

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Wirkstoff Anifrolumab (D-805)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses  
am 8. August 2022  
von 15:08 Uhr bis 15:43 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Heisser

Herr Dr. Schefzyk

Herr Schulze

Frau Dr. Shekarriz

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

Frau Dr. Carnarius

Herr Lukas

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

Herr Dr. Junkes

Frau Dr. Leist

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Merck Healthcare Germany GmbH:**

Frau Giesl

Frau Henkel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Otsuka GmbH:**

Frau Krug

Herr Dr. Wernitz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD):**

Herr Dykukha

Frau Yearley

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS):**

Frau Dr. Bühler

Frau Hohmann

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh):**

Herr Prof. Dr. Schneider

Herr Prof. Dr. Specker

Angemeldeter Teilnehmender für die **medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbh (medac):**

Herr Bahr

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussiliat



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind im Stellungnahmeverfahren zum Wirkstoff Anifrolumab, Markteinführung. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Juni dieses Jahres, hier zur Behandlung des systemischen Lupus SLE.

Wir haben zu der Dossierbewertung des IQWiG zum einen eine Stellungnahme vom pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca bekommen, außerdem von weiteren pharmazeutischen Unternehmen bekommen, namentlich Bristol-Myers Squibb, GSK, medac, Merck, MSD, Novartis und Otsuka, zum anderen von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie als Fachgesellschaft und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, für AstraZeneca sind Frau Dr. Shekarriz, Herr Dr. Schefzyk, Herr Schulze und Herr Heisser zugeschaltet, dann für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. Herr Professor Dr. Specker und Herr Professor Dr. Schneider, ferner für medac Herr Bahr, für GlaxoSmithKline Frau Dr. Carnarius und Herr Lukas, für Novartis Herr Dr. Junkes und Frau Dr. Leist, für Merck Healthcare Frau Henkel und Frau Giesl, für Otsuka Herr Dr. Wernitz und Frau Krug, für MSD Frau Yearley und Herr Dykukha, ferner Frau Dr. Bühler und Frau Hohmann für Bristol und Herr Bussiliat für den vfa. – Ist ansonsten noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen, und anschließend steigen wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. – Frau Shekarriz, bitte schön.

**Frau Dr. Shekarriz (AstraZeneca):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Gremium! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, heute Stellung zu nehmen. Bevor wir auf die konkreten Punkte zu sprechen kommen, möchte ich ganz kurz die Teilnehmer seitens AstraZeneca vorstellen. Wir sind hier mit Herrn Schefzyk aus der Medizin sowie Herrn Schulze, Herrn Heisser und mir aus dem Bereich Market Access.

In meinen Eingangsworten möchte ich auf die folgenden Punkte eingehen: erstens auf das Erkrankungsbild der systemischen Lupus, zweitens auf die Zulassungsstudien von Anifrolumab und wie sich daraus der Stellenwert von Anifrolumab in der Versorgung des systemischen Lupus ableitet. Drittens werde ich auf die vom G-BA geänderte zweckmäßige Vergleichstherapie Belimumab eingehen und den inhaltlichen Vergleich von Anifrolumab gegenüber Belimumab adressieren.

Ich beginne mit Punkt eins. Der systemische Lupus ist eine komplexe, schubförmig verlaufende chronische Autoimmunerkrankung, bei der das Immunsystem körpereigene gesunde Zellen angreift und so eine Entzündungsreaktion auslöst, die zu einer Schädigung zahlreicher Organe führen kann. Insgesamt sprechen wir von einer relativ seltenen, häufig aber schwer verlaufenden systemischen Erkrankung, die zu über 90 Prozent junge Frauen im gebärfähigen Alter betrifft.

Kaum eine Erkrankung verläuft klinisch so heterogen. Der Krankheitsverlauf kann dabei als chronisch aktiv mit immer wiederkehrenden Schüben oder mit langfristig ruhenden bzw. symptomarmen Phasen beschrieben werden. Die klinischen Manifestationen sind sehr unterschiedlich. Sie reichen von Nebenformen wie beispielsweise Hauterythem bis hin zu schweren Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem und multiplen Organschäden. Die vorzeitige Sterblichkeit von Patientinnen und Patienten mit systemischem Lupus ist im Vergleich zu gesunden Personen derselben Altersgruppe bis zu doppelt so hoch. Neben dem Organbefall und der Mortalität ist auch die Symptomatik des systemischen Lupus eine große Belastung für Betroffene. Zu den am häufigsten vorkommenden Symptomen gehören

schwere Erschöpfung, Unwohlsein, Fieber, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust. Je nach Organbeteiligung leiden Betroffene außerdem zum Beispiel unter Muskel- und Gelenkschmerzen, Krampfanfällen, Übelkeit und Erbrechen.

Eine Heilung des systemischen Lupus ist bislang nicht möglich. Auch das Idealziel der kompletten Remission ist für die meisten Patientinnen und Patienten schwer zu erreichen. Daher zielt die Therapie darauf ab, die Krankheitsaktivität und Symptomatik beispielsweise durch die Verringerung der Häufigkeit von Schüben zu reduzieren, Organschäden zu verhindern, die teilweise auch im Zusammenhang mit anderen Arzneimitteln entstehen, die beim systemischen Lupus eingesetzt werden, wenn beispielsweise Kortikosteroide injiziert werden, die Kortikosteroiddosis und den Einsatz von Immunsuppressiva möglichst gering zu halten und schlussendlich die Lebensqualität zu verbessern.

Aufgrund des heterogenen Erkrankungsbildes gibt es kein einheitliches, klares Schema der medikamentösen Therapie. Empfohlen wird eine patientenindividuelle Vorgehensweise. Das heißt, in der klinischen Praxis kommen alle Optionen zum Einsatz, die patientenindividuell geeignet erscheinen, einschließlich potenter, aber unspezifischer immunsupprimierender Medikamente wie Kortison und Immunsuppressiva. Aber auch eine Reihe von nicht zugelassenen Medikamenten aus teilweise fremden Anwendungsgebieten wie der Malariaprävention werden eingesetzt. Durch die Heterogenität der Erkrankung haben diese Optionen häufig entweder nur eine begrenzte Wirkung, führen zu einem limitierten Ansprechen, sind unverträglich oder sogar kontraindiziert und verursachen teilweise schwere Nebenwirkungen, vor allem in der Langzeitanwendung. Insbesondere ist eine langfristige Gabe von Kortikosteroiden bedenklich, die trotz ihrer weitverbreiteten Anwendung für ihr Risiko bekannt sind, Organschäden und andere unerwünschte Ereignisse hervorzurufen.

Im Laufe einer systemischen Lupus-Erkrankung sehen sich Patientinnen und Patienten häufig in der therapeutischen Situation einer zwar weitestgehend stabilen und nach heutigem Stand bestmöglichen Therapie, die aber aufgrund der therapiebedingten Limitation die Krankheitsaktivität und das Risiko von Schüben nicht komplett unterbinden kann. Zusätzlich ist ein Großteil von ihnen auf Kortikosteroide in der Erhaltung angewiesen.

Es besteht also ein großer therapeutischer Bedarf an zielgerichteten Arzneimitteln, die die Krankheitsaktivität schnell, verhältnismäßig besser und dauerhaft kontrollieren, die Häufigkeit von Schüben und idealerweise auch den Bedarf an Kortikosteroiden in der Erhaltungstherapie reduzieren und die gleichzeitig gut bzw. besser verträglich sind. Für Patientinnen und Patienten in einer solchen Therapiesituation kommt grundsätzlich der Einsatz eines zielgerichteten Biologikums als Add-on-Therapie zur Standardtherapie infrage. Zwei derartige Wirkstoffe sind in diesem Setting zugelassen, Belimumab und zuletzt Anifrolumab, über das wir heute sprechen.

Damit komme ich zum zweiten Punkt, dem Stellenwert von Anifrolumab als zusätzliche neue Therapieoption für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit moderatem bis schwerem aktivem, autoantikörperpositivem systemischem Lupus als Add-on zu einer Standardtherapie. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Anifrolumab wurde in einem großangelegten Studienprogramm nachgewiesen. Durch die Zulassungsstudien zu Anifrolumab konnten wesentliche Verbesserungen hinsichtlich wichtiger Therapieziele beim systemischen Lupus, insbesondere eine niedrige Krankheitsaktivität und eine Kortikosteroidreduktion, nachgewiesen werden, sodass Anifrolumab für Patientinnen und Patienten mit systemischem Lupus in diesem heterogenen Therapiegebiet, in dem zahlreiche Studien bereits gescheitert sind, eine wichtige zusätzliche Therapieoption darstellt.

In unserem Nutzendossier haben wir die für die Zulassung relevanten Studienergebnisse aus den Phase-III-Studien TULIP-1 und TULIP-2 und aus der Phase-II-Studie MUSE als Metaanalyse präsentiert. In diesen Studien wurde Anifrolumab gegenüber der bisherigen zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen, also einer patientenindividuellen Therapie, umgesetzt durch Placebo plus Standardtherapie. Im Kern zeigen die Ergebnisse, dass Anifrolumab sta-

tistisch signifikant die Wahrscheinlichkeit, eine niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen, um circa 50 Prozent erhöht. Die Wahrscheinlichkeit, eine Reduzierung der Dosierung der Kortikosteroide auf  $\leq 7,5$  mg Prednison am Tag zu erreichen, ist unter Anifrolumab etwa doppelt so hoch. Außerdem konnte unter Anifrolumab das Auftreten von Krankheitsschüben statistisch signifikant reduziert und eine Verbesserung der organspezifischen Symptomatik erreicht werden. Beispielsweise verbesserte Anifrolumab die Wahrscheinlichkeit für einen Rückgang von Schmerzen und Schwellungen in mindestens der Hälfte der betroffenen Gelenke um 43 Prozent. Für den CLASI-Aktivitätsscore, der das Ausmaß von Hautveränderungen abbildet, zeigte sich unter Anifrolumab ebenfalls eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung.

Jetzt komme ich zu meinem letzten Punkt, der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der G-BA hat diese im laufenden Verfahren geändert und Belimumab als alleinige zVT bestimmt. Vor diesem Hintergrund haben wir mit unserer Stellungnahme einen weiteren indirekten Vergleich gegenüber Belimumab eingereicht, der die Anmerkungen des IQWiG adressiert.

Noch einmal kurz zur Erinnerung: Wir hatten bereits im Dossier ergänzend einen indirekten Vergleich präsentiert, der bei den Endpunkten „Kortikosteroidreduktion“ sowie „Verringerung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse“ einen signifikanten Vorteil gegenüber Belimumab zeigte. Das IQWiG führt als Begründung für die Nichtvergleichbarkeit der Patientenpopulationen an, warum dieser indirekte Vergleich nicht akzeptiert wird. Das haben wir jetzt mit unserer Stellungnahme adressiert und sehr vergleichbare Patientenpopulationen von Anifrolumab und Belimumab im indirekten Vergleich betrachtet.

Wir vergleichen hierbei die Anifrolumab-Gesamtpopulation aus der Metaanalyse der Dossiers der Studien TULIP-1, TULIP-2 und MUSE gegenüber der Belimumab-Gesamtpopulation der Metaanalyse aus den Studien BLISS-52 und BLISS-76. Unter der Annahme, dass das Anwendungsgebiet von Belimumab dem von Anifrolumab entspricht, wurden die Patientenpopulationen aufseiten von Belimumab hinsichtlich der Krankheitsaktivität für den neuen indirekten Vergleich nicht weiter eingeschränkt.

Dieser indirekte Vergleich zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Anifrolumab für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“. Da vom systemischen Lupus überwiegend jüngere Frauen betroffen sind und eine langjährige, unter Umständen lebenslange Behandlung erforderlich ist, spielt die Vermeidung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen eine große Rolle für Therapieadhärenz, Lebensqualität und Krankheitskontrolle. Da das Studiendesign, die Einschlusskriterien sowie die Studienpopulationen hinsichtlich der Baseline-Charakteristika hinreichend ähnlich sind und die Patientinnen und Patienten sich in einer vergleichbaren therapeutischen Situation befinden, sind die Studien zu Anifrolumab und Belimumab für die Durchführung eines indirekten Vergleichs hinreichend ähnlich.

Im Fazit bleibt also festzuhalten, dass der Erfolg der Behandlung mit Anifrolumab zum Beispiel mit Blick auf die gemessenen Wirksamkeitsendpunkte zur Abbildung der Krankheitsaktivität als weitestgehend vergleichbar zu Belimumab angesehen werden kann. Der indirekte Vergleich mit Belimumab ergibt aufgrund des statistisch signifikanten Unterschieds bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einen patientenrelevanten Vorteil für die Therapie mit Anifrolumab. Für Anifrolumab ist gegenüber Belimumab somit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abzuleiten. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Shekarriz, für diese Einführung. – Erste Frage an die beiden Kliniker: Wie sehen Sie den derzeitigen Stellenwert von Anifrolumab in der klinischen Praxis, auch im Vergleich zu der von uns meines Erachtens richtigerweise geänderten und angepassten zweckmäßigen Vergleichstherapie und der dort benannten Substanz? Können Sie uns dazu eine Einschätzung geben?

(Herr Prof. Dr. Specker (DGRh): Sind jetzt mit „Klinikern“ die Fachleute von der DGRh angesprochen?)

– Ja, sonst haben wir keinen. – Herr Specker.

**Herr Prof. Dr. Specker (DGRh):** Obwohl Matthias Schneider aus Anciennitätsgründen auch antworten könnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Er kommt als Nächster dran.

**Herr Prof. Dr. Specker (DGRh):** Ja, gut. – Anifrolumab ist jetzt gerade erst verfügbar. Wir Lupologen, wenn wir uns so nennen wollen, setzen das jetzt hier in Essen gerade bei den ersten drei Patientinnen ein. Wir können uns im Moment natürlich auch nur auf die publizierten und auch schon länger bei den Kongressen diskutierten Daten berufen. Da war es sicherlich richtig, in der Vergleichstherapie Belimumab heranzuziehen; die beiden spielen ja in einer ähnlichen Liga.

Die Frage, wie man es jetzt einzustufen hat, ist von unserer Seite eher noch dahin gehend zu beantworten, welchen zusätzlichen Gewinn Belimumab jetzt für unsere Lupus-Patientinnen gebracht hat. Das ist jetzt seit elf Jahren zugelassen, und mit den zielgerichteten Therapien ist bis jetzt zwar eine Besserung der grundlegenden Krankheitsaktivität zu erreichen, aber bei Weitem noch nicht in allen Fällen oder in der Mehrzahl der Fälle, sondern im Grunde nur immer in einem gewissen Sektor der Patientinnen, die dafür besonders gut infrage kommen, sei es jetzt vonseiten der Organbeteiligungen, die nicht zu schwer sein dürfen, oder vonseiten der humoralen Aktivität, wobei da eine gewisse Aktivität vorhanden sein muss.

In praxi werden bislang nur knapp 10 Prozent der Lupus-Patientinnen mit Belimumab behandelt, nicht weil es nicht noch mehr Bedarf gäbe, sondern weil es in einzelnen Settings dann eben entweder nicht ausreichend potent ist oder andere Medikamente im Vordergrund stehen, die zum Teil auch off label sind; das ist ja ohnehin unser Problem. Deswegen glauben wir schon, dass es einen großen Bedarf an weiteren, vor allen Dingen zielgerichteten Therapien für den Lupus gibt. Da ist eben Anifrolumab eine der Möglichkeiten, dieses Spektrum, dieses Armamentarium zu erweitern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt Herr Professor Schneider. – Haben Sie es mitbekommen? Er wollte Ihnen aus Anciennitätsgründen das erste Wort geben. Darauf würde ich jetzt sofort reagieren.

**Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh):** Ich war einmal sein Boss; von daher also.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, das erklärt den Liebreiz.

**Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh):** Vielen Dank für Ihre Frage. – Im Prinzip können wir eine endgültige Einschätzung der Substanz bisher für die klinische Praxis nicht treffen. Wir sind ganz neugierig und haben schon viele Leuten aus den USA gehört, die Anifrolumab bei den Patienten einsetzen und da eindeutig einen zusätzlichen Gewinn sehen, weil sie eine weitere Option haben – es gibt ja nicht viele Möglichkeiten – und im Prinzip auch einen neuen Therapieansatz pflegen. Deswegen ist es auf dem Papier eine zweckmäßige Vergleichstherapie ja. Aber auf der anderen Seite werden wir erst im Zeitverlauf sehen, ob es dann am Ende wirklich vergleichbar ist, weil es unterschiedliche Angriffspunkte hat.

Insgeheim erhoffen wir uns mehr für die Haut; das wird auch so angekündigt, und das haben wir in den Studien teilweise gesehen. Da haben wir natürlich ein großes Defizit. Es gibt sehr viele Patienten, die ganz viel Kortison brauchen. Insofern wäre es sicherlich gut, wenn wir da etwas hätten. Aber das sind eher Hoffnungen aufgrund dessen, was man weiß, als dass wir große Erfahrung dazu hätten.

Zu dem, was mich an dem etwas wundert, was die Kollegin da vorgestellt hat, muss ich ehrlich sagen: Wenn wir in der Rheumatologie verwundert sind, dann über die gute Verträglichkeit von Substanzen Add on zu Immunsuppression, zum Beispiel Belimumab, was ja add-on

zu MMF oder Azathioprin eingesetzt wird und wo eigentlich so gut wie keine Signale kommen. Wenn wir in der rheumatoiden Arthritis immunsuppressiv stärker behandeln, sehen wir immer gleich Infektionssignale, und diese sehen wir hier eigentlich gar nicht. Klar verwundert es mich, wenn da jemand signifikant besser ist. Man fragt sich sozusagen, was an der Stelle gerade passiert. Da müsste man mehr in die Zahlen hineingucken; sie habe ich jetzt nicht gesehen. Aber die Sicherheit ist da zum Glück bisher kein Thema.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Engelhardt zum Off-Label-Use. – Herr Sievers, war das eine Wortmeldung? – Ja, ich habe es schon notiert. Herr Sievers, Sie hatten nämlich schon mit dem Kopf gewackelt und mit der Hand gezuckt. – Also zunächst Frau Engelhardt.

**Frau Dr. Engelhardt:** Sie haben schon angedeutet, dass Sie auch im Off-Label-Bereich sozusagen unterwegs sind. Da würde uns insbesondere der Stellenwert von MMF und MTX in der Behandlung der SLE interessieren, ebenso, wenn Sie sagen könnten, wie groß insbesondere im Verhältnis zu den zugelassenen Substanzen der Anteil derjenigen Patienten ist, die in der Standardtherapie Off-Label-Therapien brauchen, also zunächst einmal unabhängig von Anifrolumab und Belimumab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Schneider.

**Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh):** Wir haben in unserer Stellungnahme Zahlen aus der Kerndokumentation mitgeliefert. Bei diesen Zahlen von 2020 haben wir gesehen, dass 9 Prozent auf Methotrexat und 14 Prozent auf MMF laufen. Da sind zwar ein paar in label; das ist für Berlin. Die Zahlen, so würde ich sagen, sind überraschend klein. Das liegt zum Teil daran, dass Berlin mit der Umsetzung von MMF off label sehr restriktiv ist, und in dem Topf der Kerndokumentation ist ein großer Teil Berlin und ein großer Teil Düsseldorf. Wenn man die Einschränkung öffnete, hätte man sozusagen den Topf sicherlich größer. Das ist aber jetzt nur eine hypothetische Annahme.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Specker, auch so?

**Herr Prof. Dr. Specker (DGRh):** Ja, gut, ich beziehe mich auch auf die Daten der Kerndokumentation. Ich füge nur noch Folgendes hinzu: Die Patientinnen bekommen meistens eine Kombination. Also, zugelassen ist Hydroxychloroquin, das ein gewisses Basismedikament für die Vermeidung von Schüben und die langfristige Verbesserung von Langzeit-Outcomes ist.

Wir wissen aber zum Beispiel für die akute Aktivität oder zum Beispiel für die Hautbeteiligung, dass MMFs auf die Haut nicht so stark wirken. Und MTX braucht sehr lange; da ist auch immer wieder eine Frage: Wirkt es, oder wirkt es nicht? Da melden sich die Patientinnen und Patienten sozusagen heraus, wenn die eine oder andere dann auf die eine oder andere Kombination anspricht.

Die Patientinnen haben schnell drei Medikamente gleichzeitig, manchmal vier, wenn man die Glukokortikoide noch hinzurechnet, und sie liegen in dieser Kerndokumentation bei 55 Prozent. Das ist wahrscheinlich auch noch etwas unterschätzt, weil in der breiten Masse der rheumatologisch versorgten Lupus-Patientinnen die Lupuszentren nicht mit enthalten sind, die hier in der Kerndokumentation Eingang gefunden haben, wo man schon seit sicherlich fünf, sechs Jahren versucht, mit Glukokortikoiden sehr restriktiv umzugehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Engelhardt, das war okay? – Ja. – Dann Herr Sievers zu den SUEs. – Bitte schön, Herr Sievers.

**Herr Sievers:** Wir haben eine Frage zu den SUEs. Wir haben im EPAR gefunden, dass die häufigsten SUEs auf die PTs Pneumonie und systemischer Lupus zurückzuführen sind. Im Dossier konnten wir nicht nachvollziehen, inwiefern Symptome, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind, bei den UEs entsprechend unberücksichtigt geblieben sind. Vielleicht können Sie dazu ausführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schefzyk.

**Herr Dr. Schefzyk (AstraZeneca):** Wir sind im indirekten Vergleich der formalen Definition des schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses gefolgt, und zwar aus dem Grund, da bei einer systemischen Autoimmunerkrankung, die chronisch verläuft, wie es der systemische Lupus ist, prinzipiell jedes unerwünschte Ereignis auch verdächtig ist, krankheitsbezogen zu sein. Das heißt, wenn man dort jetzt willkürlich Ereignisse herausrechnet, dann holte man sich höchstwahrscheinlich eine Verzerrung herein. Deswegen ist unsere Position an dieser Stelle, dass es am sinnvollsten ist, die formale Definition des SUE zu verwenden und alle Ereignisse entsprechend drinnen zu lassen. Unseres Wissensstandes ist dies auch damals im Belimumab-Verfahren genauso umgesetzt worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Sievers?

**Herr Sievers:** Gut, das war ausreichend deutlich, denke ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Dann habe ich Herrn Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielleicht ganz kurz zu den SUEs. Es ist natürlich richtig: Wenn man auf einer Seite, bei Belimumab, schon nichts herausrechnen kann, dann ist es natürlich im Sinne der Ähnlichkeit wichtig, darauf zu achten, dass es zwischen den Studien ähnlich gehalten wird. Was man am Ende damit im Sinne der Interpretation anfangen kann, ob es sich um Nebenwirkungen oder um Grunderkrankung handelt, ist natürlich eine andere Frage; darauf muss man dann einfach in der Bewertung gucken.

Ich habe eine Frage an die Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie. Wichtig für den indirekten Vergleich ist ja die Annahme der Ähnlichkeit. Dazu hatten wir in unserer Bewertung schon erste Aussagen gemacht, und zwar bezogen auf die Antidoppelstrang-DNA-Antikörper und auch auf das hiesige Komplement. Das hatten Sie in Ihrer Stellungnahme aufgegriffen und gesagt, das sei für die Ähnlichkeit kein wesentlicher Faktor. Ein Argument dafür war, es gehe schon in die Auswertung des SLEDAI ein.

Meine Frage dazu ist jetzt, ob Sie das einmal vor dem Hintergrund erläutern können, dass diese drei serologischen Marker im SLEDAI ein relativ kleines Gewicht haben. Es geht also um die Frage ist, ob es doch Möglichkeiten gibt, dass dies separate Faktoren sind, auch vor dem Hintergrund, dass dies bei der Belimumab-Zulassung ja genau deshalb eingeschränkt worden ist, weil unterschiedliche Effekte genau bei diesen Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.

Eine zweite Frage, die ich noch habe, bezieht sich auch auf eine Aussage in Ihrer Stellungnahme, wonach man beim indirekten Vergleich nach der Krankheitsdauer und nach der Ethnizität adjustieren sollte. Es ist natürlich schwierig, in einem solchen indirekten Vergleich irgendetwas zu adjustieren; das geht eigentlich überhaupt nicht. Deswegen wäre meine Frage da, welche Bedeutung diese beiden Faktoren aus Ihrer Sicht haben. Sie sind auf beiden Studienseiten ja doch relativ unterschiedlich; bei der Dauer der Erkrankung sind es um die drei Jahre. Vielleicht können Sie dazu auch noch etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Schneider.

**Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh):** Zu dem ersten Teil. Natürlich kann man über die Wichtung in dem SLEDAI immer lange diskutieren. Das ist ja sozusagen als relevant für die Auswirkung kalkuliert worden. Aber im Prinzip ist es so: Wir haben im Rahmen der Recommendation EULAR angeguckt, welchen Stellenwert Doppelstrang-DNS-Antikörper und erniedrigtes Komplement haben. Für sich alleine haben sie keinen Stellenwert, sondern bekommen erst dann einen Stellenwert, wenn sie sich ändern. Der Anstieg von Doppelstrang-DNS-Antikörpern oder ein Abfall von Komplement ist als Prädiktor für eine Nierenbeteiligung zu sehen, sonst nichts, ansonsten für gar nichts. Eine Analyse der Kohorte aus Toronto zeigt: Wenn ich nur das erniedrigte Komplement oder die erhöhten Doppelstrang-DNS-Antikörper habe und keine Klinik habe, passiert gar nichts. Dann laufe ich sogar besser als die anderen.



Also, im Prinzip haben sie isoliert keinen Stellenwert. Beide Werte sind damals aus der Phase-II-Studie GSK zu Belimumab herausgekommen als Indikatoren für die Patienten, mit dem größten Prädiktor für Response auf Belimumab. Deswegen ist in den weiteren Studien von Benlysta dafür selektioniert worden. Die anderen Patienten haben weniger gut angesprochen; denn die Phase II war damals nicht erfolgreich. Deswegen erfolgte diese Selektion. Ob das jetzt mehr Stellenwert haben muss als über den SLEDAI allein, ist unklar. Es rechnet sich nicht heraus, wenn man es auf Dauer anguckt. Die Werte sind im SLEDAI schon enthalten, als ein Punkt oder zwei gerechnet, und damit für uns ausreichend in der Krankheitsaktivität so abgebildet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Specker noch zur Ergänzung.

**Herr Prof. Dr. Specker (DGRh):** Ich sehe das auch ganz ähnlich. Vielleicht noch folgende Bemerkung zu dem Komplement und den DNS-Antikörpern. Das sind ja eher prognostische Parameter, und damit erhöht man sozusagen die Chance, dass es ein Patient ist, der dann auch klinisch eine gewisse Aktivität liefert. Aber die Veränderungen dieser beiden Parameter im Verlauf sind dann noch entscheidender, wie gerade schon betont.

Wenn ich jetzt in den Einschlusskriterien oder auch in dem Zulassungstext von Belimumab sehe, dass bevorzugt zum Beispiel Patienten dafür infrage kommen, die ein niedriges Komplement oder eine Erhöhung der DNS-Antikörper haben, so bildet sich diese Veränderung erst einmal noch nicht ab. Eine leichte Verminderung von Komplementfaktoren haben viele Patienten, ohne dass das etwas bedeutet. Deswegen glaube ich auch nicht, dass man hier sozusagen einen Vergleich der Wichtung der Serologie im SLEDAI mit der Wichtung in der Zulassung für Belimumab machen kann; denn da würde auch schon eine leichte isolierte Verminderung von C4, die für uns aktivitätsmäßig gar nichts zu bedeuten hat, genügen, um dieser serologischen Zulassungsvoraussetzung zu entsprechen.

Zur zweiten Frage des IQWiG müssten Sie mich noch mal eben – –

(Zuruf: Das waren Ethnizität und Krankheitsdauer!)

– Zur Ethnizität würde ich sagen: In den weltweiten Zulassungsstudien kommen natürlich viele Patienten schwarzafrikanischer Herkunft oder asiatischer Herkunft vor, die schon für uns in Europa nicht diese Rolle spielen, erst recht auch bei uns in Deutschland nicht so sehr. Und die Krankheitsdauer, meine ich, wäre gar nicht so unterschiedlich gewesen. Wie viel Jahre? Also drei Jahre in den TULIP-Studien, und wie viel in den BLISS-Studien?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Das ist ungefähr 6 : 9, also neun Jahre in den TULIP-Studien und sechs Jahre in den BLISS-Studien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Jetzt habe ich noch Herrn Schefzyk und Herrn Heisser vom Astra. Ist das dazu, oder betrifft das einen anderen Punkt?

**Herr Heisser (AstraZeneca):** Hat sich erledigt, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke.

**Herr Dr. Schefzyk (AstraZeneca):** Hat sich auch erledigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Vervölgyi?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ja, vielleicht noch ganz kurz zu dem letzten Punkt. Die Antwort habe ich jetzt, glaube ich, nicht richtig mitbekommen, den Stellenwert der Krankheitsdauer für die BLISS-Studien.

**Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh):** Wir wissen, dass die Patienten in den ersten fünf Jahren die höchsten Schwankungen in der Krankheitsaktivität haben, also die höchste Wahrscheinlichkeit, aktiviert zu werden. Das sehen wir immer zeitnah. Inwieweit das bei drei Jahren

einen Unterschied macht, kann man nicht sozusagen endgültig beantworten. Dafür ist die Exaktheit des Cut-offs nicht gut genug. Aber die Ethnizität ist sicherlich ein großes Thema, weil wir wissen, dass die Verläufe bei Kaukasierinnen ganz anders sind als bei Schwarzafrikanerinnen und Asiatinnen. Das sehen wir aber auch bei allen Kohorten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi, weitere Frage?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Erst einmal nicht, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann schaue ich in die Runde. Weitere Fragen? – Keine. – Doch, noch einmal Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Dann habe ich doch noch eine Frage, und zwar an den Hersteller. Sie hatten verschiedene indirekte Vergleiche nachgeliefert; teilweise fehlen uns Daten zu den Einzelstudien. Das ist für die Beurteilung der Ähnlichkeit, also hinsichtlich Patientencharakteristika usw., natürlich von Bedeutung, aber auch für die Beurteilung der Homogenität, weil Sie auch keine Heterogenitätsmarker etc. mitgeliefert haben. Das heißt, das können wir gar nicht beurteilen.

Es wäre also wichtig, dass wir diese Daten noch bekommen, um die indirekten Vergleiche adäquat beurteilen zu können. Es liegen mehrere Studien auf jeder Seite vor, und deswegen die Frage: Was machen Sie mit den individuellen Patientendaten auf der Anifrolumab-Seite? Auch da braucht man natürlich Heterogenitätsmarker – mindestens das, aber am besten auch die Ergebnisse der Einzelstudien –, um das adäquat beurteilen zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also, das müssten Sie uns möglichst bis Ende der Woche noch übermitteln, damit wir uns das wirklich mit Sinn und Verstand anschauen können, womit ich jetzt keine Nachbewertung ankündige. Trotzdem wäre es gut, wenn wir es hätten, damit wir es vernünftig nachbewerten können. Ja? – Okay. – Frau Shekarriz, bitte.

**Frau Dr. Shekarriz (AstraZeneca):** Ja, wir prüfen das im Nachgang und melden uns dann so schnell wie möglich, was wir liefern können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Dann würde ich Ihnen auch sofort die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht zusammenzufassen. Frau Shekarriz, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Shekarriz (AstraZeneca):** Vielen Dank für den Austausch. Ich glaube, wir konnten unsere Sicht gut darlegen, welcher ungedeckte medizinische Bedarf beim systemischen Lupus noch vorliegt und welchen Mehrwert Anifrolumab hier als zusätzliche Therapieoption bringen kann. Wie erläutert, sollte aus unserer Sicht auch der indirekte Vergleich vs. Belimumab herangezogen werden, anhand dessen wir für Anifrolumab einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen sehen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank; herzlichen Dank an die beiden Kliniker, an die Vertreter des Unternehmens, die uns jetzt Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das natürlich zu gewichten und zu werten haben. – Wie gesagt, wenn Sie zu diesen Ähnlichkeitsdingen noch etwas liefern können, wären wir sehr dankbar, damit wir das dann auch wirklich adäquat im Bedarfsfalle und gegebenenfalls, hypothetisch kausal formuliert, einbeziehen könnten.

Wir beenden diese Anhörung an dieser Stelle. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 15:43 Uhr