



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung

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

hier: Wirkstoff Belimumab

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

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Banik

Herr Dr. Hammerschmidt

Herr Dr. Kropf

Frau Dr. Carnarius

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

Herr Prof. Dr. Schneider

Herr Prof. Dr. Specker

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

Herr Prof. Dr. Kekow

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

Herr Prof. Dr. Schwarting

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

Herr Dr. Iking-Konert

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

Frau Dabisch

Herr Dr. Dintsios

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

Herr Prof. Dr. Hiepe

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

Herr Dr. Erdmann

Herr Dr. Bahr

Beginn der Anhörung: 10.04 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

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

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

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

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

Herr Dr. Kropf (GlaxoSmithKline):

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

Worte zur Erkrankung Lupus und zum Kontext der strittigen Phase-III-Studien sagen.

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

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

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

Zu Belimumab. Was ist neu an Belimumab? Es ist ein spezifischer Therapieansatz. Es ist das größte Phase-II- und Phase-III-Programm, das jemals vorgelegt worden ist. Es umfasst über 2.000 Patienten, knapp 1.700 Patienten davon in zwei Phase-III-Studien. Es durchbricht insofern das Muster der bisherigen Lupus-Therapie, als dass zusätzliche Effektivität nicht mit zusätzlicher Toxizität erkaufte wird.

Die Zulassungsbehörde EMA hat Belimumab für eine Subgruppe der Phase-III-Population – diese umfasst ungefähr die Hälfte der eingeschlossenen Patienten – zugelassen, nämlich die mit hoher Krankheitsaktivität. Dies wurde zum Beispiel an positivem Test auf Antidoppelstrang-DNA oder am Komplementverbrauch festgemacht. In dieser Subgruppe der Phase III war der Behandlungseffekt, der ja schon in der Gesamtgruppe signifikant war, in etwa noch einmal doppelt so groß.

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

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

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

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

Wir denken, optimierter Standardtherapie kommt ein Kompromiss zwischen völlig uneingeschränkter Anpassung der Begleitmedikation einerseits und der Ermöglichung eines Wirksamkeitsnachweises andererseits am nächsten. Man braucht also Rahmenbedingungen, die einen vereinheitlichenden Handlungsspielraum für alle an den Studien beteiligten Ärzte – diese kommen aus sehr unterschiedlichen Regionen und haben verschiedene Therapiegewohnheiten – definieren.

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

Folgender Kontext ist für die strittigen Phase-III-Studien wichtig. Patienten waren im Schnitt in der einen Studie 5 und in der anderen Studie 7,5 Jahre vorbehandelt und waren nur dann für die Studien geeignet, wenn sie trotz Standardtherapie weiterhin mindestens mittelgradige Krankheitsaktivität aufwies-

sen. 86 Prozent dieser Patienten waren dauerhaft auf Steroiden, insgesamt 58 Prozent der Patienten waren über der Cushing-Schwelle, das heißt mit einer hohen Dosis von Steroiden versorgt. Mehr als die Hälfte der Patienten wurde während eines akuten Schubs eingeschlossen. Deswegen waren die Regeln in der Phase III so gestaltet, dass diese Patienten mit einem Schub natürlich ordentlich behandelt werden konnten. Belimumab ist ein Therapeutikum, das nicht für die Schubtherapie entwickelt ist, sondern für die langfristige Stabilisierung bei dieser Erkrankung, also zur langfristigen Verhinderung von Schüben. Deswegen war die Studie in der ersten Hälfte, also in den ersten 24 Wochen, so designiert, dass Behandlung mit Steroiden neu begonnen und die Dosis erhöht werden konnte, um einer Schubsituation adäquat zu begegnen. Für die zweite Hälfte der Studie, wenn also der Behandlungseffekt dieses Erhaltungstherapeutikums erwartet werden konnte, galten strengere Regeln, was aber nicht bedeutet, dass die Patienten nicht behandelt wurden. Sie konnten natürlich behandelt werden. Wenn sie die Regeln, die in der zweiten Studienhälfte bestanden, verletzen, galten sie als Therapieversager. In der zweiten Hälfte der Studie war die Steroiddosis, also die Verletzung der Rahmenbedingungen, für 9 Prozent der Placebo-Patienten und 6 Prozent der Belimumab-Patienten Ausschlussgrund.

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

Diese Beobachtung wird durch die mit der Stellungnahme vom 23. Mai vorgelegte Analyse der einzigen vom IQWiG akzeptierten Studie, der Phase-II-Studie, gestützt, die analog der Phase-III-Betrachtung analysiert wurde. 37 Patienten blieben in diesen beiden Armen übrig. Wenn man sich dort anschaut, welche Response in den Kontrollgruppen zu erzielen war, dann sieht man große Konsistenz zwischen dem Ergebnis der Phase-II-Studie und den Ergebnissen der Phase-III-Studien. Das ist, wie gesagt, in der Stellungnahme vom 23. Mai dargelegt.

Das widerspricht der These des IQWiG, dass in der Phase II optimierte Standardtherapie vorgelegen habe, in der Phase III aber nicht; wir werden heute im Laufe der Sitzung noch darauf zu sprechen kommen. Studienteilnehmer, also Ärzte, die an diesen Studien teilgenommen haben, sind hier im Raum und werden sicherlich noch ausführen, wie sich die Regeln in dieser Studie aus ihrer Sicht darstellen, auch im Vergleich zu dem, was sie in der täglichen Praxis machen.

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

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

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

Frau Dr. Wieseler:

Zunächst zu dem Punkt, ob wir die Daten bewertet haben. Sie sagen, wir hätten die Daten nicht bewertet. Dem möchte ich widersprechen. Wir haben alle Studien sehr detailliert analysiert, um eben zu prüfen, ob sie geeignet sind, einen Zusatznutzen des Präparats im Vergleich zur zweckmäßigen Ver-

gleichstherapie, wie sie vom G-BA festgelegt wurde, zu zeigen. Also, wir haben die Daten bzw. die Studien durchaus geprüft. Sie haben ja bereits dargestellt, wo wir die Schwierigkeit sehen. Sie haben in den Phase-III-Studien im Grunde genommen das richtige Design gewählt, um für Ihr Präparat eine Wirksamkeit zu zeigen. Sie selbst beschreiben ja im Dossier, warum Sie diese Einschränkungen der Begleittherapie vorgenommen haben. Aber aus unserer Sicht kommt es eben durch diese Einschränkungen dazu, dass Sie nicht mehr einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorlegen; denn vor allem in der zweiten Phase, wo Sie in der Belimumab-Gruppe den Effekt erwarten, schränken Sie die Therapie der Patienten in der Placebo-Gruppe ein.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Banik.

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

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

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Schneider für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie.

Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh):

Wir sind ja bei dem Thema „optimierte Standardtherapie“ angekommen. Ich als Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, der seit 30 Jahren Lupus-Patienten betreut, muss gestehen: Ich habe diese Begrifflichkeit zum ersten Mal in diesem Ver-

fahren gehört. Ich habe dann überlegt: Was mache ich eigentlich falsch in meinem Leben? Ich habe das geprüft, was laut Ihrer Stellungnahme optimierte Standardtherapie oder zweckmäßige Vergleichstherapie sein soll.

Letztendlich ist es so: Die EULAR, also die europäische Rheuma-Gesellschaft, hat Richtlinien bzw. Empfehlungen herausgegeben, wie diese Erkrankung zu behandeln ist. Diese Richtlinien sind auch publiziert, daraus haben wir auch zitiert. Dort ist alles enthalten, was das IQWiG als optimierte Standardtherapie bewertet hat, mit Ausnahme natürlich der Situation, dass Sie aufgrund der Vorgaben, die Medikamente, die off-label sind, sozusagen nicht zugelassen in Deutschland für die Medikation, herausgenommen haben. Das ist natürlich schon einmal ein dramatischer Punkt, weil all die Schwerkranken in Deutschland mit der Off-label-Therapie behandelt werden. Das heißt, Sie machen da schon eine Einschränkung, sodass das eigentlich eine optimierte Standardtherapie schon gar nicht mehr sein kann.

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

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

tereinander auch so abgestimmt; da gab es auch keinen Widerspruch – das, was in der Studie passiert ist, schon als zweckmäßige Vergleichstherapie an, weil das Real Life ist, wie es für Patienten – Lebensqualität, Outcome – letztendlich im normalen täglichen Leben in Deutschland passiert.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

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

Herr Dr. Hammerschmidt (GlaxoSmithKline):

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler:

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh):

Okay, das ist korrekt. Am Anfang gibt man Steroide, dann reduziert man. Der Plan entspricht dem, was wir normalerweise als Reduktion vorgeben. Auch dazu, wie man das reduziert, gibt es im Rahmen des

American College of Rheumatology entwickelte Kriterien. Das haben wir auch vorher unabhängig von den Studien gemacht. Wir haben gefragt: Wie soll man Steroide reduzieren? Das ist in dem System so angesehen und auch so in die Studien übertragen worden.

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

Frau Dr. Wieseler:

Das beantwortet meine Frage noch nicht.

Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh):

Dann habe ich Sie nicht richtig verstanden. Entschuldigung.

Frau Dr. Wieseler:

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

Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh):

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

Frau Dr. Wieseler:

Das widerspricht jetzt der Aussage, die – –

Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh):

Es hat eine Krankheitsaktivität von mindestens sechs SLEDAI vorliegen müssen, das heißt, die Patienten hatten eine Krankheitsaktivität. Dann unterscheiden wir zwei verschiedene Populationen von Patienten, nämlich die, die einen schubartigen

Krankheitsverlauf haben, von denen, die eher eine kontinuierlich hohe Krankheitsaktivität haben. Das ist korrekt. Das ist eher eine Frage von Definitionen. Es geht ja hier um Kontrolle von Krankheitsaktivität, die sich entweder durch immer wieder intermittierende Schübe ausdrückt oder kontinuierlich hoch ist. Beides muss kontrolliert werden, um die Prognose der Patienten zu verbessern.

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

Frau Dr. Wieseler:

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

Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh):

Doch.

Frau Dr. Wieseler:

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

Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh):

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

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

Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh):

Sorry, ich rede nicht über Studiendesign, sondern über optimierte Standardtherapien. Mir geht es hier nicht um das Studiendesign der Studie, sondern es geht mir darum, was für meinen Patienten optimal ist. Wenn ich sozusagen kontinuierlich hohe Dosen an Kortison brauche, dann ist das sicherlich nicht optimal für meinen Patienten. Von daher ist der mehrfache Einsatz von hochdosierten Steroiden innerhalb von einem Jahr oder innerhalb von 24 Wochen, welchen Zeitraum wir auch immer uns

ansehen wollen, sozusagen ungünstig für meinen Patienten und hat die Konsequenz, dass ich eine andere Therapie benötige. Das wäre dann eine neue optimierte Standardtherapie.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kropf.

Herr Dr. Kropf (GlaxoSmithKline):

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

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Banik.

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

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

Zum einen, damit es vielleicht für alle noch einmal klar ist: Wir haben es hier mit einer doppelblinden Studie zu tun. Die Beeinflussung eines einzel-

nen Armes ist einfach schlichtweg überhaupt nicht möglich und muss jetzt nicht zum wiederholten Male immer wieder angesprochen werden.

Das Zweite ist: Im Zusammenhang mit der Optimierung der Begleitmedikation im Studienverlauf muss man vielleicht auch noch einmal darauf hinweisen, dass es gar nicht um Zeitpunkte, sondern um Intervalle geht. Dieses Intervall von 24 Wochen impliziert nicht automatisch, dass etwas bei Woche 24 sein muss, sondern es soll in diesem Intervall erreicht werden.

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

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Carl.

Herr Dr. Carl:

Ich habe zwei Fragen an Herrn Kropf.

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

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

Herr Dr. Kropf (GlaxoSmithKline):

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

erreicht. Genau deswegen sind sie ja eskaliert worden in ihrer Therapie.

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

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

Herr Prof. Dr. Hiepe (Charité Berlin):

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

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

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

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

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

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

Herr Dr. Carl:

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

Herr Prof. Dr. Hiepe (Charité Berlin):

Das ist das Problem. Wir nutzen dazu entsprechende Scores, und zwar verschiedene: Es gibt den sogenannten SLEDAI, und es gibt den BILAG; das ist

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Banik, Sie hatten sich noch gemeldet.

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

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

Herr Prof. Dr. Specker (DGRh):

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

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

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

Ich weiß nicht, ob sich alle eine Vorstellung davon machen können, was es heißt, Lupus-Patienten

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

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

Frau Bickel:

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

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

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

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

Frau Bickel:

Könnten Sie die Zahlen bitte noch einmal wiederholen?

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

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

Herr Dr. Kropf (GlaxoSmithKline):

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

Frau Bickel:

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Was geben Sie im Durchschnitt?

Herr Prof. Dr. Schwarting (Sana Rheumazentrum):

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

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

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

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

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

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

Standardtherapie, über vier Monate Glukokortikoide, Kortison sogar über sechs Monate, die Chance, dass der Patient ruhig bleibt und nicht wieder aktiv wird. Insofern hat sich meiner Meinung nach das ausgebildet, was wir auch im Alltag durchführen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Professor Schwarting. Jetzt Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer:

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

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

Die zweite Frage: Inwieweit maskiert Kortison das Nebenwirkungsprofil?

Herr Dr. Kropf (GlaxoSmithKline):

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

Frau Dr. Nahnauer:

Inwieweit maskiert?

Herr Dr. Kropf (GlaxoSmithKline):

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

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

Herr Prof. Dr. Schwarting (Sana Rheumazentrum):

Vielleicht darf auch ich dazu noch kurz Stellung nehmen. Ich glaube, Sie alle haben ja gemerkt, wie

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

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Herr Professor Schneider.

Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh):

Zum Verschleiern der möglichen Nebenwirkungen: Auf jeden Fall will ich Ihnen sagen, dass sie wahrscheinlich noch verstärkt werden, weil Sie sozusagen zweifach immunsupprimieren. Das heißt, Sie machen eine Steroidimmunsuppression und noch eine Immunsuppression. Das Hauptrisiko ist dann eine Infektion. Das heißt, den Teil würden Sie eher verschleiern. Aber es ist so – das wissen wir auch aus anderen Studie –, dass Patienten, die schon einmal unter Immunsuppression waren, schon gezeigt haben, was sie rein theoretisch als Risiko im Körper haben. Insofern waren sie unter Immunsuppression und hätten schon vorher allgemeine Signale gezeigt. Wir wissen aber, dass wir, wenn man das zum Beispiel mit rheumatoider Arthritis vergleicht, nie zwei Immunsuppressiva gleichzeitig geben könnten, wenn wir das noch mit einem Biologikum kombinieren würden. Dann wäre das Risiko für Infektionen sicherlich extrem hoch, und das hat man hier nicht gesehen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Weitere Wortmeldungen? Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer:

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

Herr Dr. Kropf (GlaxoSmithKline):

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

Frau Bickel:

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

Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh):

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

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Keine Ergänzung? – Danke. – Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer:

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

Herr Dr. Kropf (GlaxoSmithKline):

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

Herr Prof. Dr. Hiepe (Charité Berlin):

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. Wenn es jetzt keine weiteren Fragen zu dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ gibt, dann geht es jetzt um **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**. Gesetzt den Fall, Ihre Studie wäre vom IQWiG nicht in dieser Form bewertet worden, sondern sie wäre positiv bewertet worden, welchen Zusatznutzen messen Sie dann Ihrem Präparat bei? – Frau Carnarius.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline):

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

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

ersten Behandlungsjahr dieser Patienten, in dem es ja erst langsam zu der Stabilisierung kam.

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

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

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

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

Wir sehen, dass die Krankheitsaktivität weiter reduziert bleibt und auch die Schubfrequenz weiter zu sinken scheint. Das heißt, dass dieses Konzept der Stabilisierung offenbar funktioniert. Das entsprechende Kollektiv hat am Ende des ersten Jahres 38 Prozent BILAG A- oder B-Schübe, also behandlungsbedürftige Schübe, und am Ende des sechsten

Jahres waren das noch 11 Prozent. Das mag man ins Verhältnis setzen zu den gehörten Zahlen. Ich denke, 11 Prozent sind noch relativ weit im positiven Sinne von der klinischen Wirklichkeit entfernt.

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Müller.

Herr Müller:

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

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

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

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

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

Frau Teupen:

Ich habe eine Frage zu den unterschiedlichen ethnischen Gruppen und der Darstellung. Können Sie

dies kurz erläutern? Da gibt es ja sehr unterschiedliche Ergebnisse.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline):

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Herr Grüne.

Herr Grüne:

Danke. – Ich habe eine Frage zu einer ganz bestimmten Studie, die hier in der Nutzenbewertung mit der Abkürzung LBSL02 versehen ist. Hierzu führt das IQWiG aus, dass diese Studie für die Bewertung relevant gewesen wäre, aber vom pharmazeutischen Unternehmer nicht in die Bewertung aufgenommen worden sei. Könnten Sie kurz die maßgeblichen Erwägungen darlegen, weshalb Sie das nicht gemacht haben?

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Vielen Dank. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler:

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

Ein ganz wesentlicher Punkt, den wir auch in dem Bericht diskutieren, ist, dass, wie wir denken, in dieser Studie diese individuelle Behandlung möglich ist, in den Phase-III-Studien diese individuelle Be-

handlung durch die Einschränkungen der Therapie insbesondere in der zweiten Studienphase nicht möglich ist.

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

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):
Herr Banik.

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

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

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

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

Herr Dr. Kropf (GlaxoSmithKline):

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Herr Nell.

Herr Dr. Nell:

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

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

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kropf.

Herr Dr. Kropf (GlaxoSmithKline):

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Banik.

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Nell.

Herr Dr. Nell:

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Mehr oder weniger.

Herr Dr. Nell:

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Banik.

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

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

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

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

Herr Dr. Nell:

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Mehr oder weniger. – Herr Banik.

Herr Dr. Banik (GlaxoSmithKline):

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

Herr Dr. Nell:

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Hiepe.

Herr Prof. Hiepe (Charité Berlin):

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

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

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

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

Herr Prof. Schneider (DGRh):

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

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

Herr Prof. Dr. Kekow (BDRh):

Der Berufsverband, für den ich spreche, vertritt hauptsächlich die niedergelassenen praktizierenden Rheumatologen. – Ich möchte mit Ihnen einen Blick in die Zukunft werfen. Wen würde ich mit Benlysta® behandeln wollen? Ich denke, das ist offensichtlich: Mit Benlysta® würde ich die Patienten behandeln wollen, bei denen ich mit Kortison nicht viel ausrichten kann, weil sie zum Beispiel einen Diabetes mellitus oder eine schwere Osteoporose haben, weil sie eben schon eine lange Krankheitsgeschichte ha-

ben. Es sind Patienten, die mit Azathioprin austherapiert sind, die unter Azathioprin schwere Nebenwirkungen erlitten haben. Ich hatte leider schon mehrere Patienten mit toxischen Markschäden durch Azathioprin. Das sind wirkliche Indikationen für neue Substanzen, die keine Organtoxizität haben. Auch mit den Antimalariamitteln haben wir Probleme. Sie wissen um die Nebenwirkungen am Auge. Insofern haben wir ein nicht geringes Potenzial an Patienten, die eigentlich austherapiert sind.

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

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

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

Frau Dr. Nahnauer:

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

Herr Prof. Dr. Kekow (BDRh):

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

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

Herr Dr. Kropf (GlaxoSmithKline):

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

Frau Dr. Grell:

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

Herr Dr. Kropf (GlaxoSmithKline):

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

Herr Prof. Dr. Schneider (DGRh):

Ich möchte es gerne ein bisschen anders beantworten. Eine Lupus Nephritis ist keine Indikation zu dieser Therapie. Werden Patienten, die eine Lupus Ne-

phritis haben, behandelt, ist das nicht der Grund der Behandlung, es führt aber auch nicht zur Beendigung der Behandlung. Man kann auch diese Patienten weiter mit Belimumab behandeln. Das ist auch in den Studien passiert. Lupus Nephritis ist also keine Kontraindikation. Es darf nur nicht die Indikation für diese Therapie sein.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

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

Herr Dr. Hammerschmidt (GlaxoSmithKline):

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

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

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

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

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

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

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

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

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

nahme kommt aber nach der Bewertung. Die Anhörung kommt auch nach der Bewertung durch das IQWiG, und das Gesamtbild ist dann für unsere Entscheidung ausschlaggebend.

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

(Schluss der Anhörung: 11.34 Uhr)