzunehmen, weil das die Langzeitfolgen bei den Patienten entscheidend bestimmt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Minden. – Vielleicht ergänzend Herr Horneff.

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderrheumazentrum Sankt Augustin): Was ist eine hohe Krankheitsaktivität? Das ist eine nicht akzeptable Krankheitsaktivität. Kinder mit einem Lupus leben quasi auf einem Pulverfass. Diese Erkrankung kann jederzeit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und die Lebenserwartung bedrohender Organmanifestationen führen. Kinder entwickeln viel häufiger – ich hatte das in der Publikation von Frau Brunner mitgeben – Organmanifestationen. Das heißt, es gibt eigentlich keine stabile Krankheitsaktivität, die keine therapeutische Intervention benötigt.

Wenn man sich den genannten SLEDAI ansieht, da gibt es die Grenze, die von Lexy genannt wurde. Die schaffen Sie nur, wenn Sie mehrere klinische Manifestationen haben, oder Sie müssten alle Laborparameter, die Sie haben, positiv haben. Jede Sechs erfordert eine Kombination aus vorhandenen klinischen Manifestationen plus Laboraktivität. Das ist etwas, was meiner Einschätzung nach nicht tolerabel ist.

Eine Schubdefinition ist genaugenommen jedes Neuaufreten einer Manifestation, auch eine signifikante Erhöhung der Aktivitätsmarker, der Komplementspiegel. Das ist sozusagen aus der Praxis. Es ist so, dass ich, denke ich, einer der größten Versorger in der deutschen Kinderrheumatologie bin, und das ist das praktische Vorgehen.

Was ist Therapieversagen? Kortikosteroide sind für Kinder mit einer besonderen Toxizität behaftet, nicht nur, weil sie das Wachstum hemmen, sondern weil sie auch Infektionsraten erhöhen. Kinder haben eine viel längere Lebenserwartung, was bedeutet, dass sie all diese Substanzen, auch Kortikosteroide, Jahrzehnte länger einnehmen werden, als wenn man erst im höheren Erwachsenenalter erkrankt. – Das waren die beiden Punkte, die ich mir notiert hatte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Horneff. – Ich habe Herrn Vervölgyi. Bitte schön, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich knüpfe an den Punkt zur Krankheitsaktivität an. Ich habe dazu eine Frage an die Kliniker. Wir haben in der Dossierbewertung versucht, uns von verschiedenen Seiten zu nähern, weil offensichtlich in verschiedene Grade der Krankheitsaktivität unterschieden wird. Das macht auch die Zulassung. Die sagt nicht umsonst, dass das nur für Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zugelassen ist. Aus der Literatur lässt sich das entnehmen. Da spricht man auch von niedriger und hoher Krankheitsaktivität. Deshalb war für uns die Frage in der Dossierbewertung: Wie kann man das für die Patienten in der Studie gut abgrenzen? Das habe ich jetzt mehrfach gehört, und es ist der Literatur zu entnehmen, dass es eigentlich keinen Goldstandard gibt, dass es kein einheitliches Maß gibt.

Der Hersteller hat in seiner Stellungnahme darauf hingewiesen, dass es eine Gesamteinschätzung des Arztes ist. Das habe ich auch den Äußerungen von Herrn Horneff und Frau Minden entnommen. Aber man muss vielleicht trennen zwischen der klinischen Praxis und wie es in der Studie umgesetzt ist. Wenn man versucht, die Patienten zu identifizieren, muss man sich dem irgendwie nähern. Wir haben versucht, die Kriterien heranzuziehen, die man in der Literatur findet. Wenn man sich die anschaut, ist es so, dass ein großer Anteil der Patienten nicht in den Bereich fällt, der in der Literatur zur Krankheitsaktivität genannt ist bzw. sind das die gleichen Kriterien, die der Hersteller in seinem Dossier genannt hat.

Was ich mich fragen würde, ist: Die globale Arzteinschätzung ist in der Studie auch erhoben worden. Wenn man sich das in der Literatur anschaut, ist ein Wert von über 2,1 mit einer hohen Krankheitsaktivität assoziiert. Dazu gibt es keine Daten in der Studie. Der Hersteller hat sie mit der Stellungnahme auch nicht nachgereicht.

Ich habe eine Frage an Frau Minden: Sie haben das Register erwähnt, in dem verschiedene Patienten mit Autoimmunerkrankungen erfasst werden, auch Patienten mit Lupus erythematodes. Worum es hier geht, ist nicht, wie die globale Population mit Lupus ist, sondern welche Patienten die sind, die für Belimumab infrage kommen. Deshalb ist meine Frage: Kommen die Patienten in dem Register alle für Belimumab infrage, oder ist es auch das obere Spektrum? Dann ist noch die Frage: Welche sind das genau? Anhand welcher Kriterien – das muss man in der Praxis wahrscheinlich auch machen – orientiert man sich, um sich für einen Patienten zu überlegen, ob er im Sinne der Krankheitsaktivität für Belimumab geeignet ist oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Frau Prof. Minden, bitte, als Erste. Wenn andere darauf replizieren möchten, dann gerne. Jetzt zunächst Frau Minden.

Frau Prof. Dr. Minden (Charité Berlin): Ich versuche, darauf zu antworten. Das ist nicht einfach, weil man aus meiner Sicht auf keinen Fall anhand der Registerdaten sagen kann, welcher Patient für Belimumab geeignet ist. Das muss jeder Arzt individuell entscheiden, weil da extrem viele Faktoren hineinspielen: Welche Organmanifestation hat der Patient? Welche Krankheitslast? Wie sehen die Laborparameter aus? Unser Ziel ist, dass der Patient eine inaktive Erkrankung erreicht. Wir würden eine minimal aktive tolerieren. Das spiegeln die Daten ganz gut wider. Wir setzen alles ein, was wir zur Verfügung haben, um das zu erreichen und Glucocorticoide einzusparen. Wenn wir uns die Registerdaten anschauen, haben zwei Drittel der Patienten – darin sind auch neue, die noch nicht so gut sein können – diesen Zustand erreicht. Da wollen wir hin, und da setzen wir alle Medikamente ein, je nach Toleranz, auch vonseiten des Patienten und je nach Krankheitsaktivität. Ich kann sonst keine Kriterien nennen. Das muss man immer individuell bei jedem Patienten überlegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Minden. – Vielleicht ergänzend Herr Horneff.

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderrheumazentrum Sankt Augustin): Grundsätzlich bin ich der Auffassung, dass in der PLUTO-Studie die Krankheitsaktivität viel höher ist, als in unserem täglich zu versorgenden Kollektiv. Im täglich zu versorgenden Kollektiv würde ich schätzen, sind es maximal 20 % der Patienten, die trotz der Basistherapie, trotz der Begleittherapie, die wir machen, eine Therapie mit Belimumab erhalten würden. Das ist eine sehr kleine Zahl von Patienten, bei denen wir tatsächlich in die Versorgungsnotwendigkeit kommen würden. Das sind all diejenigen, bei denen es zu dieser residualen Krankheitsaktivität kommt oder bei denen es unter einer bestehenden Dauertherapie zu einer Verschlechterung kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi noch einmal. Bitte, Herr Vervölgyi-

Herr Dr. Vervölgyi: Das bedeutet aber, dass das täglich zu versorgende Kollektiv und das Kollektiv in dem Register eigentlich nicht repräsentativ für die Population sind, um die es hier gerade geht, nämlich um die Patienten, die Belimumab benötigen, jetzt, wo es für die Kinder und Jugendlichen zugelassen ist. Ich bin mir nicht sicher, ob man das gut übertragen kann, weil die Frage immer noch ist: Welche Patienten kommen dafür infrage, auch wenn man das anhand von einzelnen Kriterien nicht kann? Das ist schon richtig. Aber in die Studie sind erst einmal nur Patienten eingeschlossen worden, die einen aktiven SLE hatten. In den Einschlusskriterien steht erst einmal noch nichts in von hochaktivem SLE. Auch die Zulassungsbehörde hat sich in ihrem Zulassungsverfahren Daten angeschaut, die verschiedene Krankheitsaktivitäten, zum Beispiel anhand des SLEDAI oder des PGA miteinander verglichen haben, um zu schauen, ob es für dieses Patientenkollektiv angemessen ist, das Belimumab zuzulassen. Das verleitet mich eher dazu, zu denken, dass nicht alle Patienten in der Studie eine hohe Krankheitsaktivität haben.

Das ist auch nicht der Punkt. Das haben wir in der Dossierbewertung geschrieben, es geht nicht darum, die möglichst genau zu isolieren und noch eine kleinere Population zu machen, in der von mir aus noch 10 Patienten verglichen werden, sondern einfach zu verstehen, was es bedeutet, wenn man verschiedene Krankheitsaktivitäten in der Studie hat und was das für das Ergebnis bedeutet.

Meine Frage an den Hersteller wäre: Wenn man sich das eine Maß anschaut, nämlich die Gesamteinschätzung des Arztes, und zwar genau den PGA, der in der Studie erhoben

wurde, wie viele Patienten in der relevanten Population hatten einen PGA größer 2,1? Haben Sie dazu Daten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann das für den pU machen? – Frau Carnarius, bitte.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline): Wir haben tatsächlich keine Daten für einen PGA oberhalb von 2,5, da dieser ein wirklich sehr hoch aktives Kollektiv definiert. Das ist sozusagen die Spitze des Eisberges, die noch weit jenseits dessen ist, was man als hohe Krankheitsaktivität ansehen würde. Diese Grenze im PGA wurde für Erwachsene definiert. Es gibt einige cut-offs und Grenzbereiche, die für Erwachsene gesehen wurden. Die Parameter, die in der Fachinformation von Benlysta benannt werden, sind wiederum andere. Es gibt keine soliden Hinweise dafür, dass diese cut-offs für Kinder nutzbar, das heißt übertragbar sind. Gerade wenn man in den EPAR schaut, sieht man den Forest-Plot, der gerade solche Parameter untersucht und nahelegt, dass das keine Trennbereiche sind, die für Kinder tatsächlich sinnvollerweise angewendet werden können.

Das heißt, die Frage ist eigentlich: Was ist eine hohe Krankheitsaktivität? Wir haben uns bemüht, dass im Dossier jenseits dieser Grenzwerte zu erklären, die einmal für Erwachsene definiert worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Carnarius. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Mir ging es nicht um 2,5, sondern um 2,1. Das hatten wir auch so in die Dossierbewertung geschrieben. Das ist auf das Maß des PGA noch eine andere Schwelle. Die Daten haben Sie? Sie könnten nachschauen, wie viele Patienten das sind, oder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Carnarius.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline): Frau Unmüßig macht das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Unmüßig.

Frau Unmüßig (GlaxoSmithKline): Wir können die Daten auf jeden Fall nachreichen. Wir haben sie nicht vorliegen, aber wenn das Interesse daran besteht – wir haben die Ausführung gehört, warum wir das in dem Falle nicht gemacht haben –, besteht die Möglichkeit der Nachreichung auf jeden Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Bitte bis Ende der Woche. – Herr Horneff.

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderreumazentrum Sankt Augustin): Ich habe schon ausgeführt, dass nach Einschätzung aus der Klinik die Kombination aus aktiver Klinik und aktivem Labor – das haben Sie, wenn Sie sechs Fehlerpunkte haben – eine hohe Krankheitsaktivität und damit einen Therapiebedarf mit sich bringt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Horneff. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine Rückfrage an Herrn Horneff. In der Studie war zunächst ein SLEDAI von Größe 8 vorgesehen. Das musste aufgrund von Rekrutierungsproblemen geändert werden. Jetzt sagen Sie, dass ein SLEDAI von größer 6 automatisch eine hohe Krankheitsaktivität bedingt. Widerspricht das nicht irgendwie dem, dass es kein einheitliches Maß gibt? Zweitens: Wenn das Ziel in der Studie ursprünglich war, besonders schwer aktive Patienten zu identifizieren und das mit größer 8 nicht gelang, wäre dann nicht eigentlich mindestens 8 der cut-off gewesen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Horneff.

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderrheumazentrum Sankt Augustin): Was wir feststellen konnten, ist, dass es sich um eine seltene Erkrankung handelt, dass die Studiendauer fast sechs Jahre war, und nicht einmal 100 Patienten in zehn Ländern an 27 Einrichtungen zu identifizieren waren. Das heißt, es ist eine seltene Erkrankung. Es ist schwierig, Patienten zu finden, wenngleich es die in der täglichen Praxis gibt. Die Frage sechs oder acht ist in gewisser Weise akademisch. Sie bekommen zum Beispiel, wenn Sie Mundgeschwüre haben, nur zwei Punkte und wenn Sie Gelenkentzündungen haben, vier Punkte. Für den Patienten ist beides eine klinische Aktivität. Tatsache ist, dass Sie mindestens zwei klinische oder aber beide wesentlichen Laborparameter und eine klinische Manifestation brauchen, um 6 zu haben. Damit haben Sie eine Indikation eines aktiven Lupus, der eine Behandlungsindikation darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Horneff. – Frau Carnarius dazu ergänzend.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline): Ich möchte dazu gern ergänzen, dass wir davon ausgegangen waren, ein höher aktives Patientenkollektiv einzuschließen. Es war die erste Studie ihrer Art. Wir haben tatsächlich viel daraus gelernt. Wir haben in Abstimmung mit der EMA im PIP einen höheren cut-off als bei Erwachsenen gewählt. Wir haben dann gesehen, dass die Werte, die die Patienten zum Beispiel im SLEDAI erreichen, nicht so hoch sind. Das wiederum haben wir uns in Rücksprache mit den Experten erklären lassen, weil das für uns eine Überraschung war. Da haben wir gelernt, dass die Patienten angesichts dieser hohen Aktivität früh und konsequent behandelt werden.

Selbst der cut-off von 8, den wir initial angesetzt hatten, hat noch nicht zu einer ausreichenden Rekrutierung geführt. In Abstimmung mit den Zulassungsbehörden ist der PIP noch zweimal verändert worden. Das heißt, die Rekrutierungszeit wurde um zwei Jahre verlängert. Der Eingangs-SLEDAI ist reduziert worden, und Jahre später wurde auch noch die Anzahl der Patienten gesenkt, um diese Studie fertigstellen zu können. Das heißt man kann davon ausgehen, dass man hier das höchst aktive Kollektiv definiert hat, das aber noch jenseits der akuten Nierenbeteiligung ist, die dann anders behandelt werden müsste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Danke schön. – Gibt es Wortmeldungen? Fragen? – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte auf einen zweiten Punkt eingehen, was die Auswertbarkeit der Studiendaten angeht. In der Dossierbewertung haben wir geschrieben, dass es nicht darum geht, dass es für die Patienten Therapieeinschränkungen gab. Im Protokoll ist beschrieben, dass die Patienten so behandelt werden sollten, wie es ihre Umstände bedürfen. Das Problem ergibt sich deshalb nicht aus der zVT, also aus der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das ist der Grund, warum wir gesagt haben, diese Studie ist grundsätzlich geeignet. Das Problem entsteht eher dadurch, dass Patienten, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt wurde, als Therapieversager gewertet und dann nicht weiter beobachtet wurden. Wären die Patienten weiter beobachtet worden und hätte man die Daten weiter erhoben und hätte man die weiter auswerten können, hätten wir, was diesen Punkt angeht, kein Problem gehabt.

Man sieht, dass das so notwendig war, weil im Vergleichsarm knapp ein Viertel der Patienten einer solchen Therapieanpassung bedurften. Der Hersteller hat in seiner Stellungnahme geschrieben, dass der Korridor, in dem die Patienten sein durften, relativ breit war. Ich

glaube, der Umstand, dass es für ein Viertel der Patienten nicht ausgereicht hat, zeigt, dass der Korridor nicht weit genug war. Die konkrete Frage an den Hersteller, die wir in der Dossierbewertung schon gestellt haben, ist: Wie viele Patienten wurden aus der ITT-zVT2-Population wegen Therapieversagens aus der Studie ausgeschlossen und dann in die weiterführende Studie aufgenommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schöning, bitte.

Frau Schöning (GlaxoSmithKline): Ich würde bei dieser Frage mit den Zahlen beginnen. Frau Carnarius wird sicher im Anschluss noch einmal die medizinische Rationale dazu liefern, warum wir diese Bewertung so gewählt haben. In der zVT2-Population wurden vier Kinder in dem Kontrollarm – das entspricht circa 29 % – als Therapieversager gewertet. Ein Kind – das entspricht etwa 5 % – ist im Benlysta-Arm als Therapieversager gewertet worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Carnarius.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline): Ich möchte noch einmal betonen, was ich schon im Eingangsstatement gesagt habe. Man muss die Induktionsphase mit großzügiger Therapie von der Erhaltungsphase klar trennen. Wir haben das im Rahmen der Erwachsenenbewertung detailliert besprochen. Es gibt im Wortprotokoll diverse Statements von Fachgesellschaften und Experten, dass jeder Mehrbedarf in dieser Phase ein Therapieversagen ist und der Patient somit in eine neue Induktionsphase eintritt. Zur Bewertung dessen haben wir einen etablierten und validierten Score genutzt, nämlich den SFI, in den verschiedene Kriterien einfließen, die das abbilden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi noch einmal.

Herr Dr. Vervölgyi: Sie haben gerade gesagt, dass die Patienten in eine neue Induktionsphase kommen. Das wäre wahrscheinlich – das wäre eine Frage an die Kliniker – in der Praxis auch so. Nichtsdestotrotz geht es hier darum, zu vergleichen, wie sich die Patienten unter der Zugabe von Belimumab im Vergleich zu der Behandlung ohne Belimumab verhalten. Auch da würde man versuchen, die Patienten so lange wie möglich zu beobachten, um zu schauen, welche Auswirkung die neue Induktionsphase auf die Symptomatik und die Aktivität des SLE hat. Das ist in der Studie dadurch nicht mehr gewährleistet, dass die Patienten die Studie abbrechen mussten, sobald die Therapie aus diesem Korridor heraus ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte von den Klinikern? – Frau Prof. Minden oder Herr Horneff? – Herr Horneff.

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderrheumazentrum Sankt Augustin): Genaugenommen handelt es sich bei Studien immer darum, dass man primär einen Endpunkt formuliert. Der Endpunkt ist der Endpunkt. Natürlich kann ein Patient, dem es schlechter geht, im Verlauf wieder Phasen haben, in denen es besser wird, aber das ist Wissenschaft. Das ist in der Klinik anders. Da wird man Patienten noch einmal sehen können. Hier geht es um eine Studie und Studiendaten. Da gibt es einen Endpunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Minden ergänzend.

Frau Prof. Dr. Minden (Charité Berlin): Was ich noch ergänzen würde: Es ist in klinischen Studien üblich, dass man gerade die Therapieversager herausnimmt. Es ist ethisch kaum vertretbar, wenn ich Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität ohne andere Intervention

weiterlaufen lasse. Das Cortison wäre in diesem Sinn keine Option, weil wir das vermeiden wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi erneut. Herr Vervölgyi ist heute hartnäckig.

Herr Dr. Vervölgyi: Es ist richtig, dass es hier darum geht, Endpunkte zu erheben. Aber es gibt nicht nur einen Endpunkt, sondern eine ganze Reihe von Endpunkten. Dazu gehören auch die Nebenwirkungen. Dazu gehören nicht nur der SFI, sondern, wie gesagt, auch andere Endpunkte, die man weiter beobachten muss. Deshalb ist es wichtig, in der klinischen Studie die Patienten weiter zu beobachten, um den Erkenntnisgewinn zu haben. Es ist nicht so, dass die Patienten nicht mehr behandelt werden, wenn sie aus der Studie herausfallen. Natürlich sind die weiter behandelt worden. Die sind in eine offene Extentionsphase ohne Belimumab gekommen. Man hätte sie trotzdem unter den gleichen Bedingungen weiterbehandeln können. Wenn alle auf Belimumab gegangen wären, hätte man einen Cross-over gehabt, dann hätte man dadurch gegebenenfalls ein Problem in der Interpretierbarkeit der Daten gehabt. Das ist hier nicht passiert, sondern alle Patienten mit Therapieversagen sind in eine offene Studie ohne Belimumab gekommen. Von daher wäre es durchaus möglich gewesen, die einfach weiter zu beobachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer beantwortet das, oder wer nimmt dazu Stellung? – Frau Carnarius, danach habe ich Frau Witt. Frau Carnarius, bitte.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline): Es ist richtig, dass Patienten, die unter der jeweiligen Studienmedikation nicht geführt werden konnten, in eine Phase der freien Therapie übergegangen sind, da der erreichte Zustand nicht akzeptabel war und die Ärzte einen großen therapeutischen Spielraum brauchten. Die werden in Langzeit überwacht. Die Daten werden insbesondere in Punkto Sicherheit ständig reviewt. Insofern werden die Patienten adäquat therapiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Witt, bitte.

Frau Dr. Witt: Da die Studie schon gelaufen ist und wir das nicht mehr ändern können, haben wir jetzt hinsichtlich der Auswertungsart eine Frage. Haben Sie Auswertungen gemacht, bei denen die Protokollverletzer nicht als Therapieversager, also non-Responder gewertet wurden, sondern als Responder? Wenn Sie diese Auswertungen gemacht haben, was haben die eventuell gezeigt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Carnarius.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline): Frau Schöning.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schöning, bitte.

Frau Schöning (GlaxoSmithKline): Im Dossier haben wir dazu keine Auswertung gemacht. Es wurde aber in der Studie eine Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt gemacht, das ist der SRI, der SELENA-SLEDAI Responder Index, in dem die nicht ausgeschlossen worden sind, die treatment failure waren. Es kommt dabei heraus, dass die Daten zu denen der Primäranalyse konsistent sind. Es sind genau drei Patienten in der Placebogruppe und drei Patienten in der Belimumab-Gruppe, die quasi zusätzlich Responder wären. Die Daten sind miteinander konsistent und zeigen für Belimumab wieder einen Vorteil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Witt, sind Sie damit zufrieden?

Frau Dr. Witt: Schade, dass wir die Daten nicht hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Wen haben wir jetzt? – Herr Vervölgyi noch einmal.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine dritte Frage. Es geht um die Operationalisierung des Endpunktes SFI. Da ist es so, dass eine Erhöhung der Cortisontherapie und die Hinzunahme neuer Medikamente als Schub gewertet werden. Ich habe es in den Stellungnahmen so verstanden, dass man die Cortisontherapie nicht erhöhen würde, wenn es nicht einen Schub gebe, weshalb das als Schub zu werten sei. Die anderen Kriterien dieses Endpunktes sind das Aufflammen von Symptomen oder Erhöhung des SLEDAI usw. Wenn jegliche Erhöhung von Cortison oder Hinzunahme neuer Medikamente mit einem Aufflammen der Erkrankung einhergeht, müsste dann nicht jeder SFI-Schub, der auf einer Erhöhung der Cortisontherapie beruht, auch gleichzeitig mit einer Erhöhung der Symptome einhergehen? Das ist die eine Frage. Die direkte Anschlussfrage dazu: Oder gibt es in der Studie SFI Schübe, die allein auf einer Erhöhung der Cortisontherapie oder allein auf der Zunahme neuer Medikamente beruhen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Frau Carnarius.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline): Im Prinzip ist es so, dass ein Schub, der zu einer Steroiderhöhung oder dem Bedarf anderer Medikamente führt, auch in allen anderen Teilaspekten dieses Tools zu erkennen sein sollte, dem entspricht zum Beispiel der SLEDAI-Score. Nun muss man aber doch ein wenig tiefer in diese Instrumente schauen, um zu sehen, warum das nicht immer der Fall sein kann.

Wie Prof. Horneff gesagt hat, gibt es für eine Beteiligung der Gelenke vier Punkte. Es ist egal, ob das zwei oder zehn Gelenke sind. Das heißt, wenn sich ein Patient verschlechtert, vorher eine Gelenkbeteiligung mit zwei, drei Gelenken hatte, sich jetzt auf viele Gelenke, zehn Gelenke verschlechtert, dann wird sich das in diesem Score nicht abbilden. Der eine Punkt für eine Thrombozytopenie macht keinen Unterschied, ob es mit 99 000 Plättchen akzeptabel ist oder mit 5 000 kritisch. Insofern wird sich nicht jede Verschlechterung in diesen Scores oder in den anderen Teilaspekten der Scores abbilden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline): Habe ich die Frage damit beantwortet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi fragt schon nach.

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, das mag sein. Trotzdem ist die Verschlimmerung von Symptomen ein Kriterium. Dazu gehört auch die Arthritis. Das heißt, wenn jemand eine Gelenkbeteiligung hat und das verschlimmert sich, müsste sich das gleichzeitig in diesem Kriterium widerspiegeln, nicht unbedingt im SLEDAI, der – das habe ich jetzt gelernt – verschiedene Kriterien miteinander verbindet und gegebenenfalls unterschiedlich gewichtet, aber die Symptomatik müsste gleichzeitig abgebildet sein. Das ist genau der Punkt. Das Ziel ist, eine für die Patienten spürbare Verschlechterung der Krankheit zu erfassen. Deshalb müsste eigentlich bei der Erhöhung der Cortisontherapie zumindest dieser Aspekt der Verschlimmerung von Symptomen gleichzeitig mit erfasst worden sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer antwortet? – Herr Horneff, bitte.

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderrheumazentrum Sankt Augustin): Aus der Klinik: Eine Cortisonerhöhung als medizinische Intervention ist eine bedeutsame medizinische

Intervention. Wenn man sich anschaut: Es gibt einmal bei der Einschätzung eines AEs versus SAE die medizinische Intervention stationäre Aufnahme. Es gibt auch Studien. Wenn ich mich an diese Antikörper gegen RS-Viren Synagis-Studie erinnere, da war die Entscheidung, der Patient hatte eine Infektion erlitten, die zu einer stationären Aufnahme führte, ein Endpunkt. Das war das, was da gewünscht wurde. Das ist nicht knallhart feststellbar, sondern das ist eine Ermessensentscheidung des Arztes. Dieser Patient ist so schwer krank, der muss ins Krankenhaus kommen. Mit dieser Pneumonie habe ich ein Stadium erreicht, das ein FAE definiert. Dementsprechend ist diese medizinische Entscheidung, eine Steroiddosiserhöhung zu machen, eine bedeutsame Entscheidung des Arztes. Ich meine nicht, dass man in jedem Falle voraussetzen muss, dass es objektiv quantifizierbar ist und der eine Patient mit dem anderen vergleichbar sein muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Horneff. – Ich sehe noch einmal Herrn Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe dazu eine Rückfrage. Aber trotzdem ist es so: Auch wenn es eine Hospitalisierung wäre, muss der etwas zugrunde liegen. Auch der liegt eine Symptomatik zugrunde, die sich verschlimmert, oder andere Dinge. Die Frage ist, die hatte ich am Anfang schon gestellt: Gibt es Schübe, auch schwere Schübe, die allein auf der Erhöhung der Corticosteroiddosis beruhen und nicht mit einer gleichzeitigen Hospitalisierung einhergehen, gleichzeitig mit der Verschlimmerung der Symptome einhergehen oder Ähnlichem? Das war meine Frage. Ich habe so halb mitbekommen, die gibt es, aber wir wissen nicht wie viele und auch für den Fall nicht die Gründe. Ganz verstanden habe ich es immer noch nicht. Selbst wenn ein Patient hospitalisiert wird, wird er irgendwelche Symptome haben und nicht unbedingt nur die Corticosteroiddosis erhöht. Das ist durch den SFI eigentlich alles abgefangen. Deshalb ist mir das noch nicht ganz klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Ich sehe keine Wortmeldung. Herr Horneff duckt sich weg. Frau Carnarius, bitte. Ich habe Sie nach unten gehen sehen, Herr Horneff.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline): Ich muss zugeben, ich bin im Moment nicht in Erinnerung von Daten, die mir den SFI aufgeschlüsselt haben. Es ist wahrscheinlich, dass es sich auch in einem der anderen Parameter überwiegend abbilden wird, aber ich habe es jetzt nicht vor Augen. Ich weiß, offen gestanden, nicht, ob ich diese Daten zur Hand habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wenn Sie noch etwas finden, können Sie das bis Ende der Woche nachreichen. Wer hat noch Fragen? – Frau Witt, bitte.

Frau Dr. Witt: Ich habe eine Frage in die gleiche Richtung, eher eine Verständnisfrage. Ich versuche es einmal anders herum: Wäre es so, dass jede Anpassung der Medikation, zum Beispiel Dosiserhöhung von Corticosteroiden, im Nachgang als Schub zu werten wäre? Wir haben das Problem, dass wir keine konkrete Definition für einen Schub haben, auch keine konkreten Abstufungen, keine konkreten Kriterien für die Schwere von Schüben. Ich frage mich: Wie kann man a) aus einer sowieso schon hohen Krankheitsaktivität heraus den Schub feststellen, und b) inwiefern kann die Anpassung der Medikation synonym als Schub gewertet werden? Habe ich mich halbwegs verständlich ausgedrückt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Carnarius.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline): Es ist so, dass wir klare Kriterien für einen Schub haben, die in der Studie genutzt wurden. Das ist vor allem der SFI, der SLE Flare Index, der

mild bis moderate Schübe von schweren Schüben unterscheidet, je nachdem wie deutlich und in welche Bereiche sich zum Beispiel der SELENA-SLEDAI-Score verändert, welche Art von Organbeteiligung hinzukommt, wie hoch die Steroide erhöht werden müssen, was sonst an Medikamenten gegeben werden muss und wie sich die Einschätzung des Arztes, das globale Urteil, verändert und auch, ob der Patient hospitalisiert werden muss. Das heißt, das sind schon klar definierte Kriterien für einen Schub.

In der PLUTO-Studie ist es so gewesen, dass wir über die Zeit verschiedene Rahmenbedingungen für die Begleitmedikation gehabt haben. Die waren am Anfang sehr großzügig, sodass damit viel Krankheitsaktivität, neue Krankheitsaktivität, wieder aufflammende Krankheitsaktivität über lange Zeit aufgefangen werden konnte. Aber gegen Ende ging es darum, zu beurteilen, wie gut eine Therapie darin ist, die Krankheit ruhig zu halten.

Wenn dann noch Schübe aufgetreten sind, die eine Therapieintensivierung jenseits dieser in der Phase erlaubten Grenzen erforderten, wurden sie als Therapieversager gewertet, aber erst dann. Das heißt, es gab großzügige Rahmenbedingungen, genau dieselben wie in den Erwachsenenstudien 2012, in denen bestätigt wurde, dass das angemessen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Witt, beantwortet das Ihre Frage? – Jawohl, das ist der Fall. – Herr Rasch, bitte.

Herr. Dr. Rasch (vfa): Ich möchte mich im Namen des vfa bei dem Unterausschuss und der Geschäftsstelle für diese schnell organisierte Videokonferenzlösung bedanken. Es hat, wie schon beim Testlauf, technisch einwandfrei funktioniert, teilweise sogar besser als bei den regulären Sitzungen, was die Mikros betrifft. Das werden wir definitiv so an die Mitglieder kommunizieren.

Uns ist nur etwas unklar geblieben, ob es bei bestimmten Stellungnehmern, zum Beispiel bei Fachgesellschaften oder bei Verbänden eine Reduktion bei der Teilnehmerzahl gegeben hat. Zumindest bei uns gab es diese. Sollte das der Fall sein, würden wir anregen, die ursprünglich vorgesehene Teilnehmerzahl wieder herzustellen. Technisch scheint nichts dagegenzusprechen. Ansonsten noch einmal vielen Dank für diese kompetente Lösung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. Ich sage einmal, bevor Frau Dr. Carnarius das letzte Wort bekommt, ich bin auch sehr zufrieden. Das habe ich gerade schon gesagt. Ich habe sogar den Eindruck, dass wesentlich mehr Aufmerksamkeit auf die Stellungnehmer verwandt wird, als es gelegentlich unten im großen Saal stattfindet. – Zur Reduktion der Teilnehmerzahl Frau Dr. Behring, bitte.

Frau Dr. Behring: Wir wollen das wieder hochstufen. Das lies sich aufgrund der Schnelle der Zeit nicht mehr machen. Es wurden alle Stellungnehmer aufgestockt, die tatsächlich hier anwesend waren. Es konnten von den pharmazeutischen Unternehmern mehr teilnehmen. Es wird nach diesem erfolgreichen Testlauf auch auf der Homepage wieder angepasst werden, dass wir Elektronisches veranstalten und keine Beschränkungen mehr bestehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Carnarius, ich gebe Ihnen die Möglichkeit, die reichliche Stunde aus Ihrer Sicht zusammenzufassen. Bitte schön.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline): Vielen Dank für die Diskussion. Wir können daraus festhalten, dass es beim Juvenilen SLE kein klares Schwarz und Weiß gibt. Verlauf und Handlungsbedarf zeichnen ein besonders gefährdetes Patientenkollektiv. Mit einer soliden Methodik und dem höchst möglichen Evidenzgrad haben wir Daten vorgelegt, die für

Wirksamkeit und Verträglichkeit beim Juvenilen SLE neue Maßstäbe setzen. Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen legen wir eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie vor, die mit einer Länge von 52 Wochen ausreichend lang ist und dieselben patientenrelevanten Endpunkte erhebt, die auch bei den Erwachsenen erhoben wurden und 2012 zur Bestätigung eines beträchtlichen Zusatznutzens geführt haben.

Belimumab zeigt signifikante und klinisch relevante Vorteile bei diversen Morbiditätsendpunkten, insbesondere können schwere Schübe verhindert werden. Auf der Basis dieser Studie sah die EMA die Wirksamkeit von Belimumab auch bei Kindern und Jugendlichen, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, als Beleg an und erweiterte die Zulassung entsprechend.

Vor dem Hintergrund der gezeigten Vorteile gegenüber der Vergleichstherapie darf dieses Kollektiv mit durchgehend hoher klinischer Krankheitsaktivität und großem Handlungsbedarf aus unserer Sicht mit Belimumab mehr Hoffnung auf Remission, Organschutz und Lebensqualität haben und damit in der Gesamtschau aller Endpunkte einen erheblichen Zusatznutzen. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Wir bedanken uns herzlich, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wie gesagt, ich wiederhole es, es hat aus meiner Sicht sehr gut geklappt, sodass ich keine Abstriche machen muss, was die Qualität der Anhörung angeht. Wir werden das zu wägen haben. Wir hatten noch zwei Dinge, bei denen nach Zahlen und Detailanalysen gefragt wurde. Falls Sie noch etwas nachliefern möchten, dann sollte das bis zum Ende der Woche erfolgen. Herzlichen Dank, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Damit können wir dieses Meeting und diese Anhörung beenden.

Schluss der Anhörung: 12:23 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: Belimumab

Stand: September 2018

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Belimumab zur Behandlung des Systemischen Lupus Erythematoses (SLE)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Übersicht II</i> Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Belimumab (Beschluss nach § 35a SGB V vom 02.08.2012) Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis (Beschluss vom 11.04.2017)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Belimumab Benlysta®	<p>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Benlysta ist angezeigt als Zusatztherapie bei Patienten ab 5 Jahren 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.</p> <p>(Bereits zugelassen: 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)</p>
Antimalariamittel	
Chloroquin Resochin®	Systemischer Lupus erythematodes.
Hydroxychloroquin Quensyl®	Systemischer Lupus erythematodes
NSAID – u.a. Indometacin; Ibuprofen	
Indometacin Indomet- ratiopharm®	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei <ul style="list-style-type: none"> • akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall)
Ibuprofen Ibuprofen STADA®	<p>Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei</p> <ul style="list-style-type: none"> • akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) <p>Sonstige Hinweise Ibuprofen STADA® sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Glucocorticoide – u.a. Prednisolon, Prednison, Betametason

Prednisolon Prednisolon- ratiopharm®	Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören: <ul style="list-style-type: none">- Autoimmunerkrankungen: z. B. [...] chronisch discoider und subakut cutaner Lupus erythematodes (DS: b –a) aktive Phasen von rheumatischen Systemerkrankungen (DS: a, b): systemischer Lupus erythematodes, [...]
Betamethason CELESTAMINE®	Orale Anfangsbehandlung von Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematodes (insbesondere viszerale Formen). Dosierung: Aktive Phasen von rheumatischen Systemerkrankungen: Systemischer Lupus erythematodes 6–15 mg/Tag.

Immunsuppressiva

Azathioprin Azathioprin- ratiopharm®	Azathioprin ist in Fällen der folgenden Erkrankungen bei Patienten, die Steroide nicht vertragen, die steroidabhängig sind oder bei denen trotz hochdosierter Behandlung mit Steroiden keine ausreichende oder nachhaltige therapeutische Wirkung erzielt werden kann, angezeigt: <ul style="list-style-type: none">- systemischer Lupus erythematodes.
--	---

Zytostatika

Cyclophosphamid Endoxan®	Bedrohlich verlaufende „Autoimmunkrankheiten“: Schwere, progrediente Formen von Lupus Nephritis und Wegener-Granulomatose. Eine Behandlung von Lupus Nephritis und Wegener-Granulomatose mit Endoxan® sollte nur durch Ärzte erfolgen, die über spezielle Erfahrungen zu den Krankheitsbildern und zu Endoxan® verfügen.
-----------------------------	---

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen, Stand Juli 2018



Abteilung Fachberatung Medizin

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: Belimumab

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 27. August 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 7

1 Indikation 8

2 Systematische Recherche 8

3 Ergebnisse 9

3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse 9

3.2 Cochrane Reviews 11

3.3 Systematische Reviews 12

3.4 Leitlinien 13

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren 17

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 18

Referenzen 19

Anhang 20

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAHTA	DAHTA Datenbank
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Benlysta ist angezeigt als Zusatztherapie bei pädiatrischen Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematoses (SLE).

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *systemischer Lupus erythematoses (SLE)* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, IQWiG, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 08.02.2018 durchgeführt, die Folgerecherche am 02.08.2018. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 895 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 3 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA, 2012 [2].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Geltende Fassung zum Wirkstoff Belimumab mit Beschluss vom 2. August 2012.

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2017 [1].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use: Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis.

Fazit

I. Der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie wird in Teil A eine Nummer XXVIII Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure als Induktionstherapie / als Erhaltungstherapie bei Lupusnephritis wie folgt angefügt:

„1. Hinweise zur Anwendung von Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure als Induktionstherapie / als Erhaltungstherapie bei Lupusnephritis gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL:

a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Induktionstherapie / Erhaltungstherapie des Lupusnephritis

b) Behandlungsziel: Das Behandlungsziel der Induktionstherapie ist das Erreichen einer renalen Remission, da diese langfristig mit einem günstigeren Verlauf (insbesondere einem geringeren Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz sowie Tod) assoziiert ist.

Das Therapieziel in der Erhaltungstherapie ist die langfristige Unterdrückung der autoimmunen Entzündung (Schubreduktion) mit Erhalt der Nierenfunktion.

Neben der Effektivität ist die Vermeidung von Nebenwirkungen ein weiteres relevantes Therapieziel.

c) Folgende Wirkstoffe sind zugelassen: Eine Zulassung für „Systemischen Lupus erythematoses“ bzw. explizit für „progrediente Formen von Lupusnephritis“ besitzen:

Cyclophosphamid („zur Behandlung bedrohlich verlaufenden „Autoimmunkrankheiten“ wie [...] schwere, progrediente Formen von Lupusnephritis“)

Azathioprin

Chloroquin

Hydroxychloroquin

Prednisolon

Methylprednisolon

Betamethasonacetat / Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium Dexamethason

Triamcinolon

Dapson

Belimumab

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten CR im vorliegenden AWG identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten SR im vorliegenden AWG identifiziert werden.

3.4 Leitlinien

Groot N et al., 2017 [3].

European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative

Leitlinienorganisation/Fragestellung

SHARE is a European Union (EU)-funded project.

Here, the SHARE recommendations for LN are presented. These recommendations will support clinicians caring for children with or without suspected LN in carrying out a stepwise diagnostic process and guide them in treatment decision-making.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

A systematic literature search, based on specific research questions was performed in the electronic databases PubMed/MEDLINE, EMBASE and Cochrane in July 2013.

Recherche/Suchzeitraum:

- 06/2013

LoE/GoR:

- 1B: randomised controlled study;
 - 2A: controlled study without randomisation
 - 2B: quasi-experimental study
- and for treatment studies:
- 1A: meta-analysis of randomised controlled trial
 - B: based on level 2 or extrapolated from level 1
 - C: based on level 3 or extrapolated from level 1 or 2
 - D: based on level 4 or extrapolated from level 3 or 4 expert opinion

Agreement indicates % of experts agreeing on the recommendation during the final voting round of the consensus meeting; for diagnostic and observational studies: 1A, meta-analysis of cohort studies; L, level of evidence; S, strength of recommendation: A, based on level 1 evidence; 3, descriptive study; 4, expert opinion.

*This statement is based on the EULAR recommendations for adults with SLE.

Empfehlungen

Recommendations for LN—treatment

Treatment - general

1. Immunosuppressive treatment should be guided by a diagnostic renal biopsy*. [L: 3, S: C, Agreement (%): 100]
2. Partial renal response† should be achieved preferably by 6 months but no later than 12 months following initiation of treatment*. [L: 3, S: C, Agreement (%): 100]
3. Treatment should aim for complete renal response with UP:CR<50 mg/mmol and normal or near-normal renal function (within 10% of normal GFR)*. [L: 3, S: C, Agreement (%): 100]
4. In case of LN with proteinuria, ACE-inhibitors or ARBs should be considered as additional treatment. Combined use of ACE inhibitors and ARBs should be guided by paediatric nephrologists. [L: 3, S: C, Agreement (%): 100]

5. Where biopsy is not possible, patients with nephrotic syndrome, hypertension and impaired renal function should be treated as if it were class IV LN. [L: 3, S: C, Agreement (%): 100]

Treatment - class I LN

6. Low-dose prednisone (<0.5 mg/kg/day) could be considered in class I LN, although treatment choice should be guided mainly by other clinical features. [L: 3, S: C, Agreement (%): 100]
7. For the treatment of class I LN alone, adding a DMARD is not necessary. [L: 3, S: C, Agreement (%): 100]

Treatment - class II LN

8. First-line treatment of class II LN should be prednisone (with a starting dose of 0.25–0.5 mg/kg/day, with a maximum of 30 mg/day) tapering over a total duration of 3–6 months. [L: 3, S: C, Agreement (%): 100]
9. For the treatment of active class II LN, a DMARD is necessary in persistent proteinuria‡ and/or when failing to taper corticosteroids after 3 months of low-dose prednisone §. [L: 3, S: C, Agreement (%): 100]

Treatment—class III/IV LN with or without class V LN

10. First choice of induction treatment of class III or IV LN should be MMF or intravenous CYC, in combination with corticosteroids. [L: 3, S: C, Agreement (%): 93]
11. First choice of maintenance treatment of class III or IV LN should be MMF or AZA. [L: 3, S: C, Agreement (%): 100]
12. Although specific paediatric data are lacking, maintenance treatment for class III and IV LN should be administered for at least 3 years. [L: 4, S: D, Agreement (%): 100]
13. When poor compliance is suspected while treating class III and IV LN, treatment with intravenous CYC should be considered. [L:4, S:D, Agreement (%): 100]

Treatment—class V LN

14. In pure class V LN, MMF in combination with oral prednisone (0.5 mg/kg/day) may be used as initial treatment based on better efficacy/toxicity ratio. CYC, CNI (ciclosporin or tacrolimus) or rituximab are recommended as alternative options or for nonresponders*. [L:3, S:C, Agreement (%): 100]
15. In class V LN the first choice of maintenance treatment should be MMF or AZA*. [L: 3, S: C, Agreement (%): 100]

Treatment—flares and refractory disease

16. For a mild flare of class III/IV or V LN, the dose of prednisone should be increased, and a switch of DMARD should be considered. [L: 4, S: D, Agreement (%): 100]
17. In case of severe disease+, intravenous methylprednisolone pulses and high-dose prednisone (initially 1–2 mg/kg/day, gradually weaned) should be added to the treatment of LN. [L:3, S:C, Agreement (%): 100]
18. In refractory class III/IV with or without class V LN, either because of lack of effect or in case of a partial response‡, treatment should be changed to another therapeutic agent, for example, MMF, intravenous CYC or rituximab. However, treatment adherence must be assessed and current treatment must be optimised before this switch. [L:3, S:C, Agreement (%): 100]
19. In refractory cases of class III and IV with or without class V LN, rituximab should be considered as induction/maintenance treatment in combination with another DMARD. [L:3, S:C, Agreement (%): 100]
20. CNI (ciclosporin or tacrolimus) can be considered as a treatment option of LN in selected cases, with the consideration of potential nephrotoxicity*. [L: 3, S: C, Agreement (%): 100]

Referenzen aus Leitlinien

29 Ataei N, Haydarpour M, Madani A, et al. Outcome of lupus nephritis in Iranian children: prognostic significance of certain features. *Pediatr Nephrol* 2008;23:749–55.

- 30 Emre S, Bilge I, Sirin A, et al. Lupus nephritis in children: prognostic significance of clinicopathological findings. [Nephron](#) 2001;87:118–26.
- 31 Hobbs DJ, Barletta G-M, Rajpal JS, et al. Severe paediatric systemic lupus erythematosus nephritis--a single-centre experience. [Nephrol Dial Transplant](#) 2010;25:457–63.
- 32 Austin HA, Illei GG, Braun MJ, et al. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. [J Am Soc Nephrol](#) 2009;20:901–11.
- 33 Radhakrishnan J, Moutzouris D-A, Ginzler EM, et al. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. [Kidney Int](#) 2010;77:152–60.
- 34 Mercadal L, et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. [Nephrology Dialysis Transplantation](#) 2002;17:1771–8.
- 35 Mok CC, Ying KY, Lau CS, et al. Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine: an open-label trial. [American Journal of Kidney Diseases](#) 2004;43:269–76.
- 36 Sloan RP, Schwartz MM, Korbet SM, et al. Long-term outcome in systemic lupus erythematosus membranous glomerulonephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. [J Am Soc Nephrol](#) 1996;7:299–305.
- 37 Kanda H, Kubo K, Tateishi S, et al. Antiproteinuric effect of ARB in lupus nephritis patients with persistent proteinuria despite immunosuppressive therapy. [Lupus](#) 2005;14:288–92.
- 38 Tse KC, Li FK, Tang S, et al. Angiotensin inhibition or blockade for the treatment of patients with quiescent lupus nephritis and persistent proteinuria. [Lupus](#) 2005;14:947–52.
- 39 Mok CC, Cheung TT, Lo WH. Minimal mesangial lupus nephritis: a systematic review. [Scand J Rheumatol](#) 2010;39:181–9.
- 40 Marks SD, Shah V, Pilkington C, et al. Renal tubular dysfunction in children with systemic lupus erythematosus. [Pediatric Nephrology](#) 2005;20:141–8.
- 41 Han TS, Schwartz MM, Lewis EJ. Association of glomerular podocytopathy and nephrotic proteinuria in mesangial lupus nephritis. [Lupus](#) 2006;15:71–5.
- 42 Hertig A, Droz D, Lesavre P, et al. SLE and idiopathic nephrotic syndrome: Coincidence or not? [American Journal of Kidney Diseases](#) 2002;40:1179–84.
- 43 Taheri S, Beiraghdar F. Lupus nephritis in Iranian children: a review of 60 patients. [Ren Fail](#) 2011;33:499–505.
- 44 Tanaka H, Oki E, Tsuruga K, et al. Management of young patients with lupus nephritis using tacrolimus administered as a single daily dose. [Clin Nephrol](#) 2009;72:430–6.
- 45 Trachana M, Koutsonikoli A, Farmaki E, et al. Safety and efficacy of Rituximab in refractory pediatric systemic lupus erythematosus nephritis: a single-center experience of Northern Greece. [Rheumatol Int](#) 2013;33:809–13.
- 46 Ruggiero B, Vivarelli M, Gianviti A, et al. Lupus nephritis in children and adolescents: results of the Italian Collaborative Study. [Nephrol Dial Transplant](#) 2013;28:1487–96.
- 47 Bogdanović R, Nikolić V, Pašić S, et al. Lupus nephritis in childhood: a review of 53 patients followed at a single center. [Pediatr Nephrol](#) 2004;19:36–44.
- 48 Khoo JJ, Pee S, Thevarajah B, Yap YC, Chin CK. Lupus nephritis in children in Malaysia. [J Paediatr Child Health](#) 2005;41(1-2):31–5.
- 49 Lee BS, Cho HY, Kim EJ, et al. Clinical outcomes of childhood lupus nephritis: a single center's experience. [Pediatr Nephrol](#) 2006;22:222–31.
- 50 Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. [Arthritis & Rheumatism](#) 2002;46:2121–31.
- 51 Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. [N Engl J Med Overseas Ed](#) 2005;353:2219–28.
- 52 Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, et al. Induction and maintenance immunosuppression treatment of proliferative lupus nephritis: a network meta-analysis of randomized trials. [Am J Kidney Dis](#) 2017.
- 53 Askenazi D, Myones B, Kamdar A, et al. Outcomes of children with proliferative lupus nephritis: the role of protocol renal biopsy. [Pediatr Nephrol](#) 2007;22:981–6.
- 54 Baqi N, Moazami S, Singh A, et al. Lupus nephritis in children: a longitudinal study of prognostic factors and therapy. [J Am Soc Nephrol](#) 1996;7:924–9.
- 55 Barbano G, Gusmano R, Damasio B, et al. Childhood-onset lupus nephritis: a single-center experience of pulse intravenous cyclophosphamide therapy. [J Nephrol](#) 2002;15:123–9.
- 56 Baskin E, Ozen S, Cakar N, et al. The use of low-dose cyclophosphamide followed by AZA/MMF treatment in childhood lupus nephritis. [Pediatr Nephrol](#) 2010;25:111–7.
- 57 Benseler SM, Bargman JM, Feldman BM, et al. Acute renal failure in paediatric systemic lupus erythematosus: treatment and outcome. [Rheumatology](#) 2009;48:176–82.
- 58 Chiu S-J, Ou L-S, Tsai T-L, et al. Sequential evaluation of clinical and laboratory changes amongst children suffering from lupus nephritis during intermittent intravenous cyclophosphamide therapy. [Clin Rheumatol](#) 2006;25:515–9.
- 59 Hagelberg S, Lee Y, Bargman J, et al. Long-term follow up of childhood lupus nephritis. [J Rheumatol](#) 2002;29:2635–42.
- 60 Lau KK, Ault BH, Jones DP, et al. Induction therapy for pediatric focal proliferative lupus nephritis: cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil. [Journal of Pediatric Health Care](#) 2008;22:282–8.
- 61 Lehman TJA, Sherry DD, Wagner-Weiner L, et al. Intermittent intravenous cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. [J Pediatr](#) 1989;114:1055–60.
- 62 Buratti S, Szer IS, Spencer CH, et al. Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus. [J Rheumatol](#) 2001;28:2103–8.
- 63 Aragon E, Chan YH, Ng KH, Kh N, et al. Good outcomes with mycophenolatecyclosporine-based induction protocol in children with severe proliferative lupus nephritis. [Lupus](#) 2010;19:965–73.
- 64 Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. [Ann Rheum Dis](#) 2016;75:526–31.
- 65 Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis. [N Engl J Med Overseas Ed](#) 2011;365:1886–95.
- 66 Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. [J Am Soc Nephrol](#) 2009;20:1103–12.

- 67 Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, McNeil E. Intravenous cyclophosphamide combined with steroids in pediatric onset severe lupus nephritis. *Int Urol Nephrol* 2013;45:1301–8.
- 68 Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Winn T. Intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis in Thai children. *Scand J Rheumatol* 2004;33:339–42.
- 69 Tamirou F, Husson SN, Gruson D, et al. Brief Report: The Euro-Lupus Low-Dose Intravenous Cyclophosphamide Regimen Does Not Impact the Ovarian Reserve, as Measured by Serum Levels of Anti-Müllerian Hormone. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1267–71.
- 70 Henderson LK, Masson P, Craig JC, et al. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2013;61:74–87.
- 71 Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083–9.
- 72 Demircin G, Oner A, Erdoğan Ozlem, et al. Long-term efficacy and safety of quadruple therapy in childhood diffuse proliferative lupus nephritis. *Ren Fail* 2008;30:603–9.
- 73 Pereira T, Abitbol CL, Seeherunvong W, et al. Three decades of progress in treating childhood-onset lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2192–9.
- 74 Brunner HI, Bishnoi A, Barron AC, et al. Disease outcomes and ovarian function of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:198–206.
- 75 Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012;64:797–808.
- 76 Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis Rheum* 2006;54:421–32.
- 77 Hugle B, Silverman ED, Tyrrell PN, et al. Presentation and outcome of paediatric membranous non-proliferative lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2015;30:113–21.
- 78 Koneru S, Kocharla L, Higgins GC, et al. Adherence to medications in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2008;14:195–201.
- 79 M. R. Adherence to Pediatric Medical Regimens. Handbook of Child Psychology and Developmental Science. 7 edn. New York: John Wiley & Sons Inc, 2010:596.
- 80 Rojas-Serrano J, Cardiel MH. Lupus patients in an emergency unit. Causes of consultation, hospitalization and outcome. A cohort study. *Lupus* 2000;9:601–6.
- 81 Uribe AG, Alarcon GS, Sanchez ML, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XVIII. Factors predictive of poor compliance with study visits. *Arthritis Care Res* 2004;51:258–63.
- 82 Elmougy A, Sarhan A, Hammad A, et al. Lupus nephritis in Egyptian children: a 16-year experience. *J Nephrol* 2015;28:557–62.
- 83 Srivastava P, Abujam B, Misra R, et al. Outcome of lupus nephritis in childhood onset SLE in North and Central India: single-centre experience over 25 years. *Lupus* 2016;25:547–57.
- 84 Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: The randomized, double-blind, phase III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis & Rheumatism* 2010;62:222–33.
- 85 Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis & Rheumatism* 2012;64:1215–26.
- 86 Weidenbusch M, Rommele C, Schrottler A, et al. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:106–11.
- 87 Bang S-Y, Lee CK, Kang YM, et al. Multicenter retrospective analysis of the effectiveness and safety of rituximab in Korean patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis* 2012;2012:1–6.
- 88 Watson L, Beresford MW, Maynes C, et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. *Lupus* 2015;24:10–17.
- 89 Nakamura T, Nozu K, Iijima K, et al. Association of cumulative cyclosporine dose with its irreversible nephrotoxicity in Japanese patients with pediatric-onset autoimmune diseases. *Biol Pharm Bull* 2007;30:2371–5.
- 90 Foster HE, Minden K, Clemente D, et al. EULAR/PRÉS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2017;76:639–46.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Es konnten keine relevanten ergänzenden Dokumente anderer Organisationen im vorliegenden **AWG** identifiziert werden.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 01.08.2018

#	Suchfrage
1	[mh "Lupus Erythematosus, Systemic"]
2	(lupus or glomerulonephriti* or (libman next sacks)):ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	#4 Publication Year from 2013 to 2018

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 01.08.2018

#	Suchfrage
1	lupus erythematosus, systemic[mh]
2	(lupus[ti/ab]) AND (((erythemato*[ti/ab]) OR sle[ti/ab]) OR nephriti*[ti/ab]) OR glomerulonephriti*[ti/ab])
3	libman sacks[ti/ab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))
6	((#5) AND ("2013/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 01.08.2018

#	Suchfrage
1	lupus erythematosus, systemic[mh]
2	(lupus[ti/ab]) AND (((erythemato*[ti/ab]) OR sle[ti/ab]) OR nephriti*[ti/ab]) OR glomerulonephriti*[ti/ab])
3	libman sacks[ti/ab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	((#5) AND ("2013/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]))

Referenzen

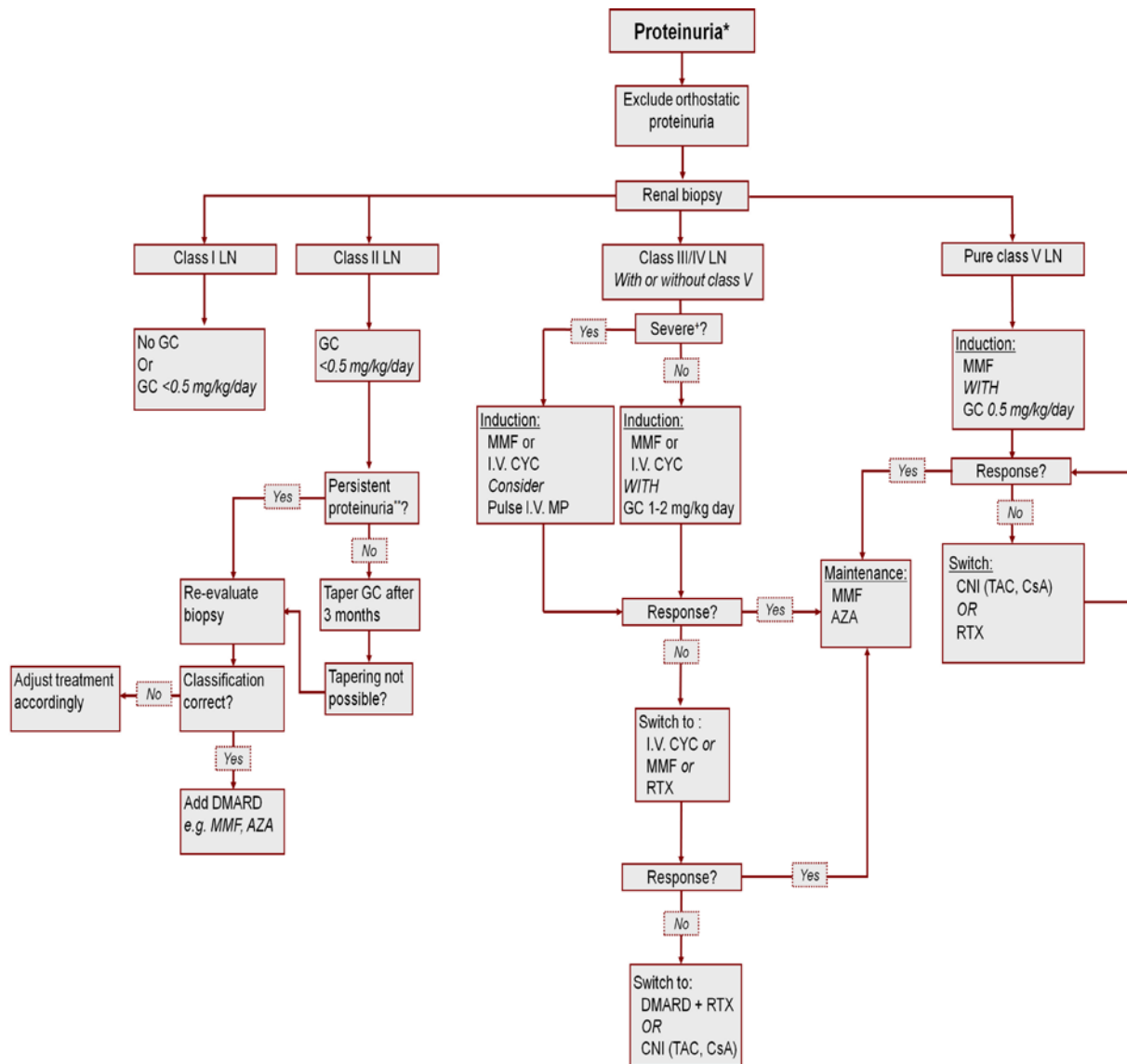
1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage VI: Off-Label-Use. Beschluss zu Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis vom 21. September 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3060/2017-09-21_AM-RL-VI_Mycophenolatmofetil-Mycophenolensaure-Lupusnephritis_BAnz.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Geltende Fassung zum Wirkstoff Belimumab mit Beschluss vom 2. August 2012 [online]. Berlin (GER): GBA; 2012. [Zugriff: 02.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-7/2012-08-02_Geltende-Fassung_Belimumab_D-012.pdf.
3. **Groot N, de Graeff N, Marks SD, Brogan P, Avcin T, Bader-Meunier B, et al.** European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017;76(12):1965-1973.

Anhang

Groot N et al., 2017 [3].

European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative

Abbildung 1: Treatment strategies for the different classes of LN definitions



*proteinuria: 0.5 g/24 hour or UP:CR >50 mg/mmol in a urine sample; **persistent proteinuria: presence of proteinuria for >3 months; DMARD: MMF, AZA, CNI, intravenous CYC; +severe disease, eg, impaired eGFR, estimated glomerular filtration rate (<80 mL/min/1.73 m²), nephrotic range proteinuria (>1 g/m²/day), biopsy-proven crescentic glomerulonephritis.

AZA, azathioprine; CNI, calcineurin inhibitors; CsA, ciclosporin; CYC, cyclophosphamide; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; GC, corticosteroids; LN, lupus nephritis as classified by the ISN/RPS 2003 classification system; MMF, mycophenolate mofetil; MP, methylprednisolone; RTX, rituximab; TAC, tacrolimus.