

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Belimumab (Benlysta)*

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.11.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	18
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	18
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	20
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	20
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	21

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel <sup>a</sup> .....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	19
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	20

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 2-1: vereinfachter Wirkmechanismus von Belimumab; mod. nach <sup>2</sup>Cancro, et al., 2009;<sup>4</sup>Stohl, et al., 2003; aus <sup>5</sup>Carnarius, et al., 2017)..... 9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADCC	Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität
ADP	Adenosindiphosphat
Anti-dsDNA	Antikörper gegen doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BAFF	B-Zellen-aktivierender Faktor, der zur Familie der Tumornekrosefaktoren (TNF) zählt
BLISS	A Study of <u>B</u> elimumab in <u>S</u> ubjects With <u>S</u> ystemic Lupus Erythematosus (Akronym für einige Zulassungsstudien mit Belimumab)
BLYS	B-Lymphozyten-Stimulator-Protein
C1q	Kollektin des Komplementfaktors C1
CD19/20/...	Cluster of Differentiation; B-Lymphozytenantigen CD19/20/...
CDC	Komplement-abhängige Zytotoxizität
DHODH	Dihydroorotatdehydrogenase
DNA	Deoxyribonucleic acid (engl. für Desoxyribonukleinsäure)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EULAR	EUropean League Against Rheumatism
Fab-Fragment	antigenbindendes Fragment Fab (engl. antigen-binding fragment)
Fc-Fragment	kristallisierbares Fragment Fc (engl. crystallisable fragment)
Fc $\gamma$ -Rezeptoren	Die Fc $\gamma$ -Rezeptoren binden die Fc-Domäne von IgG
FKBP12	FK506 binding protein 12
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IgG1 $\lambda$	Immunglobulin G1 $\lambda$
IV	Intravenös
MMF	Mycophenolat-Mofetil
6-MP	6-Mercaptopurins
mg	Milligramm
MPA	Mycophenolsäure
MTX	Methotrexat
NK-Zellen	natürliche Killerzellen, gehören zu den Lymphozyten
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
pH-Wert	negativer dekadischer Logarithmus der Konzentration von Protonen (H <sup>+</sup> ) bzw. Hydronium-Ionen (H <sub>3</sub> O <sup>+</sup> ) in wässriger Lösung
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonucleic acid (engl. für Ribonukleinsäure)
RTX	Rituximab
SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
TGN	Thioguanin-Nukleotiden
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor Alpha
TNFSF13B	Tumornekrosefaktor-Superfamilie (Ligand) 13B (B-Zellen-aktivierendes Protein, das zur Familie der Tumornekrosefaktoren zählt)

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Belimumab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Benlysta*</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L04AA26</b>
* Marken sind Eigentum der GSK Unternehmensgruppe oder an diese lizenziert.	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel<sup>a</sup>

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
08878021	EU/1/11/700/001	120 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats	1 Durchstechflasche
08878038	EU/1/11/700/002	400 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats	1 Durchstechflasche
12897656	EU/1/11/700/003	200 mg Injektionslösung im Fertigpen <sup>b</sup>	1 Stück
12897662	EU/1/11/700/004	200 mg Injektionslösung im Fertigpen <sup>b</sup>	4 Stück
12897679	EU/1/11/700/005	200 mg Injektionslösung im Fertigpen <sup>b</sup>	3x4 Stück
a: Es sind die in Deutschland verfügbaren Packungen aufgeführt. b: Der Fertigpen ist nur für Patienten ab 18 Jahren zugelassen.			

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Wirkmechanismus laut Fachinformation: (<sup>1</sup>GSK, 2019)

Belimumab ist ein humaner monoklonaler IgG1 $\lambda$ -Antikörper mit Spezifität für das lösliche humane B-Lymphozyten-Stimulator-Protein (BLyS, auch BAFF oder TNFSF13B genannt). Belimumab blockiert die Bindung von löslichem BLyS, einem B-Zell-Überlebensfaktor, an seinen Rezeptor auf den B-Zellen. Belimumab bindet nicht direkt an B-Zellen, sondern hemmt durch Bindung an BLyS das Überleben dieser Zellen, einschließlich der autoreaktiven B-Zellen, und reduziert die Ausdifferenzierung von B-Zellen zu Immunglobulin-bildenden Plasmazellen.

Patienten mit SLE oder anderen Autoimmunerkrankungen weisen erhöhte BLyS-Spiegel auf. Es besteht ein Zusammenhang zwischen den BLyS-Plasmaspiegeln und der Krankheitsaktivität des SLE. Der relative Beitrag der BLyS-Spiegel zur Pathophysiologie des SLE ist nicht vollständig bekannt.

Beschreibung der Wirkungsweise von Belimumab:

In einem gesunden Organismus mit physiologischen BLyS-Spiegeln reifen B-Zellen zu Plasmazellen aus, die als Baustein der körpereigenen Abwehr hochspezifische Antikörper gegen körperfremde Strukturen produzieren. Dabei ist die Bindung von BLyS ein Schlüsselfaktor für die Selektion und das Überleben von B-Zellen (<sup>2</sup>Cancro, et al., 2009).



Vorstufen autoreaktiver B-Zellen werden unter physiologischen Verhältnissen vorzeitig umprogrammiert oder eliminiert, vor allem mittels Apoptose (<sup>2</sup>Cancro, et al., 2009;<sup>3</sup>Eeva, et al., 2004) (s. rechte Seite der Abbildung 2-1).

Beim SLE reifen diese Vorstufen autoreaktiver B-Zellen unter dem Einfluss erhöhter BLYS-Spiegel aus und entwickeln sich zu Plasmazellen, die pathologische Autoantikörper produzieren – solche, die nicht gegen „Fremd“, sondern gegen „Eigen“ gerichtet sind und körpereigene Strukturen angreifen (<sup>2</sup>Cancro, et al., 2009;<sup>4</sup>Stohl, et al., 2003) (s. Abbildung 2-1 links unten). Die BLYS-Spiegel korrelieren bei SLE-Patienten mit der Höhe der anti-dsDNA-Titer (<sup>4</sup>Stohl, et al., 2003).

Belimumab ist ebenfalls ein Antikörper. Als therapeutischer Antikörper bindet er hochspezifisch an das lösliche BLYS und verhindert so dessen Bindung an die in Ausreifung befindliche B-Zelle. Durch das nun ausbleibende Überlebenssignal kann diese B-Zelle nunmehr ihre physiologische, eigentlich für sie vorgesehene, Apoptose durchlaufen. So werden indirekt die Ausreifung pathologischer, autoreaktiver B-Zellen und nachgeschaltet deren Produktion von Autoantikörpern verhindert (<sup>2</sup>Cancro, et al., 2009;<sup>4</sup>Stohl, et al., 2003) (s. Abbildung 2-1 links oben). In der Folge sinkt die inflammatorische Krankheitsaktivität (<sup>2</sup>Cancro, et al., 2009). Diese indirekte Wirkung auf B-Zellen bedingt jedoch, dass der therapeutische Effekt bei SLE-Patienten erst mit einer gewissen Latenzzeit erkennbar wird, wozu verschiedene Faktoren beitragen, wie z.B. eine langsame off-time von bereits membrangebundenem BLYS am Rezeptor und eine hohe Rezeptorbindung (<sup>2</sup>Cancro, et al., 2009).

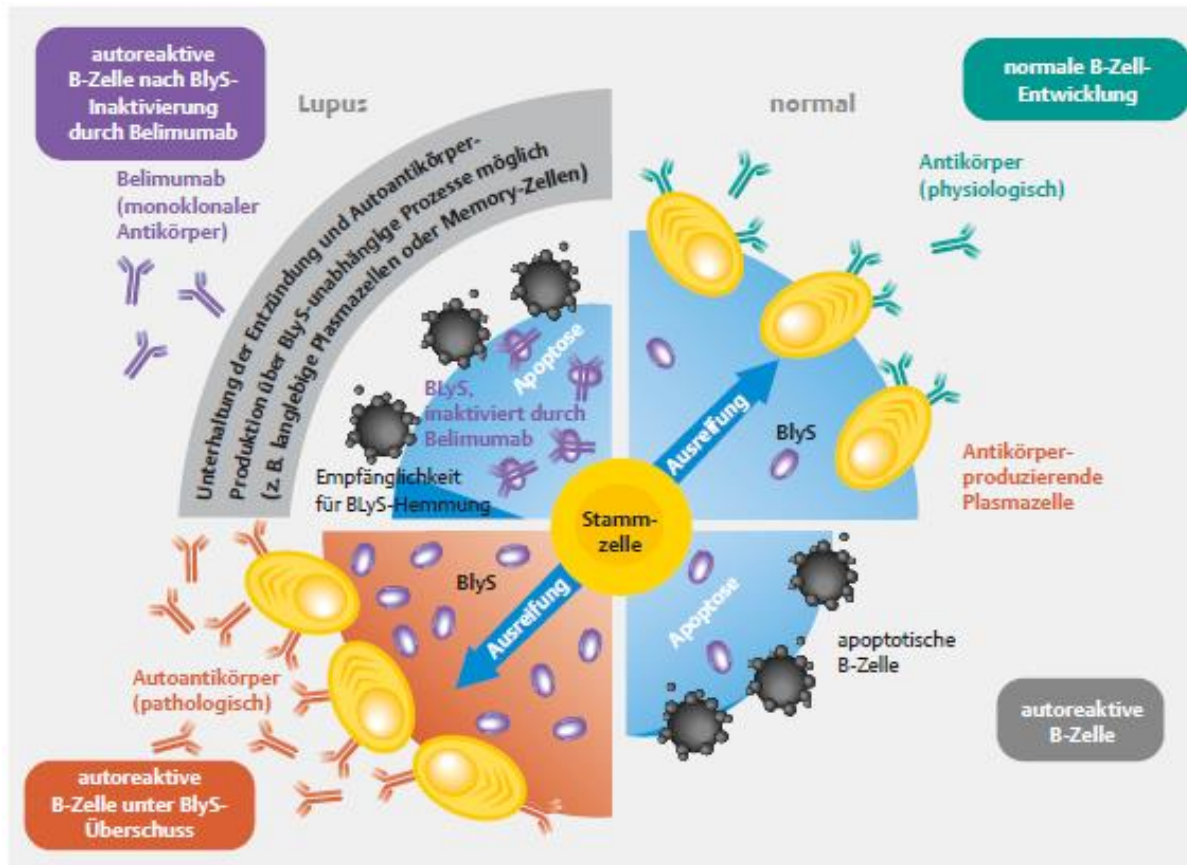


Abbildung 2-1: vereinfachter Wirkmechanismus von Belimumab; mod. nach <sup>(2)</sup>Cancro, et al., 2009; <sup>(4)</sup>Stohl, et al., 2003; aus <sup>(5)</sup>Carnarius, et al., 2017)

Von besonderer Bedeutung ist dabei, dass eine zielgerichtete BLYS-spezifische Therapie die Frühstadien von B-Zellen in der Peripherie beeinflusst ohne auf die Spätstadien der Kompartimente zu wirken, wie Memory-B-Zellen oder knochenmarksständige Plasmazellen, und ohne das Immunsystem zu beeinträchtigen <sup>(2)</sup>Cancro, et al., 2009; <sup>(6)</sup>Levine, et al., 2000). In der Zulassungsstudie BLISS-76, reduzierte die Gabe von Belimumab signifikant die mittleren Spiegel CD19- und CD20-positiver B-Zellen, während die Memory-B-Zell- und T-Zell-Populationen erhalten blieben <sup>(7)</sup>Stohl, et al., 2012). Der Erhalt der Memory-B-Zellen ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass ihr Überleben nicht BLYS-abhängig ist <sup>(8)</sup>Benson, et al., 2008). Konsistent damit werden nach bisherigen Erkenntnissen bestehende Impfter nicht beeinträchtigt <sup>(9)</sup>Chatham, et al., 2012; <sup>(10)</sup>Chatham, et al., 2017). Außerdem scheint die Gabe von Belimumab bei SLE-Patienten die Antwort auf eine Pneumokokken-Impfung nicht zu beeinträchtigen, was ein Hinweis darauf sein kann, dass Belimumab generell die Impfantworten dieser Patienten nicht beeinflusst <sup>(10)</sup>Chatham, et al., 2017). Dies ist deshalb von großer Relevanz, weil Patienten mit SLE sowohl durch die Erkrankung selbst als auch durch die verabreichte Medikation ein erhöhtes Infektionsrisiko tragen und deshalb ein guter Impfstatus als Schutz vor impfpräventablen Erkrankungen ein essenzieller Baustein des Krankheitsmanagements ist <sup>(10)</sup>Chatham, et al., 2017; <sup>(11)</sup>Mosca, et al., 2010).

Dieser hochselektive Wirkmechanismus, der nicht nur gezielt in den pathogenetischen Prozess eingreift, sondern zudem nur bestimmte Zell-Populationen beeinflusst, während protektive Mechanismen erhalten bleiben, ist in der gegenwärtigen SLE-Therapie einmalig.

Der Wirkmechanismus von Belimumab ist altersunabhängig und identisch für Erwachsene und Kinder/Jugendliche.

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Der humane monoklonale Antikörper Belimumab ist der erste zugelassene Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der BlyS-spezifischen Inhibitoren (<sup>12</sup>Baker, et al., 2003). Durch den beschriebenen neuen Wirkmechanismus, mit einem gezielten Eingreifen in spezifische immunologische Mechanismen des SLE, unterscheidet sich Belimumab von allen bisher in Deutschland für die Behandlung des SLE zugelassenen Arzneimitteln. Damit hat das Biopharmazeutikum Belimumab einen Paradigmenwechsel in der Therapie des systemischen Lupus erythematoses (SLE) eingeleitet (<sup>13</sup>Kalunian, et al., 2009).

Belimumab ist für folgendes Indikationsgebiet zugelassen: 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) (<sup>1</sup>GSK, 2019)

Angesichts des hohen therapeutischen Bedarfs ist der SLE ein sehr forschungsintensives Feld. Dabei werden aufgrund der sehr komplexen Pathophysiologie, die noch nicht vollkommen entschlüsselt wurde, diverse ganz unterschiedliche Therapieansätze untersucht, wie B-Zell-gerichtete Präparate, Proteasomen-Inhibitoren, Hemmer der B/T-Zell-Co-Stimulation, Ansätze gegen Zytokine und ihre Rezeptoren u.v.m. (<sup>14</sup>Felten, et al., 2018; <sup>15</sup>Thanou, et al., 2018). Seit der Zulassung von Belimumab hat es keine weitere Zulassung für ein beim SLE eingesetztes Therapeutikum gegeben, obwohl diverse Wirkstoffe in Phase III untersucht wurden, ihren primären Wirksamkeitsendpunkt aber nicht erreicht haben (<sup>16</sup>Narain, et al., 2016; <sup>17</sup>Clowse, et al., 2017; <sup>18</sup>Touma, et al., 2017; <sup>19</sup>AZ, 2018). Über die diversen Gründe für das Versagen all dieser neuen Ansätze, ihre Wirksamkeit beim SLE in klinischen Studien zu belegen, wird in der wissenschaftlichen Welt viel diskutiert. Studien beim SLE sind sehr komplex und zentrale Aspekte sind z.B. die Einschlusskriterien, die genutzten Messparameter, die Fallzahl und Power der Studien, die Endpunkte, die zulässige Begleittherapie und Vieles mehr. Festzuhalten ist, dass angesichts der Komplexität der Erkrankung und der Erfordernisse an das Studiendesign die Hürde für einen Wirksamkeitsnachweis beim SLE hoch ist und die positiven Zulassungsstudien mit Belimumab eine Ausnahme darstellen (<sup>18</sup>Touma, et al., 2017).

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die aktuell in Deutschland für die Behandlung des SLE in der Alterskohorte von  $\geq 5$  Jahren zugelassenen bzw. in Teilen off-label eingesetzten Therapieoptionen des systemischen Lupus erythematodes umfassen Kortikosteroide (z. B. Prednisolon), Antimalariamittel (z. B. Hydroxychloroquin) und Immunsuppressiva (Azathioprin und bei bedrohlichem Verlauf Cyclophosphamid). Seit dem 21. September 2017 ist auf Basis eines G-BA-Beschlusses auch Mycophenolat-Mofetil / Mycophenolensäure als Induktionstherapie / als Erhaltungstherapie bei Lupus-Nephritis trotz fehlender Zulassung erstattungsfähig (<sup>20</sup>G-BA, 2017). NSAR wie Diclofenac oder Ibuprofen werden bei einigen Patienten im Rahmen der symptomatischen Therapie eingesetzt. Es gab und gibt in der SLE-Therapie einen breiten Off-Label-Use trotz meist limitierter Evidenz (<sup>21</sup>Aringer, et al., 2012).

Der Wirkmechanismus dieser Arzneimittel, wie u. a. in den Fachinformationen in Deutschland verfügbarer Arzneimittel beschrieben, unterscheidet sich grundlegend von dem des vorliegenden monoklonalen Antikörpers Belimumab (Fachinformation Urbason (Methylprednisolon) (<sup>22</sup>Sanofi, 2018); Fachinformation Decortin (Prednison) (<sup>23</sup>Merck, 2017); Fachinformation Decortin H (Prednisolon) (<sup>24</sup>Merck, 2017); Fachinformation Resochin (Chloroquin) (<sup>25</sup>Bayer, 2019); Fachinformation Quensyl (Hydroxychloroquin) (<sup>26</sup>Sanofi, 2019); Fachinformation Imurek (Azathioprin) (<sup>27</sup>Aspen, 2018); Fachinformation Endoxan (Cyclophosphamid) (<sup>28</sup>Baxter, 2015); Fachinformation CellCept (Mycophenolat-Mofetil) (<sup>29</sup>Roche, 2018); Fachinformation Myfortic (Mycophenolsäure als Mycophenolat-Natrium) (<sup>30</sup>Novartis, 2018); Fachinformation Aktren (Ibuprofen) (<sup>31</sup>Bayse, 2018); Fachinformation Diclo 25 1A Pharma (Diclofenac) (<sup>32</sup>1 A Pharma, 2019)).

Keines dieser Präparate greift selektiv in den Pathomechanismus des SLE ein, wie es bei Belimumab der Fall ist (siehe oben). Durch die hohe Selektivität werden unter Belimumab nur bestimmte pathogene Zell-Populationen beeinflusst, während protektive Mechanismen erhalten bleiben. Das ist in der gegenwärtigen SLE-Therapie einmalig und resultiert in einem sehr guten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil (<sup>2</sup>Cancro, et al., 2009; <sup>6</sup>Levine, et al., 2000; <sup>7</sup>Stohl, et al., 2012; <sup>33</sup>van Vollenhoven, et al., 2012; <sup>34</sup>Ginzler, et al., 2014).

Ein entscheidender Punkt ist direkt mit dem Wirkmechanismus der das Immunsystem beeinflussenden Medikamente assoziiert: die Verträglichkeit und Sicherheit der Präparate. Diese Medikamente werden bei sehr unterschiedlichen Krankheitsbildern eingesetzt, bei denen ein antientzündlicher und/oder immunsuppressiver Effekt gewünscht wird.

Während die Antimalariamittel wann immer möglich lebenslanger Grundbaustein der SLE-Therapie sein sollten, sind die Kortikosteroide einerseits in der Akuttherapie unverzichtbar, andererseits aber zugleich auch mit großen mittel- und langfristigen Risiken verbunden. Schnell wirksam ermöglichen Sie eine zuverlässige initiale Induktionstherapie zur Durchbrechung akuter Schübe – wenn auch zum Teil in hohen Dosierungen. Langfristig eingesetzt sind sie aber ein wesentlicher Treiber der entstehenden Organschäden. Nach 10 oder mehr Jahren mit dem SLE sind ca. 80% der Organschäden möglicherweise oder definitiv mit der Glukokortikoid-Therapie assoziiert (<sup>35</sup>Gladman, et al., 2003). Deshalb formulieren die Treat to Target-Empfehlungen beim SLE als eines der zentralen Ziele im SLE-Management, die

Erhaltungs-Dosis der Kortikosteroide zu minimieren und sie, wenn möglich, ganz abzusetzen (<sup>36</sup>Van Vollenhoven, et al., 2014).

Jenseits der Antimalariamittel und Kortikosteroide kommen viele der eingesetzten Präparate aus der Onkologie oder der Transplantationsmedizin, wie aus den Fachinformationen abzulesen ist. Durch die geringe Selektivität dieser Präparate werden nicht nur die Zielgewebe bzw. -zellen getroffen, sondern oft sind ganz erhebliche Nebenwirkungen durch Begleit-Effekte in Kauf zu nehmen (<sup>37</sup>Lehmann, et al., 1997). Viele Präparate greifen in ganz zentrale Prozesse ein, wie die Purin- oder Nukleotid-Synthese und hemmen die DNA- und RNA-Synthese oder die DNA-Vernetzung. Das hat entscheidende negative Auswirkungen auch auf die physiologischen Prozesse. Die Aufstellung zum Teil schwerwiegender Nebenwirkungen in den Fachinformationen ist lang und sie sind keineswegs immer selten. (Fachinformation Imurek (Azathioprin)(<sup>27</sup>Aspen, 2018); Fachinformation Endoxan (Cyclophosphamid)(<sup>28</sup>Baxter, 2015); Fachinformation CellCept (Mycophenolat-Mofetil)(<sup>29</sup>Roche, 2018); Fachinformation Myfortic (Mycophenolsäure als Mycophenolat-Natrium)(<sup>30</sup>Novartis, 2018); Fachinformation Methotrexat (<sup>38</sup>medac, 2019); u.a.) Die kurz- oder langfristige Verträglichkeit ist oft kritisch und nicht selten Therapie-limitierend (<sup>13</sup>Kalunian, et al., 2009;<sup>39</sup>Manson, et al., 2009).

Im Gegensatz zu den bisherigen zugelassenen Therapieoptionen, handelt es sich damit bei dem Wirkmechanismus von Belimumab um einen Eingriff bzw. eine Korrektur der molekularen Veränderungen, die der Erkrankung zu Grunde liegen (<sup>13</sup>Kalunian, et al., 2009). Dass dies in einem Nebenwirkungsprofil resultiert, das in den Zulassungs-Studien im Bereich von Placebo lag, lässt sich aus der Fachinformation von Benlysta ablesen:

Die Mehrzahl der Patienten erhielt darüber hinaus gleichzeitig eine oder mehrere der folgenden SLE-Therapeutika: Kortikosteroide, Immunmodulatoren, Antimalariamittel, nicht-steroidale Antirheumatika.

Nebenwirkungen wurden bei 87% der mit Benlysta und 90% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen (die bei  $\geq 5\%$  der SLE-Patienten unter Benlysta plus Standardtherapie und  $\geq 1\%$  häufiger als unter Placebo auftraten) waren virale Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis und Diarrhö. Der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrachen, betrug unter Benlysta 7% und unter Placebo 8%. (<sup>1</sup>GSK, 2019)

Dies bedeutet, dass eine zusätzliche Gabe von Belimumab nicht in einer deutlichen Erhöhung der beobachteten unerwünschten Ereignisse resultiert und dass damit die aufgetretenen Nebenwirkungen zum überwiegenden Teil auf die begleitende „Standardtherapie“ zurückzuführen sind. Die gute Verträglichkeit bestätigt sich auch im Langzeit-Verlauf, der bisher keine relevanten neuen Sicherheitssignale gezeigt hat (<sup>34</sup>Ginzler, et al., 2014). Das Risiko von Infusions- und Überempfindlichkeitsreaktionen darf bei einem Biologikum nicht unerwähnt bleiben, es resultiert aber nicht in der Notwendigkeit einer Prämedikation (<sup>1</sup>GSK, 2019).

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Es folgt die genauere Beschreibung des Wirkmechanismus der einzelnen in der SLE-Therapie eingesetzten Präparate.

Wirkmechanismus Antimalariamittel:

Antimalariamittel stellen gemeinsam mit den Kortikosteroiden die Basis der SLE-Therapie dar. Aufgrund zahlreicher nachgewiesener positiver Effekte sollte jeder SLE-Patient, der keine Kontraindikationen hat und es verträgt, dauerhaft ein Antimalariamittel einnehmen (<sup>36</sup>Van Vollenhoven, et al., 2014;<sup>40</sup>Ugarte, et al., 2018).

Zulassung Antimalariamittel beim SLE: Fachinformation Resochin (Chloroquin) (<sup>25</sup>Bayer, 2019); Fachinformation Quensyl (Hydroxychloroquin) (<sup>26</sup>Sanofi, 2019)

- Systemischer Lupus erythematodes

Hydroxychloroquin ist ein immunmodulatorisches Präparat, das seit 60 Jahren in der Malaria-Therapie und der Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematodes eingesetzt wird. Der primäre Mechanismus, über den Hydroxychloroquin den SLE beeinflusst, ist die Suppression der Aktivierung von Toll-like Rezeptoren, die auf der Oberfläche von Endosomen existieren und eine signifikante Rolle bei der angeborenen Immunreaktion und bei Autoimmunerkrankungen spielt. Ihre Aktivierung ist für die Expression Interferon-regulierter Gene und die Produktion von TNF $\alpha$  erforderlich, die beide eine Schlüsselrolle in der zellvermittelten inflammatorischen Antwort spielen. Antimalariamittel wie Hydroxychloroquin verhindern die Aktivierung der Toll-like Rezeptoren, indem sie direkt an Nukleinsäuren des Aktivierungs-Pathways binden (<sup>41</sup>Kužnik, et al., 2011;<sup>42</sup>Shippey, et al., 2018). In-vitro-Studien zeigten, dass eine Blockierung dieses Pfades die primäre Zell-medierte Inflammations-Antwort des Körpers dämpft und in in-vivo-Studien korrelierte die Gabe von Hydroxychloroquin stark mit einer Reduktion der Interferon Alpha-Spiegel (<sup>42</sup>Shippey, et al., 2018;<sup>43</sup>Willis, et al., 2012). Der deutliche Effekt von Hydroxychloroquin auf das zellvermittelte Inflammationsmuster beim SLE ist konsistent mit dieser Theorie. Die vorherige Hypothese, dass die immunmodulierenden Effekte von Hydroxychloroquin mit einer eher generellen Dysregulation zellulärer Lysosomen durch eine Hemmung der Proteolyse oder Veränderungen des zellulären pH-Spiegels assoziiert sind, wurde zugunsten des zuvor beschriebenen spezifischeren Mechanismus verlassen (<sup>41</sup>Kužnik, et al., 2011;<sup>42</sup>Shippey, et al., 2018).

Wirkmechanismus Kortikosteroide:

Kortikosteroide stellen gemeinsam mit den Antimalariamitteln die Basis der SLE-Therapie dar (<sup>40</sup>Ugarte, et al., 2018). Eines der zentralen Ziele im SLE-Management ist, die Erhaltungs-Dosis der Kortikosteroide zu minimieren und sie, wenn möglich, ganz abzusetzen (<sup>36</sup>Van Vollenhoven, et al., 2014).

Zulassung der Kortikosteroide beim SLE: (Fachinformation Decortin (Prednison) (<sup>23</sup>Merck, 2017); (Fachinformation Decortin H (Prednisolon) (<sup>24</sup>Merck, 2017))

- aktive Phasen von rheumatischen Systemerkrankungen:
  - systemischer Lupus erythematodes

Glukokortikoide wie Methylprednisolon oder Prednison beeinflussen dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Sie wirken rasch antiphlogistisch (antiexsudativ und antiproliferativ) und verzögert immunsuppressiv. Hierbei wird die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, z. B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen gehemmt. Längerdauernde Therapie mit hohen Dosen führt zur Involution des Immunsystems und der Nebennierenrinde (Fachinformation Urbason (Methylprednisolon) (<sup>22</sup>Sanofi, 2018); Fachinformation Decortin (Prednison) (<sup>23</sup>Merck, 2017); Fachinformation Decortin H (Prednisolon) (<sup>24</sup>Merck, 2017)).

#### Wirkmechanismus Azathioprin:

Zulassung Azathioprin beim SLE: (Fachinformation Imurek (Azathioprin) (<sup>27</sup>Aspen, 2018))

- Imurek ist, üblicherweise in Kombination mit Glukokortikosteroiden, bei mäßig schweren bis schweren Verlaufsformen der nachfolgend genannten Erkrankungen angezeigt. In Kombination mit Glukokortikosteroiden hat die Anwendung von Imurek in der Regel eine Glukokortikosteroid-einsparende Wirkung. Weiterhin ist Imurek bei Patienten mit nachfolgend genannten Erkrankungen angezeigt, wenn Glukokortikosteroide nicht vertragen werden bzw. wenn mit hohen Dosen von Glukokortikosteroiden keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann:
  - Systemischer Lupus erythematoses

Azathioprin ist ein Prodrug des 6-Mercaptopurins (6-MP). 6-MP ist inaktiv, wirkt allerdings als ein Purin-Antagonist und wirkt erst nach zellulärer Aufnahme und intrazellulärer Umwandlung zu Thioguanin-Nukleotiden (TGN) immunsuppressiv. TGN und andere Metaboliten (z. B. 6-Methylmercaptopurin- Ribonukleotide) hemmen die de-novo-Purin-Synthese und Purin-Nukleotid-Umwandlungen. TGN wird ebenfalls in Nukleinsäuren eingebaut, was zur immunsuppressiven Wirkung des Arzneimittels beiträgt. Weitere potenzielle Wirkmechanismen von Azathioprin sind

- Hemmung mehrerer Stufen der Nukleinsäuresynthese und dadurch Hemmung der Proliferation und Aktivität immunkompetenter Zellen (B- und T-Lymphozyten).

Infolge dieser Mechanismen kann die therapeutische Wirkung von Azathioprin erst nach mehreren Wochen oder Monaten der Behandlung erkennbar sein.

Die Aktivität des Azathioprin-Metaboliten 1-Methyl-4-nitro-5-thioimidazol wurde, im Gegensatz zu 6-MP, bisher noch nicht ganz geklärt. Im Vergleich zu 6-MP scheint es allerdings in verschiedenen Systemen die Azathioprin-Aktivität zu modifizieren (Fachinformation Imurek (Azathioprin) (<sup>27</sup>Aspen, 2018)).

Wirkmechanismus Cyclophosphamid:

Zulassung Cyclophosphamid beim SLE: (Fachinformation Endoxan (Cyclophosphamid) (<sup>28</sup>Baxter, 2015))

- Bedrohlich verlaufende „Autoimmunkrankheiten“: schwere, progrediente Formen von Lupus Nephritis und Wegener-Granulomatose.

Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine. Es ist chemisch dem Stickstofflost verwandt. Cyclophosphamid ist in vitro inaktiv und wird in vivo überwiegend in der Leber durch mikrosomale Enzyme zu 4-Hydroxycyclophosphamid aktiviert, das mit seinem Tautomeren Aldophosphamid im Gleichgewicht steht. Diese Tautomere unterliegen einer zum Teil spontanen, zum Teil enzymatischen Konversion in inaktive und aktive Metaboliten (insbesondere Phosphoramidlost und Acrolein).

Die zytotoxische Wirkung von Cyclophosphamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Vernetzungen der DNS-Stränge bzw. DNS-Proteinvernetzungen („cross-links“). Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht zellzyklusphasenspezifisch, aber zellzyklusspezifisch. Acrolein hat keine antineoplastische Aktivität, ist aber für die urotoxischen Nebenwirkungen verantwortlich. Außerdem wird eine immunsuppressive Wirkung von Cyclophosphamid diskutiert (Fachinformation Endoxan (Cyclophosphamid) (<sup>28</sup>Baxter, 2015)).

Wirkmechanismus Mycophenolat-Mofetil (MMF) / Mycophenolsäure:

Zulassung Mycophenolat-Mofetil (MMF) / Mycophenolsäure beim SLE: (Fachinformation CellCept (Mycophenolatmofetil) (<sup>29</sup>Roche, 2018); Fachinformation Myfortic (Mycophenolsäure (als Mycophenolat-Natrium) (<sup>30</sup>Novartis, 2018))

- CellCept ist in Kombination mit Ciclosporin und Corticosteroiden zur Prophylaxe von akuten Transplantatabstoßungsreaktionen bei Patienten mit allogener Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation angezeigt.
- Myfortic ist in Kombination mit Ciclosporin und Kortikosteroiden zur Prophylaxe der akuten Transplantatabstoßung nach allogener Nierentransplantation bei erwachsenen Patienten angezeigt.

Mycophenolat-Mofetil und Mycophenolsäure sind beim SLE nicht zugelassen, aber seit dem 21. September 2017 auf Basis eines G-BA-Beschlusses als Induktionstherapie / als Erhaltungstherapie bei Lupus-Nephritis trotz fehlender Zulassung erstattungsfähig (<sup>20</sup>G-BA, 2017).

Mycophenolat-Mofetil ist der 2-Morpholinoethylester der Mycophenolsäure (MPA) (Fachinformation CellCept (Mycophenolatmofetil) (<sup>29</sup>Roche, 2018)). MPA ist ein hoch wirksamer, selektiver, nicht kompetitiver und reversibler Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase und hemmt daher den De-novo-Weg der Guanotin-Nucleotidsynthese, ohne in



---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

die DNA eingebaut zu werden. Da für die Proliferation von T- und B-Lymphozyten die De-novo-Synthese von Purinen unerlässlich ist, während andere Zellarten den Wiederverwertungsstoffwechsel benutzen können, wirkt MPA stärker zytostatisch auf Lymphozyten als auf andere Zellen (Fachinformation CellCept (Mycophenolatmofetil) (<sup>29</sup>Roche, 2018); Fachinformation Myfortic (Mycophenolsäure (als Mycophenolat-Natrium)(<sup>30</sup>Novartis, 2018)).

Wirkmechanismus nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR):

NSAR werden beim SLE im Rahmen der symptomatischen Therapie eingesetzt. Die europäischen EULAR-Empfehlungen zum Management des SLE (<sup>44</sup>Bertsias, et al., 2008) stellen aber heraus, dass sie mit Vernunft und nur für begrenzte Zeiträume eingesetzt werden können und nur bei Patienten mit einem geringen Risiko für ihre Komplikationen gegeben werden sollten. Ihr Einsatz beim SLE beruht auf eher unspezifischen Zulassungen:

Zulassung Diclofenac beim SLE: (Fachinformation Diclo 25 1A Pharma (Diclofenac) (<sup>32</sup>1 A Pharma, 2019)

- Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei:
  - akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall);
  - chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis)

Zulassung Ibuprofen beim SLE: (Fachinformation Aktren (Ibuprofen) (<sup>31</sup>Bayse, 2018)

- Symptomatische Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen und Regelschmerzen

Diclofenac und Ibuprofen sind nicht steroidale Antiphlogistika/Antirheumatika, die sich über die Prostaglandinsynthesehemmung in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwiesen. Beim Menschen reduziert Diclofenac/Ibuprofen entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Ferner hemmt Diclofenac/Ibuprofen die ADP- und die kollageninduzierte Plättchenaggregation (Fachinformation Diclo 25 1A Pharma (Diclofenac) (<sup>32</sup>1 A Pharma, 2019); Fachinformation Aktren (Ibuprofen) (<sup>31</sup>Bayse, 2018)).

**Off-label in der SLE-Therapie eingesetzte Medikamente**

Beim SLE gibt es einen breiten Einsatz von Präparaten außerhalb ihrer Zulassung trotz meist limitierter Evidenz (<sup>21</sup>Aringer, et al., 2012). Das gilt für Erwachsene und auch für Kinder.

Wirkmechanismus Methotrexat (MTX):

Keine Zulassung von Methotrexat beim SLE: (Fachinformation Methotrexat (<sup>38</sup>medac, 2019))

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Methotrexat gehört zu den antineoplastischen Antimetaboliten. Es hemmt den Folsäurestoffwechsel aufgrund seiner Wirkung auf Dihydrofolat-Reduktase und verringert so die reduzierten Folat-Reserven, welche wichtige Co-Faktoren insbesondere für die DNA-Synthese, Purin-Synthese und Protein-Synthese sind. Darüber hinaus hat das Arzneimittel immunsuppressive und entzündungshemmende Wirkungen (Fachinformation Methotrexat (<sup>38</sup>medac, 2019)).

Wirkmechanismus Leflunomid:

Keine Zulassung von Leflunomid beim SLE: (Fachinformation Leflunomid (<sup>45</sup>Heumann, 2017))

A771726, der aktive Metabolit von Leflunomid, hemmt beim Menschen das Enzym Dihydroorotatdehydrogenase (DHODH) und zeigt eine antiproliferative Wirkung (Fachinformation Leflunomid (<sup>45</sup>Heumann, 2017)).

Wirkmechanismus Tacrolimus:

Keine Zulassung von Tacrolimus beim SLE: (Fachinformation Tacrolimus (<sup>46</sup>Heumann, 2019))

Auf molekularer Ebene dürften die Wirkungen von Tacrolimus durch seine Bindung an ein zytosolisches Protein (FKBP12) vermittelt werden, dass für die Anreicherung der Substanz im Zellinneren verantwortlich ist. Der Komplex aus FKBP12 und Tacrolimus geht mit Calcineurin eine spezifische und kompetitive Bindung ein und inhibiert Calcineurin. Dies führt zu einer calciumabhängigen Hemmung von Signaltransduktionswegen in der T-Zelle und verhindert damit die Transkription einer bestimmten Reihe von Lymphokin-Genen.

Tacrolimus ist ein hochwirksames Immunsuppressivum, dessen Aktivität sowohl in vitro als auch in vivo nachgewiesen werden konnte.

Tacrolimus hemmt speziell die Bildung zytotoxischer Lymphozyten, die für die Transplantatabstoßung in erster Linie verantwortlich sind. Tacrolimus unterdrückt die Aktivierung der T-Zellen und die von den T-Helferzellen abhängige Proliferation der B-Zellen, ferner die Bildung von Lymphokinen (wie Interleukin-2, Interleukin-3 und  $\gamma$ -Interferon) sowie die Expression des Interleukin-2- Rezeptors (Fachinformation Tacrolimus (<sup>46</sup>Heumann, 2019)).

Wirkmechanismus Rituximab (RTX):

Keine Zulassung von Rituximab beim SLE: (Fachinformation MabThera (Rituximab) (<sup>47</sup>Roche, 2019))

Rituximab bindet spezifisch an das Transmembran-Antigen CD20, ein nicht glykosyliertes Phosphoprotein, das auf Prä-B- und reifen B-Lymphozyten lokalisiert ist. Das Antigen wird auf >95% aller Zellen von Non-Hodgkin-Lymphomen des B-Zell-Typs exprimiert. CD20 ist sowohl auf gesunden als auch auf malignen B-Zellen zu finden, nicht jedoch auf

hämatopoetischen Stammzellen, frühen Vorläuferzellen der B-Zellen, normalen Plasmazellen oder anderem normalem Gewebe. Nach der Antikörperbindung wird CD20 nicht internalisiert oder von der Zellmembran in die Umgebung abgegeben. CD20 zirkuliert nicht als freies Antigen im Plasma und konkurriert somit nicht um die Bindung des Antikörpers. Das Fab-Fragment von Rituximab bindet an das CD20-Antigen auf B-Lymphozyten, und das Fc-Fragment kann immunologische Reaktionen bewirken, die eine B-Zell-Lyse vermitteln. Mögliche Mechanismen dieser Effektor-vermittelten Zell-Lyse beinhalten eine Komplement-abhängige Zytotoxizität (CDC), die aus der C1q-Bindung resultiert, eine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC), die durch einen oder mehrere der Fc $\gamma$ -Rezeptoren auf der Oberfläche von Granulozyten, Makrophagen und NK-Zellen vermittelt wird. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Bindung von Rituximab an das CD20-Antigen auf B-Lymphozyten einen durch Apoptose vermittelten Zelltod auslöst (Fachinformation MabThera (Rituximab) (<sup>47</sup>Roche, 2019)).

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].*

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
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). <sup>b</sup>	nein	13.07.2011 <sup>c</sup>  Erweiterung des Anwendungsgebietes: 21.10.2019 ( <sup>48</sup> EU, 2019)	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der Fachinformation von Belimumab entnommen werden (<sup>1</sup>GSK, 2019).</p> <p>c: Datum der Zulassungserteilung für erwachsene Patienten.</p>			

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Erweiterung des Anwendungsgebietes bezüglich des Alters der Zielpopulation.

Ursprüngliches Anwendungsgebiet:

*Benlysta ist indiziert als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten 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 der Fachinformation).*

Neues Anwendungsgebiet:

*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 der Fachinformation).*

In diesem Dossier wird daher die Fragestellung untersucht, ob für die Patientengruppe, die durch die Indikationserweiterung zusätzlich abgedeckt wird (Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 5$  Jahren bis  $< 18$  Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE) ein Zusatznutzen gegenüber der ZVT vorliegt.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Fachinformation von Benlysta 120 mg/400 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats (<sup>1</sup>GSK, 2019).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die allgemeinen Informationen zum Arzneimittel und die Beschreibung der Anwendungsgebiete wurden der Fachinformation von Belimumab (Stand November 2019) entnommen.

Die Angaben zum Wirkmechanismus von Belimumab wurden der Fachinformation sowie entsprechender Fachliteratur entnommen. Die Informationen zu den weiteren, für das

Anwendungsgebiet empfohlenen und zugelassenen Arzneimitteln wurden den Angaben in den internationalen Leitlinien, den entsprechenden Fachinformationen und der in der Referenzliste angegebenen Sekundärliteratur entnommen.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Benlysta 120 mg/400 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats 2019 30.10.2019. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013177>.
2. Cancro MP; D’cruz DP; Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus. *The Journal of clinical investigation*. 2009; 119(5): 1066-73.
3. Eeva J; Pelkonen J. Mechanisms of B cell receptor induced apoptosis. *Apoptosis*. 2004; 9(5): 525-31.
4. Stohl W; Metyas S; Tan SM; Cheema GS; Oamar B; Xu D, et al. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: longitudinal observations. *Arthritis & Rheumatism*. 2003; 48(12): 3475-86.
5. Carnarius H; Müller K. Belimumab - Erste gezielte, biologische anti-BLYS-Therapie für Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE: Thieme Verlag; 2017.
6. Levine MH; Haberman AM; Sant'Angelo DB; Hannum LG; Cancro MP; Janeway CA, et al. A B-cell receptor-specific selection step governs immature to mature B cell differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000; 97(6): 2743-8.
7. Stohl W; Hiepe F; Latinis KM; Thomas M; Scheinberg MA; Clarke A, et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2012; 64(7): 2328-37.

8. Benson MJ; Dillon SR; Castigli E; Geha RS; Xu S; Lam K-P, et al. Cutting edge: the dependence of plasma cells and independence of memory B cells on BAFF and APRIL. *The Journal of Immunology*. 2008; 180(6): 3655-9.
9. Chatham WW; Wallace DJ; Stohl W; Latinis KM; Manzi S; McCune WJ, et al. Effect of belimumab on vaccine antigen antibodies to influenza, pneumococcal, and tetanus vaccines in patients with systemic lupus erythematosus in the BLISS-76 trial. *The Journal of rheumatology*. 2012; jrheum. 111587.
10. Chatham W; Chadha A; Fettiplace J; Kleoudis C; Bass D; Roth D, et al. A randomized, open-label study to investigate the effect of belimumab on pneumococcal vaccination in patients with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017; 26(14): 1483-90.
11. Mosca M; Tani C; Aringer M; Bombardieri S; Boumpas D; Brey R, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010; 69(7): 1269-74.
12. Baker KP; Edwards BM; Main SH; Choi GH; Wager RE; Halpern WG, et al. Generation and characterization of LymphoStat-B, a human monoclonal antibody that antagonizes the bioactivities of B lymphocyte stimulator. *Arthritis & Rheumatism*. 2003; 48(11): 3253-65.
13. Kalunian K; Joan TM. New directions in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Current medical research and opinion*. 2009; 25(6): 1501-14.
14. Felten R; Dervovic E; Chasset F; Gottenberg J-E; Sibilia J; Scher F, et al. The 2018 pipeline of targeted therapies under clinical development for Systemic Lupus Erythematosus: a systematic review of trials. *Autoimmunity reviews*. 2018.
15. Thanou A; Merrill JT. New Trials in Lupus and where Are we Going. *Current rheumatology reports*. 2018; 20(6): 34.
16. Narain S; Furie R. Update on clinical trials in systemic lupus erythematosus. *Current opinion in rheumatology*. 2016; 28(5): 477-87.
17. Clowse ME; Wallace DJ; Furie RA; Petri MA; Pike MC; Leszczyński P, et al. Efficacy and safety of epratuzumab in moderately to severely active systemic lupus erythematosus: results from two phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arthritis & rheumatology*. 2017; 69(2): 362-75.

18. Touma Z; Gladman DD. Current and future therapies for SLE: obstacles and recommendations for the development of novel treatments. *Lupus science & medicine*. 2017; 4(1): e000239.

19. AZ, Astra Zeneca. Update on TULIP 1 Phase III trial for anifrolumab in systemic lupus erythematosus 2018 15.10.2019. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/update-on-tulip-1-phase-iii-trial-for-anifrolumab-in-systemic-lupus-erythematosus-31082018.html>.

20. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis 2017 26.06.2018. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3060/>.

21. Aringer M; Burkhardt H; Burmester G; Fischer-Betz R; Fleck M; Graninger W, et al. Current state of evidence on ‘off-label’ therapeutic options for systemic lupus erythematosus, including biological immunosuppressive agents, in Germany, Austria and Switzerland—a consensus report. *Lupus*. 2012; 21(4): 386-401.

22. Sanofi. Fachinformation Urbason® 4 mg/8 mg/16 mg/40 mg Tabletten 2018 15.10.2019. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007256>.

23. Merck. Fachinformation Decortin® Tabletten 2017 13.11.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000524>.

24. Merck. Fachinformation Decortin® H Tabletten 2017 13.11.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000525>.

25. Bayer, Bayer Vital GmbH. Fachinformation Resochin® Tabletten 250 mg Resochin® junior Tabletten 81 mg 2019 09.10.2019. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007659>.

26. Sanofi. Fachinformation Quensyl® 2019 15.10.2019. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004933>.

27. Aspen. Fachinformation Imurek 2018 13.11.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/001038>.



---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

28. Baxter. Fachinformation Endoxan 2015 13.11.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000728>.
29. Roche. Fachinformation CellCept® 500 mg Filmtabletten 2018 13.11.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000094>.
30. Novartis, Novartis Pharma. Fachinformation Myfortic® 180 mg/ - 360 mg Tabletten 2018 13.11.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008338>.
31. Bayer. Fachinformation Aktren®/Aktren® Forte /Aktren® Spezial 2018 13.11.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003049>.
32. 1 A Pharma, 1 A Pharma GmbH. Fachinformation Diclo 25 - 1 A Pharma®, magensaftresistente Tbl. 2019 09.10.2019. Available from: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Diclo-25-1-A-Pharma-magensaftresistente-Tbl\\_123064/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Diclo-25-1-A-Pharma-magensaftresistente-Tbl_123064/fachinformation).
33. 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.
34. Ginzler EM; Wallace DJ; Merrill JT; Furie RA; Stohl W; Chatham WW, et al. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2014; 41(2): 300-9.
35. Gladman DD; Urowitz MB; Rahman P; Ibañez D; Tam L-S. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2003; 30(9): 1955-9.
36. 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.
37. Lehmann T; Day RO; Brooks PM. Toxicity of antirheumatic drugs. *Medical journal of Australia*. 1997; 166: ---.
38. medac. Fachinformation Methotrexat medac 25 mg/ml Injektionslösung 2019 15.10.2019. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021001>.

39. Manson SC; Brown RE; Cerulli A; Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respiratory medicine*. 2009; 103(7): 975-94.
40. Ugarte A; Danza A; Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. *Current opinion in rheumatology*. 2018; 30(5): 482-9.
41. Kužnik A; Benčina M; Švajger U; Jeras M; Rozman B; Jerala R. Mechanism of endosomal TLR inhibition by antimalarial drugs and imidazoquinolines. *The Journal of Immunology*. 2011: 1000702.
42. Shippey E; Wagler VD; Collamer AN. Hydroxychloroquine: An old drug with new relevance. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2018; 85(6): 459-67.
43. Willis R; Seif A; McGwin Jr G; Martinez-Martinez L; Gonzalez E; Dang N, et al. Effect of hydroxychloroquine treatment on pro-inflammatory cytokines and disease activity in SLE patients: data from LUMINA (LXXV), a multiethnic US cohort. *Lupus*. 2012; 21(8): 830-5.
44. Bertsias G; Ioannidis J; Boletis J; Bombardieri S; Cervera R; Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008; 67(2): 195-205.
45. Heumann. Fachinformation Leflunomid Heumann 10 mg/20 mg Filmtabletten 2017 16.11.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021812>.
46. Heumann. Fachinformation Tacrolimus Heumann 0,5 mg/- 1 mg/- 5 mg Hartkapseln 2019 16.10.2019. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014601>.
47. Roche. Fachinformation MabThera ® i.v. 2019 16.10.2019. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002730>.
48. EU, European Union. Adoption of COMMISSION IMPLEMENTING DECISION amending the marketing authorisation granted by Decision C(2011)5195(final) for “Benlysta - belimumab”, a medicinal product for human use. 2019 22.10.2019.