

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

*Belimumab (Benlysta)*

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

**Modul 3 A**

*Systemischer Lupus Erythematoses (SLE)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>11</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	21
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	22
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	24
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	24
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	63
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	65
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	72
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	73
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	74
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	75
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	87
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	87
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	95
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	101
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	108
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	116
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	119
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	120
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	121
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	124
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	124
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	127
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	127
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	128
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	130
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	131
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	131
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	132
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	134

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Unterschiede in der Krankheitsaktivität zwischen cSLE- und aSLE-Kohorten, gemessen anhand des SLEDAI* ( <sup>57</sup> Brunner, et al., 2008).....	33
Tabelle 3-2: SMR für cSLE und aSLE stratifiziert nach Alter und Geschlecht (nach <sup>73</sup> Joo, et al., 2016).....	36
Tabelle 3-3: Todesursachen bei Patienten mit cSLE und aSLE ( <sup>72</sup> Fatemi, et al., 2017) .....	37
Tabelle 3-4: Empfohlene Laboruntersuchungen für die Diagnose des cSLE ( <sup>18</sup> Harry, et al., 2018).....	44
Tabelle 3-5: Empfehlungen zu Diagnose und Monitoring des cSLE ( <sup>108</sup> Groot, et al., 2017) (Übersetzung GSK) .....	45
Tabelle 3-6: Nebenwirkungen der häufig beim cSLE eingesetzten Therapeutika (adaptiert nach <sup>2</sup> Hedrich, et al., 2018; <sup>18</sup> Harry, et al., 2018; <sup>22</sup> Thorbinson, et al., 2016) .....	51
Tabelle 3-7: Empfehlungen zum Management von Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (nach <sup>118</sup> Fanouriakis, et al., 2019).....	55
Tabelle 3-8: Therapie-Empfehlungen der europäischen SHARE-Initiative für den cSLE ( <sup>108</sup> Groot, et al., 2017). .....	58
Tabelle 3-9: Basistherapie und Glukokortikoide in der Kinder-Kerndokumentation 2016/2017 (nach <sup>128</sup> GSK, 2018): .....	60
Tabelle 3-10: HRQoL und psychologische Summenscores bei cSLE-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung ( <sup>130</sup> Jones, et al., 2016) .....	61
Tabelle 3-11: Zusammenfassende Darstellung zur Prävalenz vom SLE bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland.....	67
Tabelle 3-12: Zusammenfassende Darstellung zur Prävalenz vom SLE bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland.....	68
Tabelle 3-13: Darstellung zur Prävalenz vom SLE mit hoher Krankheitsaktivität bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland.....	71
Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	72
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	73
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	88
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	93
Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	95
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	101

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	109
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	113
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) .....	114
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	117
Tabelle 3-24: Zusammenfassung – Maßnahmen zur Risikominimierung ( <sup>2</sup> EU, 2019).....	129
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	133

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Studie BEL114055 – Rahmenbedingungen zur Begleitmedikation (eigene Darstellung auf Basis ( <sup>3</sup> GSK, 2016) .....	15
Abbildung 3-2: Therapieübersicht Lupusnephritis ( <sup>14</sup> Melderis, et al., 2018). HCQ Hydroxychloroquin, RAS Renin-Angiotensin-System, CNV chronisches Nierenversagen, IS Immunsuppression, GC Glukokortikoide, MMF Mycophenolat-Mofetil, i.v. CYC intravenöses Cyclophosphamid, AZA Azathioprin, RTX Rituximab, CNI Calcineurininhibitoren.....	19
Abbildung 3-3: Übersicht der im Dossier dargestellten Populationen.....	21
Abbildung 3-4: Ätiopathogenese des systemischen Lupus erythematoses und Angriffspunkte der Behandlung ( <sup>23</sup> Alexander, et al., 2015) .....	26
Abbildung 3-5: Modell der SLE-Pathogenese und Krankheitsprogression ( <sup>2</sup> Hedrich, et al., 2018).....	27
Abbildung 3-6: Schematische Zuordnung einiger genetischer Assoziationen zu den beeinflussten Zelltypen ( <sup>31</sup> Tenbrock, 2014).....	29
Abbildung 3-7: Zelluläre Beteiligung an der Entwicklung des SLE ( <sup>30</sup> Tsokos, et al., 2016).....	31
Abbildung 3-8: Akkumulation von Organschäden über die Zeit ( <sup>70</sup> Holland, et al., 2018).....	34
Abbildung 3-9: Kaplan-Meier-Kurven zu schadensfreiem Überleben kanadischer cSLE-Patienten mit Beteiligung des ZNS und/oder renalen Organsystems mit denen ohne diese Organbeteiligungen ( <sup>71</sup> Hiraki, et al., 2008).....	35
Abbildung 3-10: Übersicht zur Häufigkeit klinischer Zeichen und Symptome des cSLE bei der initialen Vorstellung (nach <sup>18</sup> Harry, et al., 2018, erstellt anhand von Information aus den Referenzen: <sup>3</sup> Silva, et al., 2012; <sup>68</sup> Kamphuis, et al., 2010; <sup>69</sup> Malattia, et al., 2013; <sup>80</sup> Klein-Gitelman, et al., 2016).....	38
Abbildung 3-11: Übersicht zu Zeichen und Symptomen, die auf eine mögliche Notfallsituation beim SLE hinweisen können (nach <sup>18</sup> Harry, et al., 2018).....	40
Abbildung 3-12: Verlaufsmuster der SLE-Krankheitsaktivität (nach <sup>99</sup> Barr, et al., 1999).....	41

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACR	American College of Rheumatology
ANA	Antinukleäre Antikörper
Anti-dsDNA	Antikörper gegen doppelsträngige Desoxyribonukleinäure
Anti-RNP	Antikörper gegen Ribonukleoproteine
Anti-Sm	Smith-Antikörper, Smith-Antigen-Antikörper
aPL	Anti-Phospholipid-Antikörper
APS	Antiphospholipid-Syndrom
aSLE	adult SLE, SLE im Erwachsenenalter
ASWS	Adolescent Sleep Wake Scale
AZA	Azathioprin
BAFF	B-Zellen-aktivierender Faktor, der zur Familie der Tumornekrosefaktoren (TNF) zählt
BAFF-R	BAFF-Rezeptor
BANK1	B-cell scaffold protein with ankyrin repeats 1
BLISS	Belimumab International SLE Study
BLK	B lymphocyte kinase (=Tyrosine-protein kinase BLK)
BLyS	B-Lymphozyten-Stimulator-Protein
C1q	Kollektin des Komplementfaktors C1
C1r	Serinprotease des Komplementfaktors 1 (C1)
C1s	Serinprotease des Komplementfaktors 1 (C1)
C2 / C3 / C4	Komplementfaktor 2 / 3 / 4
CAMP	cathelicidin antimicrobial peptide
CARRA	Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance
CDI-I	Children's Depression Inventory I
CNI	Calcineurininhibitoren
CNV	chronisches Nierenversagen
CO	Kohlenmonoxid
CRP	C-reaktives Protein
cSLE	childhood-onset SLE / SLE mit Beginn in der Kindheit
CYC	Cyclophosphamid
CYP	Cytochrom P450

DC	Dendritic cell
DDD	Defined Daily Dose
dL	Deziliter
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
DRFZ	Deutsches Rheuma-Forschungszentrum
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	estimated GFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
eoSLE	early-onset SLE, SLE mit frühem Beginn
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EULAR	EUropean League Against Rheumatism
EULAR/ERA-EDTA	EULAR-Renal Association-European Dialysis and Transplant Association
Fc	fragment crystallisable
Fc $\gamma$	Oberflächenproteine der Gruppe der <u>Fc-Rezeptoren</u> , die Immunglobulin G binden
FcR	Fc-Rezeptor (bindet die Fc-Domäne von IgA-Antikörpern)
FDA	Food and Drug Administration
FDI	Functional Disability Index
FI	Fachinformation
FS	Fatigue scale
g	Gramm
G6PD	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Glucocorticoids / Glukokortikoide
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline
Hb	Hämoglobin
HCQ	Hydroxychloroquin
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Humane Immundefizienz-Virus)

HLA-DRB1	Gene coding HLA class II histocompatibility antigen, DRB1 beta chain
HMGB1	High-Mobility Group Box 1 Protein
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10. Revision
IFN	Interferon
IFN- $\alpha$	Interferon Typ $\alpha$
IFN- $\gamma$	Interferon Typ $\gamma$
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL 2 / IL 12 / 17	Interleukin 2 / 12 / 17
IQR	inter quartile range = Interquartilsabstand
IRF3 / IRF5 / IRF8	Interferon regulatory factor 3 / 5 / 8
IS	Immunsuppression
ITGAM	Integrin alpha M
ITT	Intention to treat
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
jSLE	Juveniler SLE (systemischer Lupus erythematodes)
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KIGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
La (-Antikörper)	Autoantikörper aus der Gruppe der antinukleären Antikörper; gehören zur Gruppe der Antikörper gegen die „extrahierbaren nukleären Antigene“ (ENA)
LLDAS	Lupus Low Disease Activity State
LN	Lupus-Nephritis / Lupusnephritis
LUMINA	LUpus in MIInorities: NATure versus nurture



LYN	Lck/Yes novel tyrosine kinase
LYP	lymphoid tyrosine phosphate protein
mg	Milligramm
mg/d	Milligramm pro Tag
MHC	major histocompatibility complex (Haupthistokompatibilitätskomplex oder Hauptgewebeverträglichkeitskomplex)
mL	Milliliter
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MTX	Methotrexat
n	Number / Anzahl
N	Total Number / Gesamtanzahl
NCT (number)	National Clinical Trial (number) auf <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>
NETose	Prozess der Aktivierung und Freisetzung von NETs
NETs	neutrophile extrazelluläre Fallen (Neutrophil Extracellular Traps)
NFC2	Gen, das das p67-PHOX-Protein kodiert
NFκB	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NPSLE	Neuropsychiatrischer SLE
NRS	Numerische Rating Skala
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
OX40	= CD134, TNFRSF4; Mitglied der TNF-Rezeptor-Superfamilie
p	p-Wert
pBILAG-2004	paediatric British Isles Lupus Assessment Group index 2004
PCQ	Pain Coping Questionnaire
PCS	Pain Catastrophizing Scale
PCS	Physical Component Summary
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PedsQL-FS	Pediatric Quality of Life Inventory - fatigue scale
PedsQL-GC	Pediatric Quality of Life Inventory - generic core
PedsQL-RM	Pediatric Quality of Life Inventory - rheumatology module

PLUTO	Pediatric Lupus Trial of Belimumab Plus Background Standard Therapy
PML	Progressive Multifokale Leukenzephalopathie
PRDM1	PR domain zinc finger protein 1
PRINTO	Paediatric Rheumatology INternational Trials Organization
PTPN22	Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22
PZN	Pharmazentralnummer
QoL	Quality of Life
RAS	Renin-Angiotensin-System
RasGRP3	Rat sarcoma (G-Protein Ras) guanyl-releasing protein 3
RCT	Randomized Controlled Trial
RING	Rituximab for Lupus Nephritis With Remission as a Goal
RITUXILUP	Rituximab and Mycophenolate Mofetil Without Oral Steroids for Lupus Nephritis
RMP	Risk Management Plan
RNA	Ribonukleinsäure
RNP	Ribonukleoproteine
Ro (-Antikörper)	Autoantikörper aus der Gruppe der antinukleären Antikörper; AK gegen Robert-Antigene; gehören zur Gruppe der Antikörper gegen die „extrahierbaren nukleären Antigene“ (ENA)
RTX	Rituximab
s.c.	Subkutan
SCARED	Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders
SD	Standard Deviation
SDI	Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ACR Damage Index
SELENA-SLEDAI	Safety of Estrogens in Lupus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SF-36	Short Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SHARE	Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

SLEDAI-2k	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – revised versions
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinic
SLICC/ACR	Systemic Lupus International Collaborating Clinic/American College of Rheumatology
SLICC-DI	Systemic Lupus International Collaborating Clinic – Damage Index
SMILEY	Simple Measure of Impact of Lupus in Youngsters
SmPC	Summary of Product Characteristics
SMR	Standardized Mortality Ratio – standardisierte Mortalitäts-Ratio
SS-A/Ro-Antikörper	Autoantikörper aus der Gruppe der antinukleären Antikörper; AK gegen Robert-Antigene; gehören zur Gruppe der Antikörper gegen die „extrahierbaren nukleären Antigene“ (ENA)
SS-B/La-Antikörper	Autoantikörper aus der Gruppe der antinukleären Antikörper; gehören zur Gruppe der Antikörper gegen die „extrahierbaren nukleären Antigene“ (ENA)
STAT4	Signal transducer and activator of transcription 4
TACI	Transmembrane Activator and Calcium-signal modulating cyclophilin ligand Interactor
Th17	spezieller Typ von T-Helferzellen, benannt nach dem von ihnen produzierten Interleukin IL-17
TLR / TLR 7 / TLR 9	Toll-like Rezeptor / Typ 7 / Typ 9
TNF	Tumornekrosefaktor
TNFAIP3	TNF Alpha Induced Protein 3
TNFSF4	Tumor necrosis factor ligand superfamily member 4
Treg / Tregs	Regulatorische T-Zelle (Einzahl / Mehrzahl)
Typ-I-IFN	Interferon Typ I
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
UV-Licht	Ultraviolettes Licht
VAS	Visuelle Analogskala
vs	versus
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) definiert (<sup>1</sup>G-BA, 2018):

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

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

Der Festlegung der ZVT durch den G-BA wird gefolgt.

Zudem wird im vorliegenden Dossier ein weiterer Vergleich von Belimumab in Kombination mit Standardtherapie gegenüber einer patientenindividuellen Therapie mit den oben aufgelisteten Wirkstoffen und zusätzlich den im Behandlungsalltag regelhaft off-label eingesetzten Wirkstoffen Methotrexat (MTX), Tacrolimus und Leflunomid dargestellt.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Am 26.09.2018 hat ein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden (Vorgangsnummer 2018-B-156). In dem Gespräch wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet durch den G-BA bestimmt, die in Abschnitt 3.1.1 aufgeführt ist (<sup>1</sup>G-BA, 2018).

Die vom G-BA definierte Auswahl der Substanzen für eine patientenindividuelle Therapie entspricht den für die Behandlung des systemischen Lupus erythematodes (SLE) in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen. Seit dem 21. September 2017 ist auf Basis eines G-BA-Beschlusses auch Mycophenolat-Mofetil (MMF)/Mycophenolensäure (auch als Mycophenolat-Natrium; im Folgenden wird der Oberbegriff Mycophenolat verwendet) als

Induktions- und Erhaltungstherapie bei Lupus-Nephritis trotz fehlender Zulassung erstattungsfähig (<sup>2</sup>G-BA, 2017).

In der dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie BEL114055 (PLUTO) waren unter anderem Antimalariamittel, Glukokortikoide, NSAIDs, Azathioprin, Mycophenolat sowie Methotrexat, Leflunomid und Tacrolimus, also die im Versorgungsalltag eingesetzten Präparate, als Begleitmedikation bzw. Standardtherapie im Verum- und im Kontrollarm zulässig (siehe Modul 4, Tabelle 4-15).

Um der ZVT-Vorgabe des G-BA zu folgen, hat GSK aus der PLUTO-Studie zunächst alle Patienten ausgeschlossen, die im Laufe der Studie (nach Randomisierung) Medikamente wie Methotrexat (MTX), Tacrolimus oder Leflunomid, erhalten haben, die nicht durch die ZVT-Vorgaben des G-BA abgedeckt sind. Dabei erfolgte der Ausschluss unabhängig von der Dauer und der Anzahl der Medikamente, d.h. jeder Patient, der mindestens eines der nicht durch die ZVT abgedeckten Medikamente für mindestens einen Tag nach Randomisierung erhalten hatte, wurde ausgeschlossen.

#### Patientenindividuelle Therapie

In der PLUTO-Studie gab es klare Rahmenbedingungen für die Modifikation der Begleitmedikation. Da sich die Wirkung von Belimumab aufgrund der indirekten B-Zell-Inhibition langsam über mehrere Monate entfaltet, die Patienten aber wegen aktuell bestehender Krankheitsaktivität in die Studie aufgenommen wurden, musste die Begleitmedikation eine angemessene Behandlung der Krankheitsaktivität ermöglichen. Vor Einschluss musste eine stabile Medikation bestehen (<sup>3</sup>GSK, 2016), unter der die eingeschlossenen Patienten eine persistierende Krankheitsaktivität hatten, die sie für die Studie qualifizierte. Zumindest über die ersten Studienphasen (bis Woche 16 bzw. 24) durfte diese Standardtherapie in sehr weiten Grenzen modifiziert und individuell optimiert werden. Vor allem war es erlaubt, die Dosierungen der Kortikosteroide, Antimalariamittel und Immunsuppressiva zu erhöhen. Mit dem zu erwartenden Wirkeintritt von Belimumab sollte angestrebt werden, die Kortikosteroid-Dosierung wieder dem Ausgangsbereich anzunähern (bis Woche 24) und die Begleitmedikation dann stabil zu halten (<sup>3</sup>GSK, 2016), um den Belimumab-Effekt beurteilen zu können (siehe Abbildung 3-1). Bis Woche 44 bestand hinsichtlich der Kortikosteroid-Dosierung noch immer ein Spielraum von 25% oder 5 mg gegenüber Baseline, um fluktuierender Krankheitsaktivität angemessen begegnen zu können. War es nicht möglich, die erlaubten Medikationsbereiche einzuhalten und waren weitere Anpassungen der Medikation außerhalb der weiterhin erlaubten Grenzen erforderlich, ist dies gleichbedeutend mit einem unzureichenden Therapieansprechen auf das Prüfpräparat, was als Wirkversagen gewertet wurde.

Trotz bestimmter Vorgaben zur erlaubten Begleitmedikation in der PLUTO-Studie, war es dem behandelnden Studienarzt somit zu jeder Zeit möglich, die Therapie entsprechend patientenindividueller Anforderungen anzupassen.

Aus Sicht von GSK ist damit die vom G-BA definierte patientenindividuelle Therapie innerhalb der ZVT in der PLUTO-Studie adäquat umgesetzt.

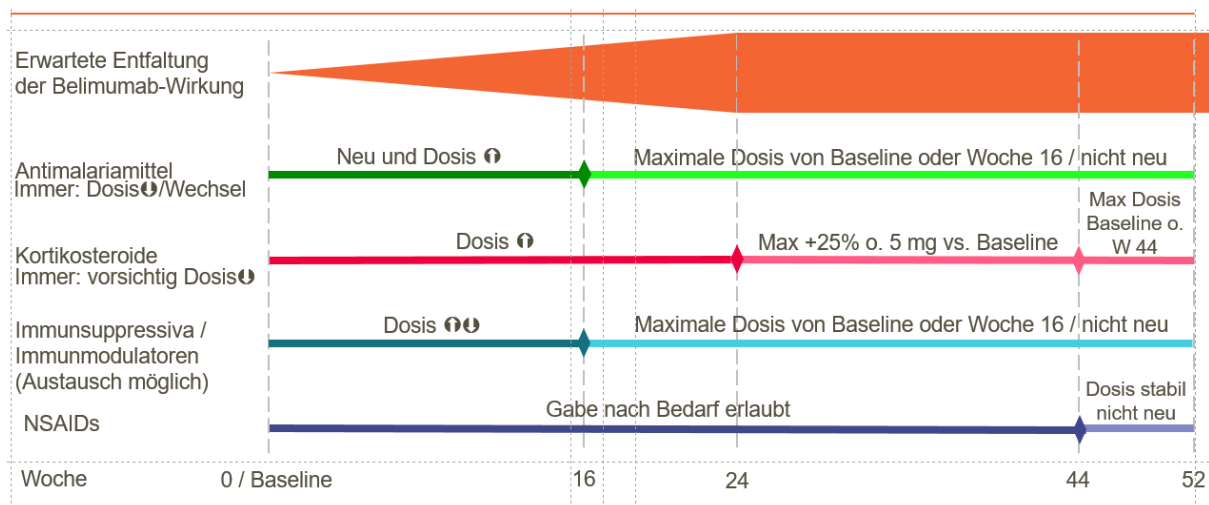


Abbildung 3-1: Studie BEL114055 – Rahmenbedingungen zur Begleitmedikation (eigene Darstellung auf Basis des Studienprotokolls der PLUTO-Studie (<sup>3</sup>GSK, 2016))

### Berücksichtigung der Krankheitsaktivität

Es gibt beim SLE diverse Scores zur Ermittlung der Krankheitsaktivität, wie z.B. den SLEDAI, ECLAM oder BILAG. Die Scores dienen der Bewertung und Einteilung der Krankheitsaktivität und verfügen jeweils über ihre eigene Klassifizierung. Gleichzeitig sollten stets zusätzliche Kriterien hinzugezogen werden, um Entscheidungen für weitere Maßnahmen treffen zu können (z.B. die aktuellen Laborwerte oder die bereits bestehende Medikation). Generell kann die Krankheitsaktivität anhand eines validierten Krankheitsaktivitäts-Scores sowie klinischer und organspezifischer Marker (inkl. Labor) ermittelt werden. Kriterien, die eine hohe Krankheitsaktivität anzeigen, sind oft direkt miteinander verbunden (ein Komplementverbrauch und positive Antikörper sind Ausdruck des inflammatorischen Geschehens, das im Anstieg des Scores resultiert und die Steroidgabe erfordert).

Belimumab ist zugelassen für Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Eine Post-hoc-Analyse eines gepoolten BLISS-52/76-Kollektiv identifizierte Patienten mit besonders gutem Ansprechen auf Belimumab (<sup>4</sup>GSK, 2019;<sup>5</sup>GSK, 2019;<sup>6</sup>van Vollenhoven, et al., 2012). Prädiktoren für ein besseres Therapieansprechen auf Belimumab waren in der univariaten Analyse folgende Parameter einer hohen Krankheitsaktivität:

- SELENA-SLEDAI-Score  $\geq 10$
- genereller Kortikosteroid-Bedarf
- anti-dsDNA-Antikörper-Positivität



- Komplementfaktoren erniedrigt

Die multivariaten Analysen haben bestätigt, dass eben diese Patienten mit einer höheren initialen Krankheitsaktivität - erkennbar an den vier genannten Parametern - am meisten vom Belimumab-Einsatz profitieren.

In der assoziierten Publikation werden exemplarisch die Daten zweier Subgruppen mit hoher Krankheitsaktivität aufgeführt, und zwar für Patienten mit einem SELENA-SLEDAI-Score  $\geq 10$  und Patienten mit der Kombination von anti-dsDNA-Antikörper-Positivität und erniedrigtem Komplement. Für diese beiden Gruppen beträgt der numerische Unterschied zur „Placebo-Gruppe“ (=alleinige Standardtherapie + Placebo) etwa 20% (<sup>6</sup>van Vollenhoven, et al., 2012). Exemplarisch wird in der Erwachsenen-Zulassung die zweite Gruppe genannt (Kombination von anti-dsDNA-Antikörper-Positivität und erniedrigtem Komplement), jedoch ist hier das „z.B.“ im Zulassungstext relevant, um nicht diverse Patienten mit hoher Krankheitsaktivität auf Basis anderer Kriterien auszuschließen (<sup>4</sup>GSK, 2019; <sup>5</sup>GSK, 2019).

In der PLUTO-Studie erfüllen 42% (Placebo: 42.5%; Belimumab: 41.5%) der Kinder und Jugendlichen die Kriterien „Anti-dsDNA positive ( $\geq 30$  IU/mL) and Low Complement (C3  $< 90$  mg/dL or C4  $< 10$  mg/dL)“ (<sup>7</sup>Brunner, et al., 2018).

Wie dargestellt ist jedoch zur Definition der relevanten Population für die Nutzenbewertung eine ausschließliche Einschränkung der Population auf die Erfüllung dieser beiden Kriterien (positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) zur Definition einer hohen Krankheitsaktivität nicht ausreichend, da weitere Patienten eine hohe Krankheitsaktivität auf Basis der beiden anderen Kriterien aufweisen können (Kortikosteroidbedarf und/oder hohe Krankheitsaktivität in einem Score). Auch das Indikationswording führt diese beiden Kriterien nur beispielhaft auf, umfasst aber alle Patienten mit den genannten Zeichen einer hohen Krankheitsaktivität trotz Standardtherapie.

Als Einschlusskriterien der PLUTO-Studie wurden unter anderem folgende Kriterien definiert:

- SELENA-SLEDAI Score  $\geq 6$  (ab einem Wert von 6 im SELENA-SLEDAI gilt die Krankheitsaktivität in diesem Score als moderat; (<sup>8</sup>Mosca, et al., 2006; <sup>9</sup>Bombardier, et al., 1992; <sup>10</sup>Petri, et al., 1991))
- ANA-Titer  $\geq 1:80$  und/oder positiver Anti-dsDNA ( $\geq 30$  IU/mL) Antikörper-Test (pathogenetisches Korrelat des SLE sind Autoantikörper gegen Zellkernbausteine (Antinukleäre Antikörper=ANA) oder, spezifischer für den SLE, gegen doppelsträngige DNA (anti-dsDNA-AK). Ihr Vorhandensein ist diagnostisches Kriterium und ihre indirekte Senkung ist ein Therapieziel, denn Belimumab soll durch den Eingriff in das immunologische Geschehen die Autoantikörperproduktion reduzieren)
- SLE-Standardtherapie (diese kann u.a. aus Kortikosteroiden, Immunmodulatoren, Anti-Malariamittel, NSAIDS und auch diversen Immunsuppressiva bestehen)

Die Antikörper haben bei Studieneinschluss die immunologische Aktivität belegt und die Krankheitsaktivität bei gegebener Standardtherapie hat gezeigt, dass trotz dieser Therapie

weiterer Handlungsbedarf bestand, da die Erkrankung weder in Remission noch die Krankheitsaktivität minimiert war. Insbesondere in der pädiatrischen Population mit ihrer ganz überwiegend hohen Krankheitsaktivität, ihrem schweren Verlauf, der noch langen Erkrankung und der perspektivischen Implikationen einer persistierenden Krankheitsaktivität ist jede Senkung der Krankheitsaktivität und insbesondere auch der Kortikosteroiddosis relevant (vgl. Modul 3.2.1 und 3.2.2).

In der PLUTO-Studie erhielten alleine 94,6% der Patienten der ITT-Population (88 von 93) ein Kortikosteroid mit einer mittleren Dosis von 10,44mg/d, einer Dosis, die mit keiner Guidance und keinem Remissionskriterium vereinbar ist, sondern weit jenseits eines akzeptablen Bereichs liegt. All diese Patienten erfüllen damit eines der Kriterien einer hohen Krankheitsaktivität, die prädiktiv für ein besseres Therapieansprechen sind. Es ist unwahrscheinlich, dass die verbleibenden 5 Patienten keines der anderen klinischen oder laborspezifischen Kriterien einer hohen Krankheitsaktivität erfüllen (z.B. Score, Komplement, anti-dsDNA+).

Aus diesem Grund weisen aus Sicht von GSK alle Patienten der PLUTO-Studie eine hohe Krankheitsaktivität trotz Standardtherapie auf.

#### Berücksichtigung des Organbefalls

Bezüglich der oben dargestellten Komponente der ZVT „Mycophenolat-Mofetil (bei starkem Nierenbefall)“ liegt folgende Einschätzung durch den G-BA vor (<sup>1</sup>G-BA, 2018):

*„Der pharmazeutische Unternehmer bittet um eine weitere Erläuterung zur Formulierung „bei starkem Nierenbefall“ in der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie und bittet um Konkretisierung des Einsatzes von Mycophenolat-Mofetil bzw. Mycophenolensäure gemäß Off-Label-Use Beschluss (OLU-Beschluss) zu Mycophenolat-Mofetil/Mycophenolensäure.*

*Die Geschäftsstelle erläutert, dass unter der Begrifflichkeit starker Nierenbefall Lupus erythematodes Patienten mit starker Nierenbeteiligung der Klasse II/IV gemäß OLU-Beschluss zu Mycophenolat-Mofetil/Mycophenolensäure zu verstehen sind. Des Weiteren ergänzt die Geschäftsstelle, dass Mycophenolat-Mofetil und Mycophenolensäure gleichermaßen vom OLU umfasst sind.“*

GSK geht davon aus, dass in diesem Absatz die Nennung der Klasse „II/IV“ ein Tippfehler ist und konsistent mit allen Empfehlungen zur Therapie der Lupusnephritis sowie dem OLU-Beschluss des G-BA vom 21. September 2017 (<sup>2</sup>G-BA, 2017) die Induktions- und Erhaltungstherapie der Lupusnephritis Typ III/IV gemeint ist – s. auch Abbildung 3-2.

Da somit sowohl Mycophenolat-Mofetil als auch Mycophenolsäure (auch als Mycophenolat-Natrium, (<sup>1</sup>Novartis, 2018) durch die ZVT umfasst sind, wird im Folgenden der Begriff „Mycophenolat“ als Oberbegriff für alle der ZVT zugehörenden Formen verwendet.

Somit ist die Mycophenolat-Gabe nur dann im Sinne der ZVT, wenn eine „starke Nierenbeteiligung der Klasse III/IV“ vorlag. Die Dokumentation bzw. der Nachweis einer Nierenbeteiligung einschließlich Dokumentation ihrer Klassifizierung stand jedoch nicht im Fokus der PLUTO-Studie, da die PLUTO-Studie hinsichtlich der Begleitmedikation so aufgesetzt wurde, dass Immunsuppressiva wie Mycophenolat grundsätzlich mit so wenig Einschränkungen wie möglich erlaubt waren. Angesichts der sehr begrenzten therapeutischen Möglichkeiten galt es in der Studie, den tatsächlichen therapeutischen Alltag bestmöglich abzubilden, um vor allem aus ethischen Gründen die Medikation auch in dem Kontroll-Arm, in dem zusätzlich zur „Standardtherapie“ Placebo gegeben wurde, nicht auf ein komplett alltagsfernes Therapieregime zu beschränken, das weit unter dem therapeutischen Standard liegt. Die Bedeutung von Mycophenolat in der Therapie des pädiatrischen Lupus wird reflektiert in der Tatsache, dass sowohl im Gesamtkollektiv der PLUTO-Studie als auch in der Kinder-Kerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums mehr als 30% der Kinder und Jugendlichen Mycophenolat als Teil ihrer Therapie erhielten (<sup>12</sup>GSK, 2018, Tabelle 1.31;<sup>13</sup>GSK, 2018). Bei der Planung der PLUTO-Studie war Mycophenolat nicht zur Lupus-Therapie zugelassen – weder für Erwachsene noch für ein pädiatrisches Kollektiv – und auch der OLU-Beschluss des G-BA zu Mycophenolat war noch nicht vorhanden. Dennoch war es bereits ein etablierter Bestandteil der Versorgungsrealität für beide Patientengruppen.

Im Rahmen der Lupusnephritis wird Mycophenolat sowohl in der Induktionstherapie bei einem akuten renalen Schub eingesetzt, als auch in der Erhaltungstherapie nach Erreichen einer Remission, um diese zu stabilisieren und neue renale Schübe zu verhindern (<sup>14</sup>Melderis, et al., 2018). Beide Zeiträume unterliegen dabei einer gewissen Variabilität, wobei nach 3-6 Monaten auf die Erhaltungstherapie umgestellt werden sollte. Ihre ideale Dauer ist bisher nicht durch Studien belegt, die meisten Experten empfehlen jedoch 12 bis 36 Monate bzw. mindestens 12 Monate nach Erreichen einer stabilen Remission (<sup>14</sup>Melderis, et al., 2018). Im Rahmen der Erhaltungstherapie kann Mycophenolat auch über diese Zeiträume hinaus gegeben werden, wenn die renale Situation nicht über die ganze Zeit stabil ist oder wenn es aus ärztlicher Sicht sinnvoll erscheint. Abbildung 3-2 aus einem aktuellen CME-Fortbildungsmodul gibt einen Überblick zu den aktuellen Empfehlungen zur Therapie der Lupusnephritis (<sup>14</sup>Melderis, et al., 2018).

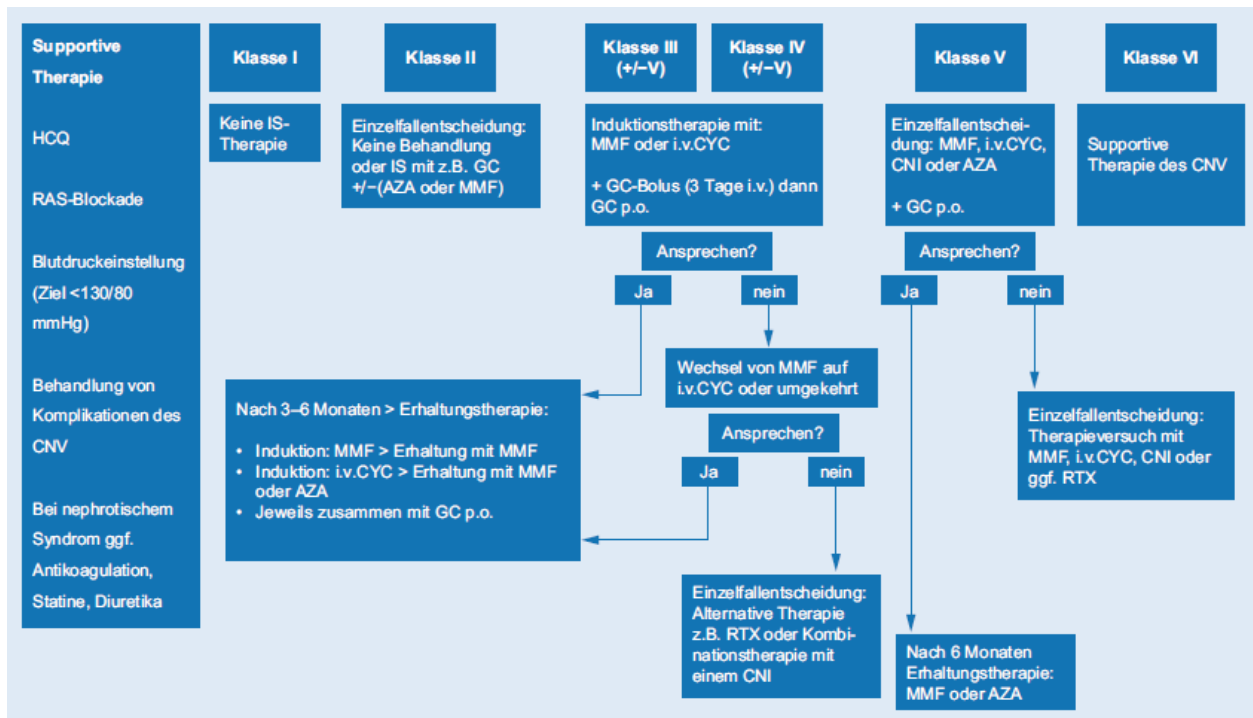


Abbildung 3-2: Therapieübersicht Lupusnephritis (<sup>14</sup>Melderis, et al., 2018). HCQ Hydroxychloroquin, RAS Renin-Angiotensin-System, CNV chronisches Nierenversagen, IS Immunsuppression, GC Glukokortikoide, MMF Mycophenolat-Mofetil, i.v. CYC intravenöses Cyclophosphamid, AZA Azathioprin, RTX Rituximab, CNI Calcineurininhibitoren

Mycophenolat kommt aus dem Einsatz in der Transplantationsmedizin und ist ausschließlich für renale Indikationen zugelassen. Deshalb liegt der Einsatz im Rahmen der Lupusnephritis nahe und die Datenlage ist inzwischen so solide, dass der G-BA 2017 den Einsatz im Rahmen seines OLU-Beschlusses unterstützt hat (<sup>2</sup>G-BA, 2017). Schon seit 2012 wird es in den EULAR-Empfehlungen für die Lupusnephritis (<sup>15</sup>Bertsias, et al., 2012) neben CYC für die Initialtherapie empfohlen und hat dort seinen festen Platz. Dennoch gibt es auch Daten zur Wirksamkeit von Mycophenolat im Rahmen weiterer schwerer SLE-Manifestationen (<sup>16</sup>Fanouriakis, et al., 2019; <sup>17</sup>Tselios, et al., 2016).

Wenngleich davon auszugehen ist, dass viele Patienten in der PLUTO-Studie Mycophenolat aufgrund einer renalen Beteiligung erhalten haben, kann dies auf Individualebene nicht eindeutig belegt werden, da weder der Initiierungsgrund dieser Therapie erfasst wurde, noch die histologische Klassifizierung einer bestehenden Nierenbeteiligung.

Um die Unsicherheit bezüglich der im Sinne der ZVT korrekten Mycophenolat-Gabe zu berücksichtigen, wurde folgender Ansatz hinsichtlich der relevanten Subpopulationen gewählt:

- Population 1 (mit Mycophenolat) – (ITT-ZVT-1): Alle Patienten der ITT-Population, die während des gesamten Studienverlaufs kein Methotrexat (MTX), Tacrolimus oder Leflunomid erhalten haben (n=57). Die 22 Patienten, die im Studienverlauf mindestens einmal Mycophenolat erhalten haben, sind in dieser Population enthalten. Die zugrunde

liegende Hypothese lautet hier: alle Mycophenolat-Patienten haben Mycophenolat im Sinne der ZVT erhalten.

- Population 2 (ohne Mycophenolat) – (ITT-ZVT-2): Nur die Patienten der ITT-Population, die im Studienverlauf kein Methotrexat (MTX), Tacrolimus, Leflunomid oder Mycophenolat erhalten haben (n=35). Die 22 Patienten, die im Studienverlauf mindestens einmal Mycophenolat erhalten haben, sind in dieser Population demnach nicht enthalten. Die zugrunde liegende Hypothese lautet hier: Es kann nicht nachgewiesen werden, dass Patienten Mycophenolat im Sinne der ZVT erhalten haben. Diese Patienten werden daher ausgeschlossen.

Demnach wird der Zusatznutzen auf Basis dieser beiden Subpopulationen abgeleitet (vgl. Abbildung 3-3).

#### Ergänzende Darstellung der ITT-Population

Wie oben dargestellt, wurden nach ZVT-Vorgabe des G-BA bestimmte Wirkstoffe ausgeschlossen. Es ist jedoch wichtig zu erwähnen, dass immunsuppressive Präparate wie Methotrexat, Leflunomid und Tacrolimus im Versorgungskontext von SLE einen zum Teil hohen Stellenwert haben (<sup>18</sup>Silva, et al., 2016;<sup>19</sup>Thorbinson, et al., 2016;<sup>20</sup>Groot, et al., 2017). Dass diese Wirkstoffe auch in der Therapie von Kindern trotz fehlender Zulassung Anwendung finden, zeigen Ergebnisse einer hoch repräsentativen Kohorte der „Auswertung Kinderkerndokumentation: Systemischer Lupus erythematoses (SLE)“ des Deutschen Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), einer cross-sektionalen Studie zur Beschreibung der soziodemografischen und klinischen Merkmale, sowie der Versorgungssituation von Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter in Deutschland (<sup>21</sup>GSK, 2018).

Um den Gesamt-Kontext der Studie zu berücksichtigen und die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen, werden zusätzlich zu den oben definierten Populationen ITT-ZVT-1 und ITT-ZVT-2 die Studienergebnisse der a priori festgelegten Gesamt-Population (ITT-Population) ergänzend dargestellt. Der Einschluss aller in der PLUTO-Studie erlaubten Begleitmedikation spiegelt den Versorgungsalltag, wie oben erläutert, wider und sollte daher aus Sicht von GSK im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

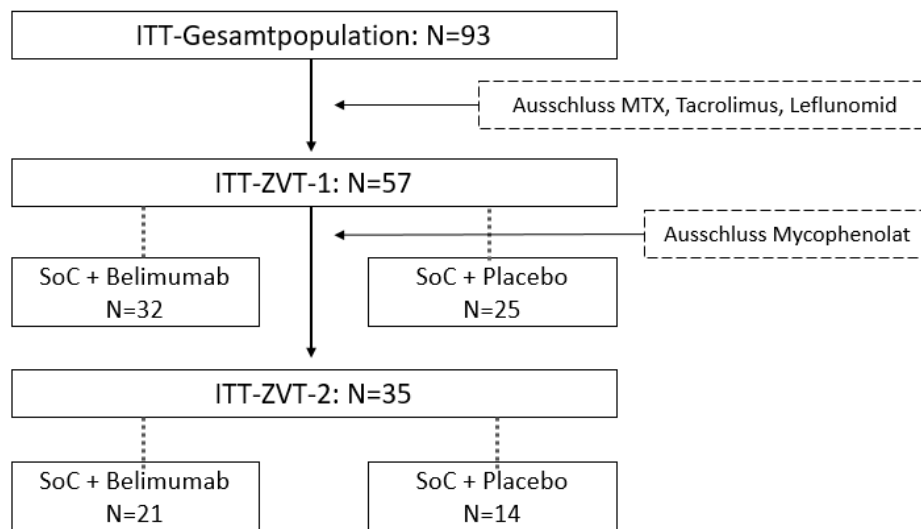


Abbildung 3-3: Übersicht der im Dossier dargestellten Populationen

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde der Niederschrift zum Beratungsgespräch des G-BA vom 26.09.2018 entnommen. Angaben zur Begleitmedikation basieren auf dem Studienprotokoll der PLUTO-Studie. Informationen zum Versorgungsalltag, zur Krankheitsaktivität sowie zur Nierenbeteiligung basieren auf internationalen Guidelines

sowie auf Fachliteratur. Angaben zum Versorgungsalltag bei Kindern und Jugendlichen mit SLE in Deutschland wurden den Daten der Kinder-Kerndokumentation entnommen.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-156, Belimumab zur Behandlung des systemischen Lupus Erythematoses. 2018 20.11.2018.
2. 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/>.
3. GSK, GlaxoSmithKline. A Multi-center, Randomized Parallel Group, Placebo-Controlled Double-Blind Trial to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Belimumab, a Human Monoclonal Anti- BLYS Antibody, Plus Standard Therapy in Pediatric Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (BEL114055 Protocol Amend 6). 2016 12.12.2016.
4. 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>.
5. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Benlysta 200 mg Injektionslösung im Fertigpen, Benlysta 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze 2019 30.10.2019. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021834>.
6. 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.
7. Brunner H; Abud-Mendoza C; Viola DI; Calvo I; Levy DM; Calderon Gallegos J, et al. Efficacy and Safety of Intravenous Belimumab in Children with Systemic Lupus Erythematosus (Abstract Number 2867) 2018 16.05.2019. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-intravenous-belimumab-in-children-with-systemic-lupus-erythematosus/>.
8. Mosca M; Bombardieri SJC; rheumatology e. Assessing remission in systemic lupus erythematosus. 2006; 24(6): S99.
9. Bombardier C; Gladman DD; Urowitz MB; Caron D; Chang CH; Austin A, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. 1992; 35(6): 630-40.

10. Petri M; Genovese M; Engle E; Hochberg MJA; Rheumatology ROJotACo. Definition, incidence, and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. A prospective cohort study. 1991; 34(8): 937-44.
11. Novartis, Novartis Pharma. Fachinformation Myfortic® 180 mg/ - 360 mg Tabletten 2018 13.11.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008338>.
12. GSK, GlaxoSmithKline. A Multi-center, Randomized Parallel Group, Placebo-Controlled Double-Blind Trial to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Belimumab, a Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Plus Standard Therapy in Pediatric Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) – Double-Blind Endpoint Analysis (Part A) (GSK1550188, BEL114055). 2018 09.07.2018.
13. GSK, GlaxoSmithKline. Auswertung Kinderkerndokumentation: Systemischer Lupus erythematosus (SLE ). 2018 03.07.2018.
14. Melderis S; Wiech T; Iking-Konert C; Steinmetz O. Lupusnephritis. Zeitschrift für Rheumatologie. 2018; 77(7): 593-608.
15. Bertias GK; Tektonidou M; Amoura Z; Aringer M; Bajema I; Berden JH, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Annals of the rheumatic diseases. 2012; 71(11): 1771-82.
16. Fanouriakis A; Kostopoulou M; Alunno A; Aringer M; Bajema I; Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Annals of the Rheumatic Diseases. 2019: annrheumdis-2019-215089.
17. Tselios K; Gladman DD; Su J; Urowitz MB. Mycophenolate mofetil in nonrenal manifestations of systemic lupus erythematosus: an observational cohort study. The Journal of rheumatology. 2016; 43(3): 552-8.
18. Silva CA; Aikawa NE; Pereira RMR; Campos LMA. Management considerations for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients and implications on therapy. Expert review of clinical immunology. 2016; 12(3): 301-13.
19. Thorbinson C; Oni L; Smith E; Midgley A; Beresford MW. Pharmacological management of childhood-onset systemic lupus erythematosus. Pediatric Drugs. 2016; 18(3): 181-95.
20. Groot N; De Graeff N; Avcin T; Bader-Meunier B; Brogan P; Dolezalova P, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. Annals of the rheumatic diseases. 2017; 76(11): 1788-96.
21. GSK, GlaxoSmithKline. Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlicher 2018. 2018 2018.



## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Einführung**

Der systemische Lupus erythematodes (SLE) gilt als die klassische systemische Autoimmunerkrankung (<sup>1</sup>Aringer, et al., 2011, Übersetzung GSK). Aufgrund der Beteiligung des Bindegewebes gehört er zu den Kollagenosen (Bindegewebserkrankungen) und damit zum rheumatischen Formenkreis. Die Prävalenz liegt in Europa bei Frauen etwas unter 1:1000, bei Männern eine Zehnerpotenz niedriger. Typischerweise tritt die Erkrankung bei Patientinnen im gebärfähigen Alter auf (<sup>1</sup>Aringer, et al., 2011). SLE-Patienten, die vor ihrem 16. Geburtstag klinisch symptomatisch werden, werden klassifiziert als Patienten mit in der Kindheit beginnendem bzw. juvenilen SLE (jSLE) (<sup>2</sup>Hedrich, et al., 2018). Diese Klassifikation wird nicht einheitlich gehandhabt. 2012 wurde vorgeschlagen, Patienten mit einem Erkrankungsbeginn vor dem Alter von 18 als cSLE (childhood-onset SLE / SLE mit Beginn in der Kindheit) zu bezeichnen (<sup>3</sup>Silva, et al., 2012). Zur Abgrenzung pathomechanistischer Aspekte mit unterschiedlicher Altersverteilung werden auch die Begriffe eoSLE (early-onset SLE, SLE mit frühem Beginn) und aSLE (adult SLE, SLE im Erwachsenenalter) verwendet (<sup>2</sup>Hedrich, et al., 2018).

Der SLE ist sehr komplex, chronisch, kann alle Organsysteme betreffen (<sup>2</sup>Hedrich, et al., 2018;<sup>4</sup>Gladman, et al., 1999;<sup>5</sup>D'Cruz, et al., 2007) und potenziell tödlich verlaufen, wenn lebenswichtige Organe betroffen sind. Er ist sehr heterogen, die Patienten zeigen verschiedenste Kombinationen von Symptomen und Manifestationen und auch bei einem einzelnen Patienten kann die Organbeteiligung von Schub zu Schub stark variieren. Die häufigsten Manifestationen sind Schleimhautulzera, Alopezie, verschiedene Hauteruptionen, Arthritis oder Arthralgien und Fatigue. Eine neuropsychiatrische Beteiligung oder eine Lupusnephritis (Glomerulonephritis) verschlechtern die Prognose (<sup>6</sup>Brunner, et al., 2018). Die klinische Präsentation, der Krankheitsverlauf und der Outcome variieren signifikant zwischen Individuen, Ethnien und Altersgruppen (<sup>2</sup>Hedrich, et al., 2018). Die Häufigkeit ist größer bei nicht-kaukasischen ethnischen Gruppierungen (<sup>7</sup>Manzi, 2001;<sup>8</sup>Danchenko, et al., 2006). Aus noch nicht gut geklärten Gründen ist der Krankheitsverlauf und der SLE-assoziierte Phänotyp trotz einer großen Variabilität generell schwerer, wenn die Diagnose in der Kindheit gestellt wird (<sup>9</sup>Brunner, et al., 2011). Gegenüber dem aSLE ist beim jSLE und besonders dem eoSLE die Prävalenz von Organschäden bei Diagnosestellung höher und die Behandlungsergebnisse sind

weniger günstig (<sup>2</sup>Hedrich, et al., 2018;<sup>9</sup>Brunner, et al., 2011;<sup>10</sup>Ardoin, et al., 2012;<sup>11</sup>Hedrich, et al., 2011;<sup>12</sup>Zulian, et al., 2008;<sup>13</sup>Hersh, et al., 2010;<sup>14</sup>Livingston, et al., 2011;<sup>15</sup>Livingston, et al., 2012).

Die Pathophysiologie der Erkrankung ist noch nicht komplett verstanden (<sup>2</sup>Hedrich, et al., 2018). Es wird davon ausgegangen, dass die Entwicklung von klinischen Manifestationen und Labor-Zeichen beim SLE und cSLE von Umwelt- und Lebensstil-Faktoren mediiert werden, die auf genetisch prädisponierte Individuen treffen (<sup>6</sup>Brunner, et al., 2018). Das Krankheitsbild SLE ist das Ergebnis komplexer Anomalien des angeborenen und erworbenen Immunsystems (<sup>9</sup>Brunner, et al., 2011). Es ist charakterisiert durch die abnorme Aktivierung von B- und T-Zellen, die Bildung pathogener Autoantikörper sowie die Formation und Ablagerung von Immunkomplexen, die entzündliche Veränderungen und in der Folge die progrediente Zerstörung der betroffenen Gewebe und Organe hervorrufen (<sup>16</sup>Mok, et al., 2003). Die Autoantikörper richten sich vor allem gegen Zellkernbestandteile und gegen RNA-bindende Proteine, die an der Oberfläche apoptotischer Zellen erkennbar sind. Die Autoantikörperantwort ist hoch affin (<sup>1</sup>Aringer, et al., 2011). Charakteristisch für den SLE ist daher das Vorhandensein von antinukleären Antikörpern (ANA). Die Bestimmung des ANA-Titers ist üblicherweise der erste Schritt der Labordiagnostik für SLE (<sup>1</sup>Aringer, et al., 2011).

Auch heute noch wird die Diagnose oft erst Jahre, nachdem die ersten Symptome die Patienten zu einem Arzt geführt haben, gestellt, was zu einer dramatischen Verzögerung des Therapiebeginns führt (<sup>17</sup>Nightingale, et al., 2017;<sup>18</sup>Harry, et al., 2018). Zwei Jahre nach Diagnosestellung haben 37% der erwachsenen Patienten irreversible Organschäden entwickelt, nach fünf Jahren sind es bereits 50% (<sup>19</sup>Urowitz, et al., 2012).

Die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen sind besonders für Kinder limitiert, beruhen überwiegend auf unspezifischen und sehr alten Zulassungen, die Kinder nicht explizit ausschließen. Entwicklungsprogramme mit expliziten Zulassungen für Kinder mit SLE gab es bisher bei FDA und EMA nicht (<sup>6</sup>Brunner, et al., 2018). Die Therapie des jSLE ist komplex und noch weniger standardisiert als bei Erwachsenen. Ungeachtet pathophysiologischer Unterschiede beim jSLE, eoSLE und aSLE sind die Klassifikationskriterien und die üblicherweise genutzten Therapieoptionen identisch, ohne altersspezifische Aspekte zu berücksichtigen. Eine weitere Ebene der Komplexität kommt beim jSLE dadurch hinzu, dass potenziell toxische Ereignisse und Therapie-assoziierte Nebenwirkungen parallel zu den laufenden Prozessen der physischen, mentalen und psychosozialen Entwicklung der Kinder auftreten. Patienten mit jSLE brauchen höhere Dosierungen von Kortikosteroiden und immunsuppressiven Medikamenten, was wahrscheinlich durch alternative Pathomechanismen und gegenüber dem aSLE eine höhere Inzidenz von Gewebs- und Organschäden bei Diagnosestellung und im Krankheitsverlauf bedingt ist (<sup>2</sup>Hedrich, et al., 2018;<sup>9</sup>Brunner, et al., 2011;<sup>11</sup>Hedrich, et al., 2011;<sup>12</sup>Zulian, et al., 2008;<sup>20</sup>Crispín, et al., 2013).

Für pädiatrische Patienten mit cSLE besteht ein erheblicher „Unmet Medical Need“ und damit ein klarer und großer therapeutischer Bedarf. Wie bei Erwachsenen, ist auch der cSLE eine chronische Erkrankung ohne Heilung, die bei Kindern mit schwereren und aggressiveren Verläufen assoziiert ist und damit mit höherer Krankheitsaktivität und mehr Organschäden

(<sup>21</sup>Mina, et al., 2010). Es werden beim cSLE dieselben Therapeutika eingesetzt, wie bei aSLE – Antimalariamittel, Glukokortikoide, Immunsuppressiva, bei schweren Verläufen auch Rituximab – auch wenn ihr Risiko-Nutzen-Verhältnis meist nur auf einer sehr dünnen Datenbasis steht. Zum Teil erschweren oder limitieren erhebliche Toxizitäten und Nebenwirkungen ihren Einsatz in einem pädiatrischen Kollektiv (s. Abschnitt „Aktuelle Therapie des cSLE“) (<sup>2</sup>Hedrich, et al., 2018;<sup>18</sup>Harry, et al., 2018;<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016).

## Pathogenese des SLE

Die Ätiopathogenese des SLE ist komplex. Basierend auf einer genetischen Veranlagung können eine Vielzahl unterschiedlicher Faktoren zu einer Störung des angeborenen (innaten) und adaptiven Immunsystems führen, die autoimmune Entzündungsvorgänge in den verschiedenen Organen begünstigen. Die Entstehung eines autoreaktiven immunologischen Gedächtnisses in Form langlebiger Plasmagedächtniszellen bildet eine der Grundlagen für die Chronifizierung der Erkrankung und erklärt, warum ein Teil der Patienten auf konventionelle immunsuppressive Therapien nicht ausreichend anspricht (<sup>23</sup>Alexander, et al., 2015).

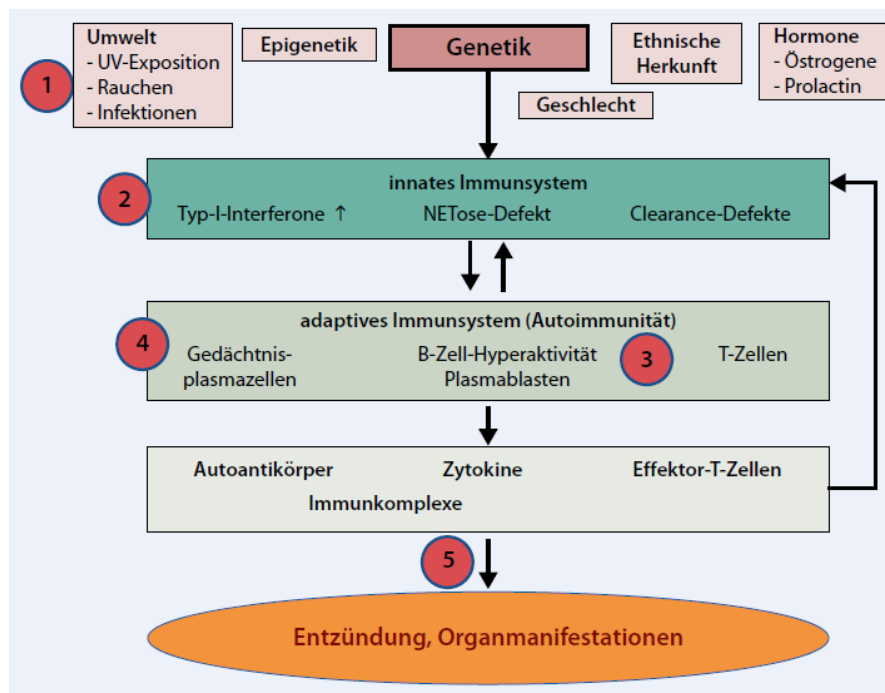


Abbildung 3-4: Ätiopathogenese des systemischen Lupus erythematoses und Angriffspunkte der Behandlung (<sup>23</sup>Alexander, et al., 2015)

① Schutz vor UV-Licht, Vermeiden von Rauchen etc., ② Glukokortikoide, Neutralisierung von Typ-I-IFN; Antimalariamittel hemmen die Freisetzung von Typ-I-IFN via TLR7 und 9, ③ Glukokortikoide, Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil, Hemmung von BAFF/BLyS (Belimumab), B-Zell-Depletion (Rituximab), Hemmung der B/T-Zell-Kostimulation, ④ Proteasominhibition (Bortezomib), ⑤ Plasmapherese, Immunadsorption, Glukokortikoide, TNF-Blocker (nur kurzzeitig, da TNF-Blocker Autoimmunität fördern), Komplementinhibitoren

Eine familiäre Häufung, die relativ häufige Konkordanz der Krankheit bei eineiigen Zwillingen und die schlechte Prognose von Menschen afrikanischer oder asiatischer Abstammung, unabhängig davon, wo sie aktuell leben, indizieren einen wesentlichen Beitrag einer vererbten genetischen Prädisposition zur Entwicklung dieser Erkrankung (<sup>2</sup>Hedrich, et al., 2018;<sup>20</sup>Crispín, et al., 2013;<sup>24</sup>Tsokos, 2011;<sup>25</sup>Hedrich, et al., 2014;<sup>26</sup>Hedrich, 2017;<sup>27</sup>Hedrich, et al., 2017). Die Beobachtung, dass die Geschlechtsverteilung zwischen den Altersgruppen variiert mit einem annähernd gleichen Risiko für Mädchen und Jungen unter 5 Jahren, einer 4- bis 5-fach höheren Prävalenz bei Mädchen unter 16 Jahren und einem Verhältnis weiblich:männlich von 10:1 in der erwachsenen Population sind ein starker demographischer Indikator dafür, dass auch hormonelle Faktoren einen zentralen Beitrag zur Ausprägung der Erkrankung SLE leisten (<sup>2</sup>Hedrich, et al., 2018;<sup>9</sup>Brunner, et al., 2011;<sup>24</sup>Tsokos, 2011). Schließlich spielen auch Umweltfaktoren einschließlich Infektionen, Medikamenten und UV-Strahlung bei genetisch prädisponierten Menschen eine pathophysiologische Rolle beim SLE, indem sie scheinbar zum Bruch der Selbst-Toleranz, der Verstärkung vorbestehender aber subklinischer Inflammation und der Entwicklung von Organschäden beitragen (<sup>2</sup>Hedrich, et al., 2018;<sup>20</sup>Crispín, et al., 2013;<sup>24</sup>Tsokos, 2011).

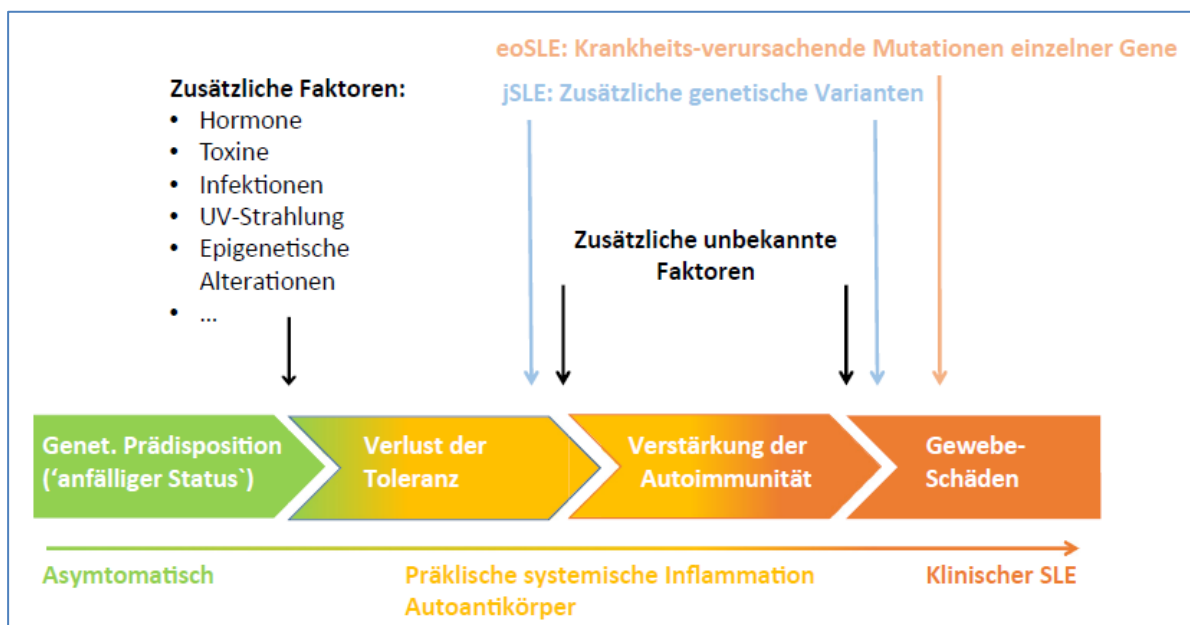


Abbildung 3-5: Modell der SLE-Pathogenese und Krankheitsprogression (<sup>2</sup>Hedrich, et al., 2018)

Das klinische Bild des SLE ist das Netto-Ergebnis diverser inter-individuell variabler molekularer Mechanismen. Die genetische Disposition ist ein Schlüsselfaktor der SLE-Pathologie. Dennoch sind bei den meisten Menschen die individuellen genetischen Faktoren nicht stark genug, die Erkrankung auszulösen. Davon mag der eoSLE ausgenommen sein, da wahrscheinlich die Mehrheit der Patienten mit eoSLE krankheitsauslösende Mutationen einzelner Gene trägt, die eine früh einsetzende Krankheitsausprägung und Gewebsschädigung medieren. Patienten mit jSLE tragen eine höhere Zahl von Risiko-Allelen als solche mit aSLE.

Dieses erhöhte genetische Risiko könnte einen zentralen Beitrag zum Einsetzen der Krankheit in Kindheit und bei Erwachsenen leisten. Der überwiegende Teil der SLE-Patienten entwickelt der Erkrankung als Erwachsene. Bei den meisten dieser Patienten mit „klassischem“ aSLE resultiert die genetische Prädisposition in einem Zustand der „Anfälligkeit“ und erst weitere Faktoren triggern dann den Verlust der Toleranz, die chronische Immun-Aktivierung und initial die „subklinische“ systemische Inflammation. Hierfür müssen wahrscheinlich Umweltfaktoren (z.B. Toxine, UV-Licht) und weitere endogene Faktoren (z.B. Hormone) akkumulieren, um den Verlust der Selbst-Toleranz auszulösen. Darüber hinaus sind möglicherweise weitere noch unbekannte Faktoren erforderlich, um die Inflammation und Autoimmunprozesse, die letztlich in der SLE-Diagnosestellung sowie in Gewebs- und Organschäden münden, zu verstärken (<sup>2</sup>Hedrich, et al., 2018).

Zu den Defekten eines einzigen Gens, die einen SLE auslösen können, gehören vor allem primäre Komplementdefekte (C1q, C1r/C1s, C2 und C4), wobei jedoch nicht jeder dieser Defekte zu einem SLE führt (<sup>2</sup>Hedrich, et al., 2018;<sup>23</sup>Alexander, et al., 2015).

Erst der kumulative Effekt verschiedener Gendefekte erhöht das SLE-Risiko deutlich (<sup>24</sup>Tsokos, 2011). Assoziationen finden sich vor allem mit Genen, die die Immunantwort kontrollieren. Hierzu gehören seitens des innate Immunsystems Gene, die

- die Clearance von apoptotischen Zellen und Immunkomplexen,
- den Typ-I-Interferon (IFN)- oder
- den NFκB-Signalweg regulieren.

Bei der adaptiven Immunantwort sind vor allem Gene beteiligt, die für die Antigenpräsentation sowie die B- und T-Zell-Funktion verantwortlich sind (<sup>23</sup>Alexander, et al., 2015;<sup>28</sup>Dai, et al., 2014).

Damit konnten für zahlreiche Teilaspekte der SLE-Pathologie genetische Assoziationen gefunden werden, die auf ganz unterschiedliche Weise die Krankheitsprozesse beim SLE beeinflussen. Abbildung 3-6 illustriert einige davon, indem die genetischen Assoziationen den Zelltypen zugeordnet werden. Für zahlreiche weitere Gene, die Immun-Komponenten kodieren, wurde eine Assoziation mit der Prädisposition zur Entwicklung eines SLE nachgewiesen (<sup>29</sup>Fava, et al., 2018;<sup>30</sup>Tsokos, et al., 2016).

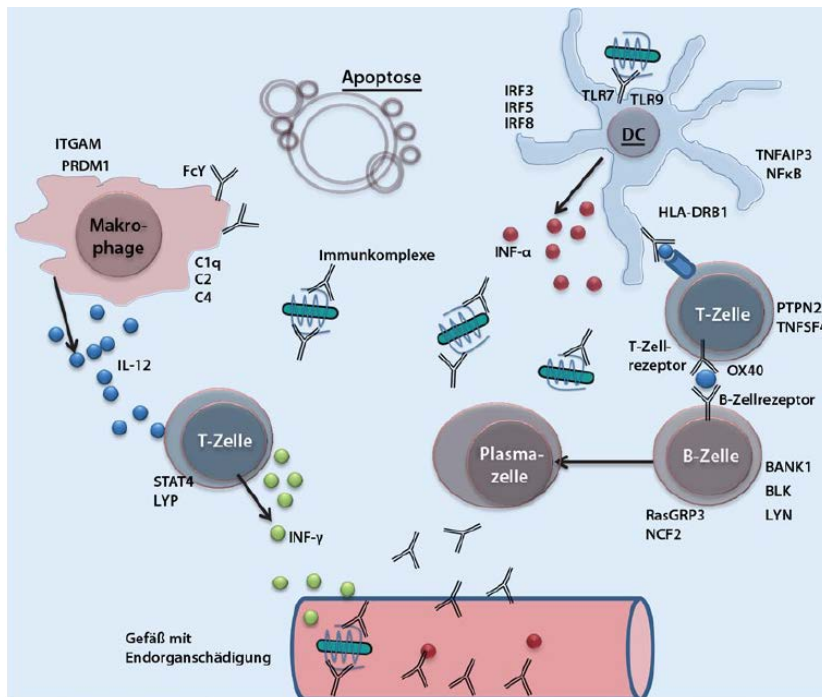


Abbildung 3-6: Schematische Zuordnung einiger genetischer Assoziationen zu den beeinflussten Zelltypen (<sup>31</sup>Tenbrock, 2014)

Zur klinischen Ausprägung des SLE bedarf es aber einer Interaktion der genetischen Disposition mit Umwelt-Triggern sowie immunologischen und hormonellen Faktoren. In solch einer begünstigenden Umgebung zusammen mit proinflammatorischen Stimuli wie Typ-1-Interferonen und anderen Zytokinen geht die Immuntoleranz für Selbst-Antigene verloren (<sup>29</sup>Fava, et al., 2018;<sup>30</sup>Tsokos, et al., 2016). Durch ein komplexes Zusammenspiel einer gestörten Clearance apoptotischer Abfallprodukte und Immunkomplexen zusammen mit neutrophilen extrazellulären Fallen (Neutrophil Extracellular Traps, NETs), der Erkennung von Nukleinsäuren, einer gestörten Lymphozyten-Biologie und Interferon-Stoffwechselwegen kommt es zur Autoimmunität (<sup>29</sup>Fava, et al., 2018;<sup>30</sup>Tsokos, et al., 2016).

Beim Lupus gibt es Evidenz für die Störung sowohl des angeborenen als auch des adaptiven Immunsystems, die in einer Rückkopplungsschleife miteinander verbunden sind. **T-Zellen** haben beim SLE eine komplexe Anomalie und Fehlfunktion (<sup>29</sup>Fava, et al., 2018;<sup>30</sup>Tsokos, et al., 2016). Sie produzieren nicht genug **IL-2** und begünstigen **Th17** gegenüber **Tregs**. Es besteht ein Überschuss doppelt-negativer T-Lymphozyten und T-Zellen leisten beim SLE eine exzessive Unterstützung für **B-Zellen**. Bei einer globalen Lymphopenie besteht ein Überschuss autoreaktiver B-Zellen. Darüber hinaus kommt BLyS bei Patienten mit SLE eine weitere wichtige Rolle zu. BLyS aus dendritischen Zellen stimuliert die Differenzierung naiver B-Zellen in Plasmablasten, deren Funktion nicht auf die Produktion pathogener Autoantikörper beschränkt bleibt. Sie induzieren auch über **Interleukin-6** die Differenzierung folliculärer T-Helferzellen, die ihrerseits über Interleukin 21 die Bildung von Plasmablasten anregen. Follikuläre T-Helferzellen von SLE-Patienten exprimieren zudem BLyS und BLyS-Rezeptoren, wodurch eine positive Rückkopplungsschleife entsteht, die die Autoantikörper-

getriebene Inflammation weiterhin verstärkt und das Überleben autoreaktiver B-Zellvorläufer fördert (<sup>32</sup>Ehrenstein, et al., 2016). Der überaktive **BLyS- oder BAFF-Pathway** des B-Zell-Überlebens ist der pathogenetische Pfad, in den Belimumab eingreift (<sup>29</sup>Fava, et al., 2018). Belimumab kann bei Patienten mit unkontrollierter Krankheitsaktivität die Balance Treg/Th17 wiederherstellen, was in einer reduzierten Schubfrequenz und Glukokortikoid-Dosierung resultiert (<sup>33</sup>Prete, et al., 2018).

Außerdem zeigt die Identifizierung einer starken **Interferon-Signatur** beim SLE die entscheidende Rolle des angeborenen Immunsystems (<sup>29</sup>Fava, et al., 2018;<sup>34</sup>Baechler, et al., 2003;<sup>35</sup>Bennett, et al., 2003;<sup>36</sup>Kirou, et al., 2004). **Dendritische Zellen** sind zentral in der Produktion von **Typ 1-Interferon** und spielen eine Rolle bei der Erkennung und Clearance von **Nukleinsäuren** und **Immunkomplexen**, die bekannte Autoantigene beim SLE sind. Endogene und externe Nukleoproteinkomplexe sind ein wesentlicher antigener Stimulus beim Lupus und Autoantikörper, die auf Nukleinsäure-gebundene Antigene abzielen sind eines der wesentlichen Kennzeichen der Erkrankung. Die wichtigsten Quellen solcher Autoantigene sind die sekundäre Nekrose apoptotischer Vesikel infolge gestörter Clearance und **NETs** (<sup>29</sup>Fava, et al., 2018;<sup>37</sup>Kaplan, et al., 2012;<sup>38</sup>Garcia-Romo, et al., 2011;<sup>39</sup>Lande, et al., 2011). Eine gestörte **Degradation von NETs** infolge reduzierter DNase I Aktivität ist assoziiert mit der Schwere des SLE, mit Lupus-Nephritis, **anti-dsDNA-Antikörpern** und dem Komplementverbrauch (<sup>29</sup>Fava, et al., 2018;<sup>40</sup>Hakkim, et al., 2010;<sup>41</sup>Leffler, et al., 2015).

Die **Apoptose** ist ein entscheidender Prozess in der Pathogenese des SLE. Apoptotische Zellen, wie z.B. UV-Licht-exponierte Keratinozyten setzen **Blebs** frei (Membranvesikel, kleine intrazelluläre Blasen) die reich an Autoantigenen sind, einschließlich Ro, La und RNP (<sup>29</sup>Fava, et al., 2018;<sup>42</sup>Casciola-Rosen, et al., 1994;<sup>43</sup>Casciola-Rosen, et al., 1996). Beispielsweise können Immunkomplexe mit endogenen Nukleinsäuren bei in-vitro-Untersuchungen zur Photosensitivität über die Aktivierung von **TLR7 und 9** plasmazytoide dendritische Zellen aktivieren, auffällige Mengen an Typ 1-Interferon zu produzieren (<sup>29</sup>Fava, et al., 2018;<sup>44</sup>Lehmann, et al., 2009;<sup>45</sup>Guiducci, et al., 2010). Diese Partikel sind physiologisch von Molekülen wie **C1q** und **IgM**, ummantelt, um die Phagozytose zu erleichtern und Ihre Clearance wird in einer „immunologisch stillen“ und nicht-inflammatorischen Umgebung von dendritischen Zellen mediiert (<sup>29</sup>Fava, et al., 2018;<sup>46</sup>Païdassi, et al., 2008;<sup>47</sup>Ehrenstein, et al., 2010). Ein Überschuss an nicht entsorgtem apoptotischem Abfall ist mit Inflammation und Autoantikörper-Produktion assoziiert (<sup>29</sup>Fava, et al., 2018).

Die Bedeutung dieses Prozesses wird durch die Rolle der DNase1 weiter untermauert. Die DNase1 ist eine Nuklease, die in die Verarbeitung der auf apoptotischen Blebs exponierten Nukleinsäuren involviert ist. In Anwesenheit der DNase1 tendieren apoptotische Blebs zur Induktion einer Toleranz gegen Eigen-DNA. Ist sie mutiert oder wird durch anti-Nukleinsäure-Antikörper inhibiert, triggern die unverarbeiteten Nukleinsäuren die Autoantikörper-Produktion, Typ 1-Interferon-Sekretion und liefert ein Substrat für anti-dsDNA-vermittelte Immunkomplexe (<sup>29</sup>Fava, et al., 2018;<sup>40</sup>Hakkim, et al., 2010;<sup>48</sup>Sisirak, et al., 2016). Seltene Mutationen einzelner Gene, die in die Reparatur von DNA-Schäden, Apoptose, Clearance von Selbst-Antigenen, Nukleinsäure-Erkennung, Typ 1-Interferon-Produktion und frühe



Komplement-Komponenten involviert sind, können zu monogenetischem „Lupus“ und „Interferonopathien“ führen (<sup>29</sup>Fava, et al., 2018; <sup>49</sup>Lo, 2016). Diese Beobachtungen stützen die entscheidende Rolle der Überempfindlichkeit gegen Nukleinsäuren aus sterbenden Zellen und Immunkomplexe und die Unfähigkeit, sie zu bewältigen, was zu der Theorie der „Müllentsorgung“ geführt hat (<sup>29</sup>Fava, et al., 2018).

Zusammenfassend ist die Pathogenese des SLE extrem komplex, noch nicht vollkommen entschlüsselt und zahlreiche Gene, Trigger, Zellen, Sensoren, Nukleinsäuren, Zytokine und Mediatoren sind in einem vielschichtigen Zusammenspiel involviert. Das entstehende autoreaktive immunologische Gedächtnis, das die Grundlage für die Chronifizierung der Erkrankung bildet, trägt vielfach zu refraktären Krankheitsverläufen bei, da Plasmagedächtniszellen durch konventionelle Immunsuppressiva bisher noch unerreichbar sind (<sup>23</sup>Alexander, et al., 2015).

Abbildung 3-7 fasst die zelluläre Beteiligung an der Pathogenese des SLE zusammen. Eine wichtige und therapeutisch erreichbare pathogenetische Komponente ist die B-Zelle. Sie ist indirektes Target von Belimumab, das über die Bindung und Inhibierung von freiem BLYS/BAFF das Überleben autoreaktiver B-Zellen und deren Differenzierung in autoantikörperproduzierender Plasmazellen verhindert (<sup>50</sup>Cancro, et al., 2009).

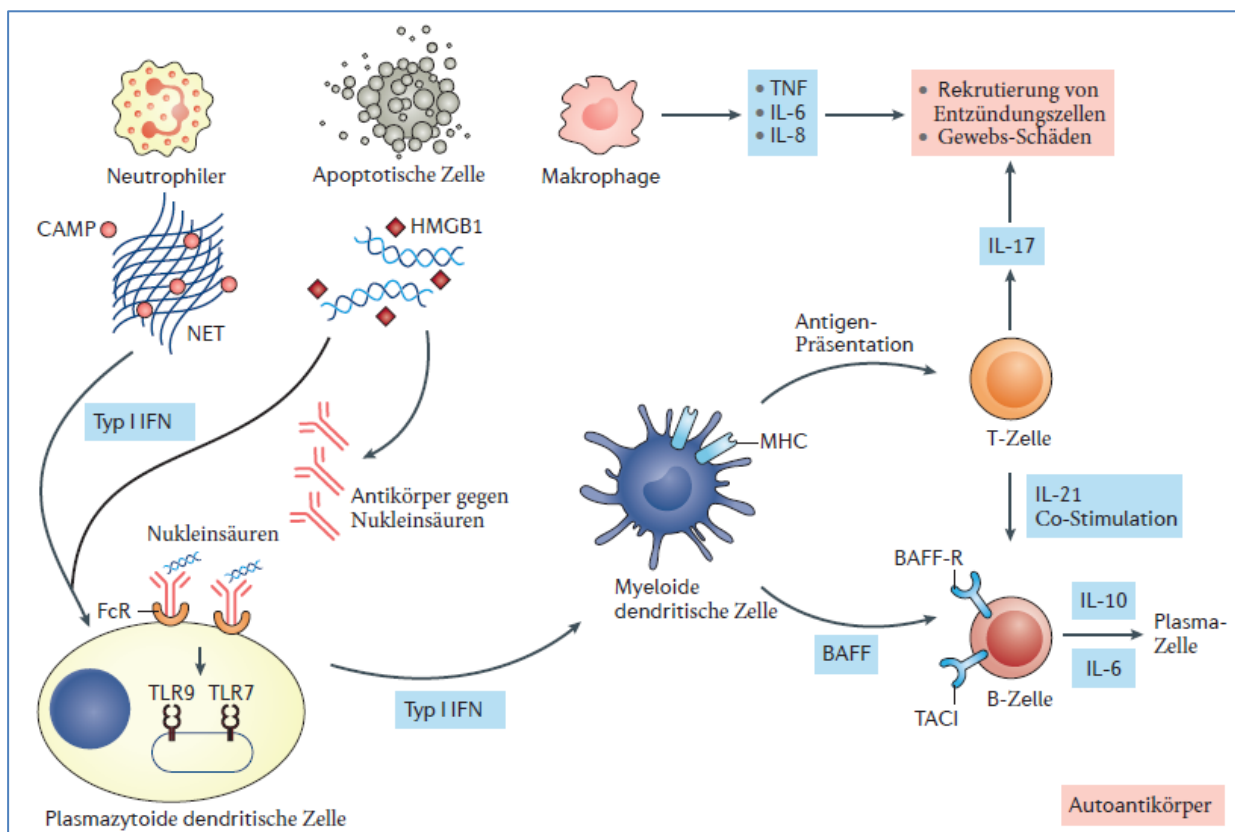


Abbildung 3-7: Zelluläre Beteiligung an der Entwicklung des SLE (<sup>30</sup>Tsokos, et al., 2016).



Neutrophile und apoptotische Zellen stehen an der Spitze der Kaskade pathogenetischer Mechanismen beim SLE. Sie liefern die kritischen Liganden, die die Expression von Typ 1-IFNs antreiben. Neutrophile sind ein zentraler Akteur für die Organschäden und sie setzen via NETose die NETs frei, eine Quelle für Nukleinsäure-Antigene. Viele Zellen produzieren Typ 1-IFNs aber plasmazytoide dendritische Zellen produzieren die größten Mengen dieser Zytokine. Auch apoptotischer Abfall kann die inflammatorische Zytokin-Expression aktivieren, die einen Anteil an der Rekrutierung von Zellen in Gewebe hat. Sowohl T- als auch B-Zellen haben einen Anteil an der Autoreaktivität, wobei B-Zellen letzten Endes die Autoantikörper produzieren. Zusätzlich trägt die IL 17-Produktion durch T-Zellen zur Organinfiltration durch Neutrophile bei.

## Klinik und Verlauf des cSLE

### *Natur der Erkrankung bei pädiatrischen Patienten*

Bei Erwachsenen erkranken deutlich mehr Frauen (Verhältnis von 10:1), bei Jugendlichen findet sich zwar noch ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts mit 4–5:1, bei Kindern unter 10 Jahren ist das Verhältnis jedoch nahezu ausgeglichen (4:3) (<sup>51</sup>Sallmann, et al., 2006;<sup>52</sup>Petty, et al., 2001;<sup>53</sup>Lehman, et al., 1989). Unabhängig vom Erkrankungsalter teilen SLE-Patienten viele immunogene und serologische Ähnlichkeiten (<sup>15</sup>Livingston, et al., 2012;<sup>54</sup>Aggarwal, et al., 2015;<sup>55</sup>Barron, et al., 1993;<sup>56</sup>Mina, et al., 2013). Es wurden beim cSLE aber auch einige Unterschiede in den klinischen Eigenschaften beobachtet (<sup>54</sup>Aggarwal, et al., 2015;<sup>56</sup>Mina, et al., 2013;<sup>57</sup>Brunner, et al., 2008;<sup>58</sup>Tucker, et al., 1995;<sup>59</sup>Tucker, et al., 2008;<sup>60</sup>Bundhun, et al., 2017).

Höhere serologische Aktivität: Konsistent mit der klinischen Ausprägung, deren messbares pathogenetisches Korrelat sie ist, ist auch die serologische Aktivität höher, wenn die Erkrankung bereits im Kindesalter beginnt: anti-dsDNA, anti-Sm und anti-RNP Antikörper sowie niedrige Spiegel des C3-Komplements sind häufiger als bei erwachsenen SLE-Patienten (<sup>58</sup>Tucker, et al., 1995;<sup>61</sup>Amaral, et al., 2014;<sup>62</sup>Ambrose, et al., 2016).

Häufiger schwere Organbeteiligungen: Das Spektrum der Organbeteiligungen ist bei pädiatrischem SLE generell ähnlich zu denen bei adultem SLE, wobei manche Manifestationen bei Kindern häufiger sind. Dazu gehört eine renale Lupus-Beteiligung, Schmetterlingserythem, Krampfanfälle, orale Ulzera, hämolytische Anämien und Thrombozytopenien sind bei Kindern jeweils 1,5-mal so prävalent wie bei Erwachsenen mit SLE (<sup>54</sup>Aggarwal, et al., 2015;<sup>55</sup>Barron, et al., 1993;<sup>56</sup>Mina, et al., 2013;<sup>57</sup>Brunner, et al., 2008;<sup>63</sup>Fonseca, et al., 2016;<sup>64</sup>Fonseca, et al., 2018). Insbesondere eine Glomerulonephritis (s. Tabelle 3-1, <sup>57</sup>Brunner, et al., 2008) oder ZNS-Beteiligung, die bei Kindern bis zu dreimal so häufig ist, wie bei Erwachsenen (adult-onset), stellen schwere Krankheitsmanifestationen beim SLE dar, die beim pädiatrischen SLE häufiger auftreten (<sup>55</sup>Barron, et al., 1993;<sup>59</sup>Tucker, et al., 2008;<sup>60</sup>Bundhun, et al., 2017;<sup>61</sup>Amaral, et al., 2014;<sup>62</sup>Ambrose, et al., 2016;<sup>63</sup>Fonseca, et al., 2016;<sup>64</sup>Fonseca, et al., 2018;<sup>65</sup>King, et al., 1977;<sup>66</sup>Tarr, et al., 2015). Wachstumsstörungen und eine verzögerte Pubertät sind weitere Kindheits-spezifische Komplikationen des SLE, die ernsthafte psychologische Folgen haben

können. Die Häufigkeit beider Ereignisse nimmt parallel zur Erkrankungsdauer signifikant zu (<sup>67</sup>Gutiérrez-Suárez, et al., 2006). Seltener als bei Erwachsenen (aSLE) treten bei Kindern kardiopulmonale Manifestationen auf (<sup>58</sup>Tucker, et al., 1995;<sup>62</sup>Ambrose, et al., 2016).

Höhere Krankheitsaktivität, mehr Organschäden: Im Vergleich zu erwachsenen SLE-Patienten haben Kinder mit SLE sowohl bei Diagnosestellung als auch im Verlauf eine aktivere Erkrankung (<sup>15</sup>Livingston, et al., 2012;<sup>18</sup>Harry, et al., 2018;<sup>56</sup>Mina, et al., 2013;<sup>68</sup>Kamphuis, et al., 2010). Eine Studie berichtet, dass der mittlere SLEDAI-Score (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), ein Parameter zur Messung der Krankheitsaktivität, bei der SLE-Diagnosestellung von Kindern 1,7-fach höher ist, als bei Erwachsenen (16,8 vs. 9,3) (s. Tabelle 3-1, <sup>57</sup>Brunner, et al., 2008).

Tabelle 3-1: Unterschiede in der Krankheitsaktivität zwischen cSLE- und aSLE-Kohorten, gemessen anhand des SLEDAI\* (<sup>57</sup>Brunner, et al., 2008).

Merkmal	SLE mit Beginn in der Kindheit	SLE mit Beginn im Erwachsenenalter	p-Wert
	(n=67)	(n=131)	
Maximaler SLEDAI-Score in der Kohorte	69	45	
SLEDAI-Score bei Diagnose	16,8±10,1 (0-44)	9,3±7,6 (0-45)	<0,0001
Adjustierter <sup>1</sup> Mittelwert SLEDAI-Score	5,70±2,68 (1,3-13,5)	4,59±3,05 (0-18,2)	0,012
Adjustierter <sup>1</sup> Mittelwert renaler SLEDAI-Score	2,37±2,38 (0-9,7)	0,82±1,59 (0-8,7)	<0,0001

\*Wenn nicht anders angezeigt, werden die Werte als Mittelwert ± Standardabweichung (Bereich) angegeben  
<sup>1</sup> Der adjustierte mittlere SLEDAI-Score wird durch die Fläche unter der Kurve der SLEDAI-Scores im Zeitverlauf definiert, indem die Fläche jedes der Blöcke des Besuchsintervalls addiert und dann durch die Zeitdauer für den gesamten Zeitraum dividiert wird.

Kinder mit SLE zeigen unter dieser höheren Krankheitsaktivität eine schnellere Akkumulation von Organschäden und einen höheren Grad an Morbidität als die erwachsene Population (<sup>57</sup>Brunner, et al., 2008;<sup>59</sup>Tucker, et al., 2008;<sup>68</sup>Kamphuis, et al., 2010;<sup>69</sup>Malattia, et al., 2013) sowie insgesamt eine schlechtere Prognose als wenn die Erkrankung erst im Erwachsenenalter ausgebildet wird (<sup>2</sup>Hedrich, et al., 2018). In einer globalen, von der PRINTO (Paediatric Rheumatology International Trials Organization) durchgeführten Studie zeigten 58,2% der cSLE-Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als 5 Jahren bereits Organschäden (<sup>67</sup>Gutiérrez-Suárez, et al., 2006). Eine Publikation der PRINTO-Ergebnisse aus 2018 berichtete nach einer Erkrankungsdauer von 3,8 Jahren bereits bei 44,2% der cSLE-Patienten (463 von 1.048) Organschäden (<sup>70</sup>Holland, et al., 2018). Abbildung 3-8 illustriert die

Entwicklung der Organschäden im zeitlichen Verlauf und Details zu den betroffenen Organsystemen (<sup>70</sup>Holland, et al., 2018).

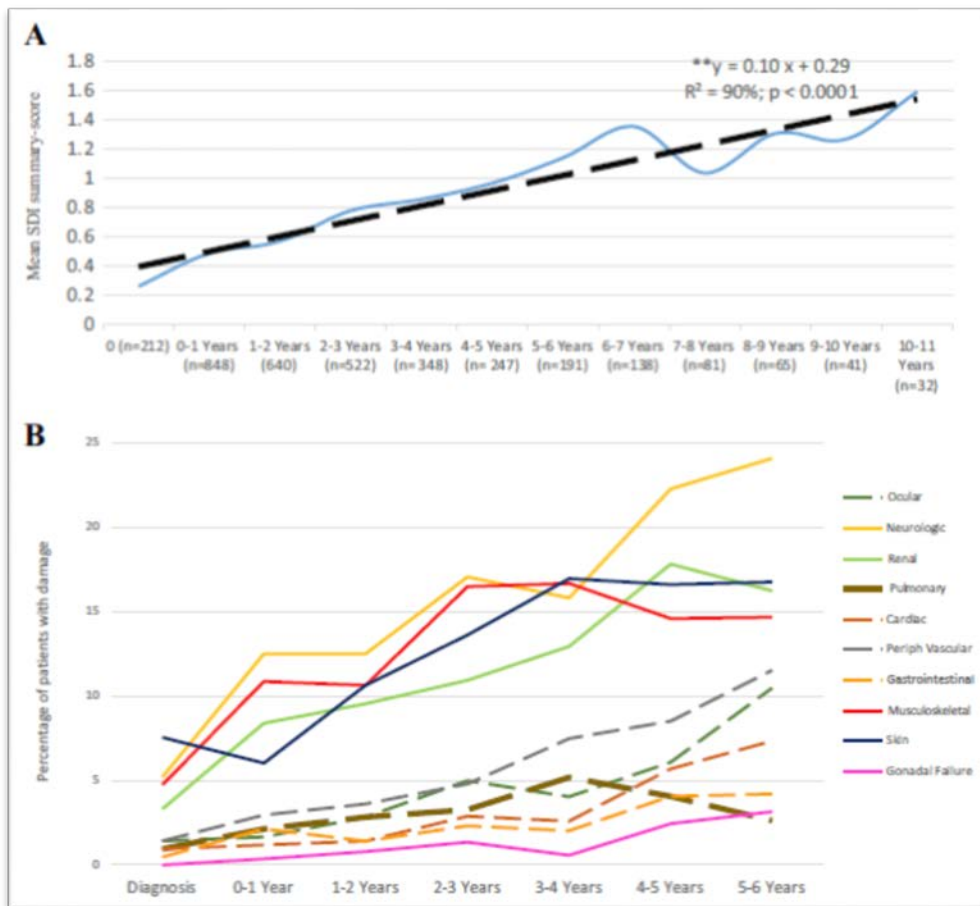


Abbildung 3-8: Akkumulation von Organschäden über die Zeit (<sup>70</sup>Holland, et al., 2018)

A: Relation des SDI Summenscores zur Krankheitsdauer in der Kohorte (n=1.048) für bis zu 10 Jahren nach der Diagnosestellung cSLE. Die Analyse zur Varianz unterstützt eine starke lineare Beziehung ( $R^2=0,9$ ,  $p<0,0001$ ). B: Das Verhältnis des Vorliegens von Schäden in den 9 Organdomänen des SDI gezeigt über eine Krankheitsdauer von bis zu 6 Jahren. Die Linien zeigen die gleitenden Mittelwerte der jährlichen Werte. Die am häufigsten geschädigten Organsysteme waren das neuropsychiatrische, muskuloskelettale, renale und kutane System. \*\*= Funktion der linearen Trendlinie einschließlich Informationen zum Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ).

Auch eine kanadische Studie mit Auswertung von Krankenakten fand bei Patienten mit cSLE beträchtliches Ausmaß an Progression von Organschäden (<sup>71</sup>Hiraki, et al., 2008). Die Mehrheit der Patienten der gesamten Studiengruppe (69% - 176/256) hatte eine „Major Organ“-Beteiligung, worunter im Allgemeinen schwere Beteiligungen der wichtigen und kritischen

Organsysteme Niere und ZNS, zum Teil auch des Kardiorespiratorischen Systems zusammengefasst werden. Bei 68 Patienten (27%) war das ZNS, bei 141 (55%) die Nieren und bei 35 (14%) waren beide Organsysteme beteiligt. Der Anteil von Patienten mit bereits eingetretenen Organschäden, gemessen am SLICC-DI, nahm von 2% 6 Monate nach Diagnosestellung innerhalb der mittleren Nachbeobachtung von 3,5 Jahren auf 34% zu (<sup>71</sup>Hiraki, et al., 2008). Patienten mit einer Beteiligung des ZNS und/oder der Nieren hatten ein größeres Risiko, Organschäden zu entwickeln als Patienten ohne Beteiligungen dieser Organsysteme und zeigten auch eine schnellere Progression dieser Schäden (70% vs 11%;  $p < 0,0001$ ; s. Abbildung 3-9) (<sup>71</sup>Hiraki, et al., 2008).

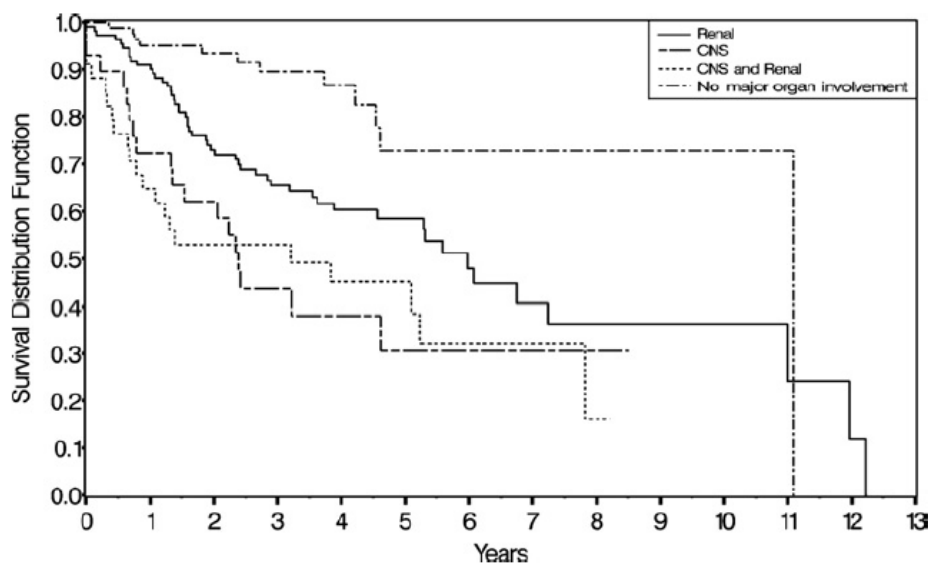


Abbildung 3-9: Kaplan-Meier-Kurven zu schadensfreiem Überleben kanadischer cSLE-Patienten mit Beteiligung des ZNS und/oder renalen Organsystems mit denen ohne diese Organbeteiligungen (<sup>71</sup>Hiraki, et al., 2008)

Höhere Mortalität: Einige Publikationen sehen eine höhere generelle Mortalität unter erwachsenen Patienten, doch ist die altersspezifische Mortalität (z.B. SMR) bei pädiatrischen SLE-Patienten höher (<sup>13</sup>Hersh, et al., 2010; <sup>18</sup>Harry, et al., 2018; <sup>62</sup>Ambrose, et al., 2016; <sup>72</sup>Fatemi, et al., 2017; <sup>73</sup>Joo, et al., 2016). Dieses erhöhte Risiko ist mit Organschäden und den Nebenwirkungen der langfristigen Medikation, insbesondere der Glukokortikoide assoziiert (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018). Weitere zu Morbidität und Mortalität beim cSLE beitragende Faktoren sind eine renale Beteiligung, Infektionen und kardiovaskuläre Erkrankungen (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018). In einer Fall-Kontroll-Studie von pädiatrischen (bei Diagnosestellung <18 Jahren) und adultem SLE (bei Diagnose 19-49 Jahre) betrug die Mortalität nach einem mittleren Follow-up von 4,4 Jahren in der pädiatrischen Population 19,4% und bei den erwachsenen SLE-Patienten 10,4% (<sup>59</sup>Tucker, et al., 2008).

In einer prospektiven Studie bei 1.112 koreanischen SLE-Patienten, die von 1998 bis 2012 beobachtet wurden, war das Risiko für cSLE-Patienten 3,3-fach höher als bei Patienten mit aSLE (95% KI: 1,3, 8,3,  $p=0,013$ ; <sup>73</sup>Joo, et al., 2016). Die gesamte SMR war in der cSLE-

Gruppe signifikant höher als in der mit aSLE (18,8, 95% KI: 8,6 - 35,6 vs 2,9, 95% KI: 2,1 - 3,9). Tabelle 3-2 zeigt die Studienergebnisse zur SMR für cSLE und aSLE nach Alter und Geschlecht (<sup>73</sup>Joo, et al., 2016).

Tabelle 3-2: SMR für cSLE und aSLE stratifiziert nach Alter und Geschlecht (nach <sup>73</sup>Joo, et al., 2016)

<b>Merkmal</b>	<b>Personen-Jahre</b>	<b>Beobachtete Todesfälle</b>	<b>Erwartete Todesfälle</b>	<b>SMR (95% KI)</b>
<b>Gesamt</b>	<b>8.396,3</b>	<b>53</b>	<b>15,71</b>	<b>3,37 (2,53 – 4,41)</b>
<b>cSLE</b>	<b>958,7</b>	<b>9</b>	<b>0,48</b>	<b>18,75 (8,57 – 35,59)</b>
Alter, Jahre				
10-19	106,8	3	0,03	100,00 (20,62 – 292,24)
20-39	843,4	6	0,44	13,64 (5,00 – 29,68)
Geschlecht				
weiblich	749,3	8	0,32	25,00 (10,79 – 49,26)
männlich	209,3	1	0,16	6,25 (0,16 – 34,82)
<b>aSLE</b>	<b>7.437,6</b>	<b>44</b>	<b>15,22</b>	<b>2,89 (2,10 – 3,88)</b>
Alter, Jahre				
20-39	2.985,9	23	1,97	11,68 (7,40 – 17,52)
40-59	3.842,1	14	7,01	2,00 (1,09 – 3,35)
60-79	592,7	7	5,66	1,24 (0,50 – 2,55)
Geschlecht				
weiblich	7.094,1	41	13,33	3,08 (2,21 – 4,17)
männlich	343,5	3	1,89	1,59 (0,33 – 4,64)

Die SMR wurde berechnet anhand eines Vergleichs mit der im Koreanischen Büro für nationale Statistik aufgezeichneten Normalbevölkerung von 1998 bis 2012. Der Bereich des Alters zum Todeszeitpunkt war beim cSLE 12-34 Jahre und beim aSLE 21-71 Jahre.

Der cSLE war ein signifikanter unabhängiger Risikofaktor für Mortalität (HR: 3,6; p=0,008). (<sup>73</sup>Joo, et al., 2016). Dieses Risiko war bei Patienten mit hämolytischer Anämie (HR: 7,2; 95% KI: 1,2 – 44,6; p=0,034) oder mit Antiphospholipid-Antikörpern (HR 3,8, 95% KI: 1,1 – 13,6; p=0,041) signifikant erhöht. Die Autoren vermuten eine mögliche Ursache in der schwereren Erkrankung und exzessiven Immunsuppressiva-Therapie beim cSLE verglichen mit dem aSLE und folgern, dass Patienten mit cSLE eine engere Überwachung und frühe Therapie benötigen, um ihr Überleben zu verbessern (<sup>73</sup>Joo, et al., 2016).

Die häufigsten Todesursachen in der cSLE-Gruppe waren bei 26 Patienten SLE-assoziierte Erkrankungen (z.B. pulmonale Manifestationen, Nierenversagen, ZNS-Lupus) und Infektionen, die in 11 Fällen tödlich verliefen (<sup>73</sup>Joo, et al., 2016). Dies deckt sich weitgehend mit anderen Daten, nach denen zu den wesentlichen Todesursachen beim pädiatrischen und

adulten SLE eine Nierenbeteiligung, schwere Krankheitsschübe und Infektionen gehören (<sup>74</sup>Bernatsky, et al., 2006;<sup>75</sup>Cervera, 2006;<sup>76</sup>González, et al., 2005;<sup>77</sup>Ocampo-Piraquive, et al., 2018).

Eine retrospektive Auswertung von Krankenakten (1992 bis 2013) von 180 iranischen Patienten mit cSLE (Diagnose  $\leq 18$  Jahre) und aSLE (Diagnose  $> 18$  Jahre) fand eine numerisch höhere Mortalitätsrate bei den cSLE-Patienten (11,1% vs 8,9%) (<sup>72</sup>Fatemi, et al., 2017). Nephritis, Infektionen und kardiovaskuläre Ereignisse waren die primären Todesursachen bei Kindern und Erwachsenen mit SLE, wobei Nephritis und Infektionen in der pädiatrischen Population proportional häufiger waren als bei den Erwachsenen (s. Tabelle 3-3, <sup>72</sup>Fatemi, et al., 2017).

Tabelle 3-3: Todesursachen bei Patienten mit cSLE und aSLE (<sup>72</sup>Fatemi, et al., 2017)

Todesursache	Pädiatrische Patienten (cSLE) n/N (%)	Erwachsene Patienten (aSLE) n/N (%)
Nephritis	10/20 (50%)	10/35 (29%)
Infektion	8/20 (40%)	10/35 (29%)
Kardiovaskuläres Ereignis	2/20 (10%)	13/35 (37%)

### ***Klinische Symptomatik und Verlauf des cSLE***

Der klinische Verlauf des SLE stellt sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie große Herausforderungen an den behandelnden Arzt (<sup>4</sup>Gladman, et al., 1999) was gleichermaßen für adulte und pädiatrische Patienten mit SLE/cSLE gilt (<sup>78</sup>Sawhney, 2016). Da die spezifischen Antikörper sich gegen Zellkernbestandteile richten, können nahezu alle Organsysteme betroffen sein (<sup>2</sup>Hedrich, et al., 2018;<sup>5</sup>D'Cruz, et al., 2007). Zu Beginn der Erkrankung besteht oft eine Kombination aus Fieber, Gewichtsverlust, Arthralgien oder Arthritis, einer Photosensitivität und/oder ein Schmetterlingserythem und eine Nierenbeteiligung (<sup>79</sup>Huggins, et al., 2016). Bei Diagnosestellung des cSLE sind oft viele Organsystemen involviert (s. Abbildung 3-10, nach <sup>18</sup>Harry, et al., 2018).

<b>Generelle Häufigkeit klinischer Symptome bei Diagnose eines cSLE</b>	
<b>Klinische Symptome</b>	<b>Häufigkeit beim cSLE (%)</b>
Konstitutionelle Symptome	47-92
Fieber	36-84
Mukokutan	79-97
Schmetterlingserythem	44-61
Photosensitivität	17-34
Muskuloskelettal	68-71
Arthritis	61-71
Hämatologisch	20-63
Anämie	9-23
Renal	41-53
Nephritis	20-53
Kardiopulmonal	24-36
Serositis	12-30
Neuropsychiatrisch	16-36
Kopfschmerz	5-22
Gastrointestinal	14-30

Abbildung 3-10: Übersicht zur Häufigkeit klinischer Zeichen und Symptome des cSLE bei der initialen Vorstellung (nach <sup>18</sup>Harry, et al., 2018, erstellt anhand von Information aus den Referenzen: <sup>3</sup>Silva, et al., 2012; <sup>68</sup>Kamphuis, et al., 2010; <sup>69</sup>Malattia, et al., 2013; <sup>80</sup>Klein-Gitelman, et al., 2016)

**Konstitutionelle Symptome:** Sowohl bei Diagnosestellung als auch im Verlauf sind Fieber, Gewichtsverlust, Unwohlsein und eine Lymphadenopathie die häufigsten konstitutionellen Symptome des cSLE (<sup>79</sup>Huggins, et al., 2016). Da keines dieser Symptome SLE-spezifisch ist, müssen andere Krankheitsprozesse wie Infektionen oder Malignome ausgeschlossen werden (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018).

**Mukokutane Symptome:** Eine Beteiligung der Haut ist initial und im Verlauf des cSLE überaus häufig. Die typischste kutane SLE-Manifestation ist das sogenannte Schmetterlingserythem, oft treten auch schmerzlose orale und nasale Ulzera auf oder eine nicht vernarbende Alopezie, typischerweise im Frontalbereich (<sup>21</sup>Mina, et al., 2010; <sup>81</sup>Levy, et al., 2012; <sup>82</sup>Silva, 2016; <sup>83</sup>Gomes, et al., 2016). Im Gegensatz zu Erwachsenen zeigen Kinder selten einen isolierten diskoiden Lupus (4,0%) (<sup>82</sup>Silva, 2016; <sup>83</sup>Gomes, et al., 2016). Ein diskoider Lupus wird narbig verheilen und nahezu alle dieser Kinder entwickeln einen cSLE (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018).

**Muskuloskelettale Symptome:** Die Mehrheit der cSLE-Patienten hat eine Arthritis, definiert als Gelenkschwellung mit Schmerzen und/oder Bewegungseinschränkung. Typisch ist eine Gelenksteifigkeit am Morgen oder nach längerer Inaktivität. Die Arthralgie oder Arthritis ist mild bis schwer und betrifft oft die kleinen Gelenke der Hände und Füße (<sup>82</sup>Silva,

2016;<sup>83</sup>Gomes, et al., 2016;<sup>84</sup>Lehman, et al., 2016). Weniger als 5% der cSLE-Patienten haben eine chronische Arthritis (<sup>82</sup>Silva, 2016), die zu einer „Jaccoud-Arthropathie“ genannten Ulnardeviation der Hände führen kann (<sup>85</sup>Ruano, et al., 2017). Beim cSLE können auch Muskelschmerzen und eine Myositis auftreten. Trotz nur leichter Schwäche kann die entzündliche Myositis zu hohen Muskelenzym-Titern führen (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018;<sup>83</sup>Gomes, et al., 2016).

Beteiligung der Nieren: Eine Lupusnephritis ist beim cSLE ein wichtiger Prädiktor für das Langzeit-Überleben, besonders wenn es nicht gelingt, sie früh unter Kontrolle zu bringen (<sup>82</sup>Silva, 2016;<sup>84</sup>Lehman, et al., 2016;<sup>86</sup>Chaigne, et al., 2017;<sup>87</sup>Sule, et al., 2015). Sie ist häufiger bei Patienten afrikanischer, asiatischer oder mediterraner Herkunft (<sup>88</sup>Wallace, et al., 2013;<sup>89</sup>Barsalou, et al., 2013). Der diagnostische Goldstandard ist die Nierenbiopsie, die indiziert ist bei einer nicht anders zu erklärenden Proteinurie oder einem abnormen Urinsediment. Es gibt 6 histologisch unterschiedene Klassen der Lupusnephritis (<sup>90</sup>Weening, et al., 2004):

- Klasse I: Minimale mesangiale Lupusnephritis
- Klasse II: Mesangiale proliferative Lupusnephritis
- Klasse III: Fokale Lupusnephritis (aktiv und chronisch; proliferativ und sklerosierend)
- Klasse IV: Diffuse Lupusnephritis (aktiv und chronisch; proliferativ und sklerosierend; segmental und global)
- Klasse V: Membranöse Lupusnephritis
- Klasse VI: Fortgeschrittene sklerosierte Lupusnephritis

Insbesondere die Klasse IV-Lupusnephritis hat eine schlechte Prognose und erfordert die schnelle Initiierung einer Therapie mit Kortikosteroiden und Immunsuppressiva (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018).

Kardiopulmonale Symptome: Thorakale Schmerzen aufgrund einer Pleuritis oder Perikarditis sind typische kardiopulmonale Manifestationen des cSLE (<sup>88</sup>Wallace, et al., 2013;<sup>91</sup>Couture, et al., 2016;<sup>92</sup>Beresford, et al., 2005). Die pulmonalen Befunde beim cSLE sind vielfältig aber eine Hämoptyse als Kennzeichen einer pulmonalen Blutung und eine Dyspnoe als Hinweis auf eine mögliche Lungenembolie müssen als medizinische Notfälle gesehen werden. Weitere mögliche Ursachen für eine Dyspnoe können kardiale Beteiligungen, wie eine entzündliche Endkarditis und Myokarditis sein (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018;<sup>79</sup>Huggins, et al., 2016;<sup>91</sup>Couture, et al., 2016;<sup>92</sup>Beresford, et al., 2005).

Neurologische Störungen: Auffälligkeiten des Zentralnervensystems (ZNS) beginnen meist innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung und können initiale cSLE-Manifestationen sein (<sup>83</sup>Gomes, et al., 2016). Häufige ZNS-Manifestationen sind Kopfschmerzen, Stimmungsveränderungen, neu einsetzende Krampfanfälle, Psychosen, zerebrovaskuläre Erkrankungen oder eine Chorea (<sup>93</sup>Bader-Meunier, et al., 2005). Der neuropsychiatrische Lupus



ist eine Ausschlussdiagnose; andere Ätiologien wie akute oder chronische Infektionen, Freizeitdrogen, primär psychiatrische Krankheiten, Malignome, Traumata und metabolische Störungen müssen ausgeschlossen werden (<sup>94</sup>Hollander, et al., 2013). Die neurokognitive Testung und Magnetresonanz-Bildgebung des Gehirns werden heutzutage zur Bewertung breit genutzt (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018;<sup>95</sup>Lee, et al., 2016;<sup>96</sup>Pons-Estel, et al., 2010).

**Gastrointestinale Symptome:** Zu den häufigeren gastrointestinalen Symptomen des cSLE gehören abdominelle Schmerzen und Anorexie (<sup>88</sup>Wallace, et al., 2013;<sup>97</sup>Richer, et al., 2007). Besonders im Rahmen schwerer abdomineller Symptome muss sowohl eine Autoimmunpankreatitis als auch eine Vasculitis des Darms in Betracht gezogen werden. Übelkeit und Erbrechen treten häufiger infolge der eingesetzten Therapie (Kortikosteroide, NSAR) auf als krankheitsbedingt (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018;<sup>98</sup>Bert, et al., 2017).

**Medizinische Notfälle beim cSLE:** Verschiedene Komplikationen des cSLE erfordern eine unmittelbare Erkennung und Berücksichtigung, um rechtzeitig eine angemessene Therapie einleiten zu können. Abbildung 3-11 fasst medizinische Situationen zusammen, die bei Patienten mit cSLE die prompte Intervention eines Arztes erfordern. Das allgemein erhöhte Infektionsrisiko, einschließlich einer möglichen Sepsis, erfordert generell eine umfassende Abklärung jedes febrilen Patienten mit cSLE (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018).

<b>Zusammenfassung von Zeichen und Symptomen einer möglichen Notfallsituation beim SLE</b>	
<b>Zeichen/Symptome</b>	<b>Differentialdiagnostische Erwägungen</b>
Fieber	Infektion. Möglicher Krankheitsschub. Makrophagen-Aktivierungssyndrom erwägen.
Thrombose/Hämoptyse	Arteriell/venös. Auf Antiphospholipidsyndrom untersuchen.
Brustschmerzen	Pleuritis, Perikarditis, Lungeninfarkt/-Embolie.
Dyspneu	Pneumonie, alveoläre Hämorrhagie, Pleuraergüsse, Herzinsuffizienz.
Kopfschmerzen	Vaskulärer Kopfschmerz, Meningitis, Thrombus, Schlaganfall, hypertensive Krise.
Mentale Veränderungen	Cerebritis, hypertensive Krise.
Hautrötung	Vaskuläre Läsionen, palpable Purpura, Infarkt. Makrophagen-Aktivierungssyndrom erwägen.
Ikterus	Autoimmun-Hämolyse. Autoimmun-Hepatitis.
Petechien	Thrombotische Thrombozytopenie. Thrombozytopenie.
Anfälle	Cerebritis, Infektion, metabolische Gründe, hypertensive Krise.

Abbildung 3-11: Übersicht zu Zeichen und Symptomen, die auf eine mögliche Notfallsituation beim SLE hinweisen können (nach <sup>18</sup>Harry, et al., 2018)

Die chronische Erkrankung SLE verläuft typischerweise in Schüben („waxing and waning“, wachsen und verschwinden). Dabei werden, wie in Abbildung 3-12 dargestellt, grundsätzlich drei Muster der Krankheitsaktivität unterschieden (<sup>99</sup>Barr, et al., 1999):

- rezidivierend-remittierend – Phasen einer aktiven Erkrankung (Schübe) im Wechsel mit Perioden der Inaktivität
- chronisch aktiv – die Erkrankung ist für mindestens ein Jahr dauerhaft aktiv
- langfristig ruhend – ruhende Erkrankung für mindestens ein Jahr.

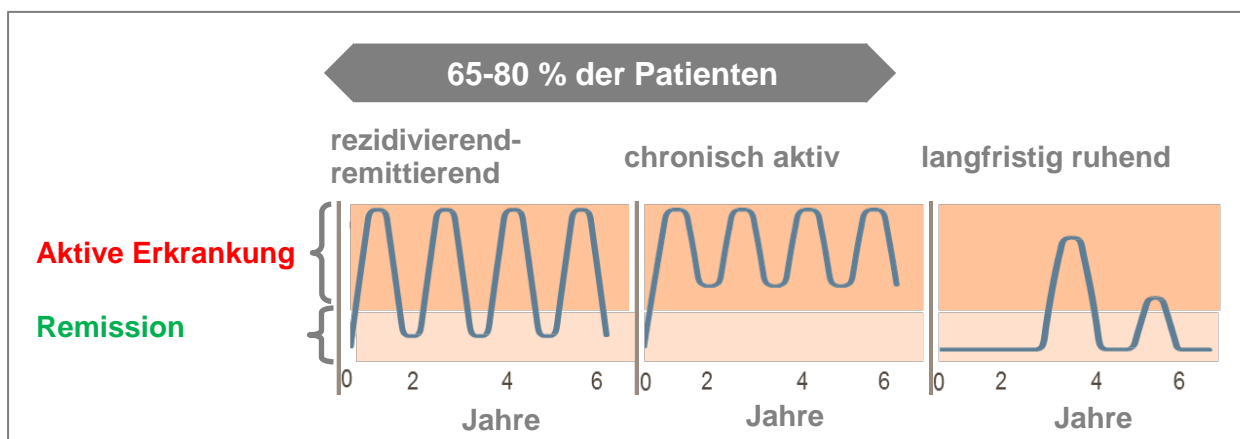


Abbildung 3-12: Verlaufsmuster der SLE-Krankheitsaktivität (nach <sup>99</sup>Barr, et al., 1999)

Eine prospektive Studie (n=204) mit einer mittleren Beobachtungszeit von 4,5 Jahren und quartalsweiser Evaluation hat gezeigt, dass etwa 3/4 der konsekutiv rekrutierten SLE-Patienten einen chronisch aktiven Verlauf oder rezidivierende Aktivität haben, bei der eine erreichte Remission nur passager ist. Die dauerhafte Remissionsrate ist niedrig (<sup>99</sup>Barr, et al., 1999).

Der Frage nach der Häufigkeit einer dauerhaften Remission wurde anhand der sehr gut untersuchten und publizierten Toronto-Lupus-Kohorte gestellt (<sup>100</sup>Urowitz, et al., 2005). 46 (6,5%) der 703 evaluierbaren Patienten erreichten eine komplette Remission für mindestens ein Jahr und nur 12 Patienten (1,7%) erfüllten die strengen Kriterien dieser Studie für eine prolongierte Remission (5 aufeinanderfolgende Jahre ohne Krankheitsaktivität (SLEDAI=0) und ohne medikamentöse Behandlung) (<sup>100</sup>Urowitz, et al., 2005). Dies sind allerdings Ergebnisse in einem Erwachsenen-Kollektiv mit SLE. Wie bereits ausgeführt, haben Kinder mit SLE sowohl bei Diagnosestellung als auch im Verlauf eine aktivere Erkrankung als Erwachsene (<sup>15</sup>Livingston, et al., 2012;<sup>56</sup>Mina, et al., 2013;<sup>68</sup>Kamphuis, et al., 2010).

## Krankheitsaktivität, Organschädigung, Morbidität und Mortalität des SLE

Die Kausalkette beim SLE ist linear, direkt miteinander verknüpft und solide belegt:

### Krankheitsaktivität

- Krankheitsschübe
- Kortikosteroidbedarf
- Organschäden
- Mortalität

Die **Krankheitsaktivität** kann definiert werden als die reversiblen Manifestationen der zugrundeliegenden inflammatorischen Prozesse (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018;<sup>101</sup>Borgia, et al., 2015). Die kumulative Krankheitsaktivität über die Zeit ist der beste einzelne Prädiktor für Organschäden – auch beim cSLE (<sup>102</sup>Brunner, et al., 2002).

**Krankheitsschübe** stellen eine Zunahme der Krankheitsaktivität des cSLE dar, die definiert ist als eine „messbare Verschlechterung der Krankheitsaktivität in mindestens einem Organsystem, die neue oder zunehmende klinische Zeichen und Symptome und/oder Laborparameter, welche als klinisch signifikant angesehen werden und für die [...] in Abhängigkeit von der Schwere des Schubes eine **intensivierte Therapie** erwogen werden sollte“ (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018;<sup>103</sup>Brunner, et al., 2010;<sup>104</sup>Weiss, et al., 2007;<sup>105</sup>Ruperto, et al., 2011). Insbesondere die Dauer der Gabe hochdosierter **Kortikosteroide** und ihre kumulative Dosis sind wichtige Risikofaktoren für die Entstehung von Organschäden beim cSLE (<sup>102</sup>Brunner, et al., 2002).

**Organschäden** sind dem gegenüber irreversible degenerative Gewebs- und Organveränderungen **durch die Krankheitsaktivität oder die SLE-Therapie** (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018). Zur Messung der Organschäden wird auch beim cSLE der SLICC/ACR Damage-Index (SDI) genutzt (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018;<sup>102</sup>Brunner, et al., 2002).

Patienten mit jeglicher Form von Organschäden des cSLE, gleichbedeutend einem SDI von größer als 0, haben ein **erhöhtes Risiko zu sterben** und ein erhöhtes Risiko, **weitere Organschäden** im Rahmen ihres cSLE zu entwickeln (<sup>102</sup>Brunner, et al., 2002).

Die Diagnose eines SLE in der Kindheit/Jugend stellt einen wichtigen Risikofaktor für die Morbidität und Mortalität als Erwachsener dar (<sup>13</sup>Hersh, et al., 2010;<sup>18</sup>Harry, et al., 2018;<sup>57</sup>Brunner, et al., 2008). Die erhöhte Morbidität und Mortalität des cSLE ist Krankheitsassoziierten Organschäden und Nebenwirkungen der Medikation zuzuordnen, insbesondere einem langfristigen Steroid-Einsatz (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018). Eine Nierenbeteiligung, opportunistische und sonstige Infektionen, Myokardinfarkte und koronare Herzkrankheit bleiben für Patienten mit cSLE auch im Erwachsenen-Alter wesentliche Gründe für Morbidität und Mortalität (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018;<sup>72</sup>Fatemi, et al., 2017;<sup>106</sup>Björnådal, et al., 2004). Auch Malignome sind beim cSLE häufiger als in der altersangepassten Population. Das Risiko liegt bei 1,6 Krebserkrankungen pro 1000 Patientenjahre und damit besteht eine erhöhtes standardisiertes Inzidenz-Verhältnis von 4,13 (95% KI 2,26-6,93) (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018;<sup>107</sup>Bernatsky, et al., 2017).

Wie oben bereits ausgeführt zeigen pädiatrische SLE-Patienten gegenüber adulten eine höhere serologische Aktivität, demzufolge eine höhere Krankheitsaktivität mit häufiger schweren Organbeteiligungen mehr Organschäden und eine höhere Mortalität.

### **Diagnostik und Monitoring des cSLE**

Angesichts des schubförmigen, remittierenden und vergleichsweise aggressiven Verlaufs des SLE im Kindes- und jugendlichen Alter, ist eine frühe Diagnosestellung ein wichtiger Schlüssel zur Prävention Schub-assoziiertes Organschäden beim SLE (<sup>78</sup>Sawhney, 2016). Allerdings gibt es keine definierten Kriterien zur Diagnose von SLE bei Kindern (<sup>78</sup>Sawhney, 2016;<sup>108</sup>Groot, et al., 2017).

In Ermangelung derer werden die eigentlich für Studienzwecke entwickelten Krankheits-Klassifikationskriterien von ACR und SLICC auch im klinischen Alltag genutzt, um die Diagnose SLE zu stellen (<sup>78</sup>Sawhney, 2016). Vorhandenen Evidenz legt nahe, dass beim cSLE die SLICC-Kriterien zu bevorzugen sind, die auch Grundlage für die Überweisung zum pädiatrischen Rheumatologen sein können (<sup>108</sup>Groot, et al., 2017).

Besonders in Fällen ohne dermatologische Manifestationen kann die Diagnosestellung schwierig sein. Eine in UK durchgeführte Studie fand beim pädiatrischen SLE eine mittlere Dauer von 0,4 Jahren von Symptombeginn bis zur Diagnose (Bereich 0,0 bis 14,1 Jahre; IQR 0,2 bis 1,4 Jahre) (<sup>109</sup>Smith, et al., 2013). Das mittlere Alter war bei Symptombeginn 11,5 Jahre (Bereich 0,1 bis 16,8 Jahre; IQR 8,8 bis 13,8 Jahre) und bei Diagnosestellung 12,2 Jahre (Bereich 0,1 bis 17,1 Jahre; IQR 9,2 bis 14,2 Jahre) (<sup>109</sup>Smith, et al., 2013). Die Diagnose cSLE sollte bei Kindern mit langwierigem Fieber, Zytopenien oder multiplen Organbeteiligungen nicht primär ausgeschlossen werden (<sup>78</sup>Sawhney, 2016).

Angesichts der möglichen Beteiligung jedes Organsystems beim cSLE, ist zur Diagnostik eine detaillierte klinische Untersuchung durchzuführen, einschließlich Maßnahmen wie der Tanner-Skala zur physischen Entwicklung, Blutdruckmessung sowie die gründliche Bewertung von Haut, Gelenken und Organsystemen (<sup>78</sup>Sawhney, 2016;<sup>108</sup>Groot, et al., 2017). Die frühe Erkennung von Organbeteiligungen ist wichtig, um daraus resultierende Organschäden zu begrenzen. Daher werden auch EKG und Echokardiografie als initiale Screening-Untersuchung empfohlen, die periodisch wiederholt werden sollen, um eine kardiopulmonale Beteiligung zu messen und zu monitorieren (<sup>108</sup>Groot, et al., 2017).

Laboruntersuchungen können bei Diagnose, Monitoring der Krankheitsschwere und der Erkennung von Schüben des cSLE helfen. Bei Krankheitsbeginn zeigt die Mehrheit der cSLE-Patienten positive antinukleäre Antikörper (ANA) (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018). Auch wenn ANA bei 10-30% der Bevölkerung gefunden werden und damit nicht SLE-spezifisch sind, ist ein hoher ANA-Titer bei Diagnose ein starker Indikator für den cSLE (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018). Umgekehrt macht ein Fehlen von ANA die Diagnose cSLE höchst unwahrscheinlich (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018).

Bis zu 91% der cSLE-Patienten haben Antikörper gegen doppelsträngige DNA (anti-dsDNA) (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018;<sup>73</sup>Joo, et al., 2016). Da dieser Laborwert spezifisch für den SLE ist, kann eine Labor-Untersuchung auf anti-dsDNA bei Kindern erfolgen, um die Diagnose zu sichern (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018). Tabelle 3-4 gibt eine Übersicht zu den hilfreichen Laboruntersuchungen zur Diagnose bei Kindern mit SLE:

Tabelle 3-4: Empfohlene Laboruntersuchungen für die Diagnose des cSLE (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018)

Laboruntersuchung	Klinischer Bezug
<b>Basis-Laboruntersuchungen</b>	
Komplettes Blutbild	Bewertung Zytopenie
Komplettes metabolisches Panel	Transaminasenerhöhung, Hypoalbuminämie, erhöhtes Kreatinin (Lupusnephritis)
Entzündungsparameter (Blutsenkung, CRP)	Unspezifisch; Blutsenkung in der Regel aufgrund der Inflammation bei aktiver Erkrankung erhöht, nützlich im Monitoring der Erkrankung; ein Anstieg kann ein Anzeichen für einen Schub oder steigende Krankheitsaktivität sein  Dauerhaft hohe CRP-Werte können das kardiovaskuläre Risiko widerspiegeln; akut ist ein hoher CRP-Wert eher Anzeichen für eine Infektion als für einen Schub
Urin-Analyse	Screening auf Proteinurie, Hämaturie, Leukozyturie sowie granuläre oder Erythrozytenzylinder
Komplement-Spiegel, Insbesondere C3/C4	Niedrige Spiegel bei aktiver Erkrankung und Schüben zu erwarten
<b>Autoantikörper gegen</b>	
ANA	Positiv in der Mehrzahl der SLE-Patienten aber nicht spezifisch  Korrelieren nicht mit der Krankheitsaktivität oder Schüben  Nicht zum Monitoring der Erkrankung genutzt
dsDNA	Hochspezifisch für cSLE  Bei bis zu 75% der cSLE-Patienten vorhanden  Assoziiert mit Lupusnephritis

Laboruntersuchung	Klinischer Bezug
	Kann hilfreich sein zum Monitoring der Aktivität und der Prädiktion von Schüben
Histone	Positiv bei in 50% bis 80% der Patienten Reflektiert die Krankheitsaktivität Nicht hilfreich bei der Unterscheidung zwischen SLE und Medikamenten-induziertem Lupus
SS-A(Ro)/SS-B (La)	Sjögren-Syndrom Kongenitaler Herzblock bei Neugeborenen Photosensitivität und subakut kutaner Lupus Reflektiert nicht die Krankheitsaktivität
Smith (Sm)	Hochspezifisch für SLE Nicht reflektiv oder prädiktiv für Krankheitsaktivität
RNP	Positive bei SLE, korreliert aber nicht mit klinischen Merkmalen Mischkollagenose/überlappende Merkmale bei hohen isolierten
Ribosomale P-Proteine	Neuropsychiatrischer Lupus

Die Europäische SHARE-Initiative (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe) hat basierend auf dem Review von 51 Publikationen 25 Evidenz-basierte Empfehlungen sowohl zur Diagnose als auch zum Management des cSLE herausgegeben (<sup>108</sup>Groot, et al., 2017). Tabelle 3-5 gibt einen detaillierten Überblick zu den Empfehlungen für Diagnostik und Monitoring.

Tabelle 3-5: Empfehlungen zu Diagnose und Monitoring des cSLE (<sup>108</sup>Groot, et al., 2017) (Übersetzung GSK)

Empfehlung
<b>Diagnostik</b>
Basierend auf der aktuellen Evidenz können die SLICC-Kriterien zur Klassifikation des cSLE genutzt werden

**Empfehlung**

Bei Vorliegen positiver ANA kombiniert mit mindestens zwei klinischen SLICC-Kriterien oder bei positiven ANA kombiniert mit mindestens einem klinischen und einem immunologischen SLICC-Kriterium ist die Überweisung zu einem pädiatrischen Rheumatologen erforderlich

Wird die Diagnose cSLE in Betracht gezogen, sollten routinemäßig anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro/SS-A und anti-La/SS-B (diese vier werden als ENA bezeichnet) bestimmt werden

Im klinischen Kontext kann bei einem Patienten mit positive ANA aber negativen anti-dsDNA und ENA die Diagnose eines cSLE noch immer gestellt werden

Bei Patienten mit cSLE, besonders wenn sie jung sind, sollte eine hereditäre Komplement-Defizienz erwogen werden

Bei allen Patienten mit cSLE sollte bei Diagnosestellung ein Röntgen-Thorax erfolgen

Alle Patienten mit cSLE sollten bei Diagnosestellung mittels EKG und Echokardiographie auf kardiale Anomalien gescreent werden

Patienten mit cSLE, die respiratorische Symptome oder Zeichen entwickeln (bei Abwesenheit einer akuten Infektion), sollten eine pulmonale Funktionsuntersuchung durchlaufen einschließlich der CO-Diffusionskapazität

Eine Belastungsintoleranz sollte bei Patienten mit cSLE abgeklärt werden. Zu den initialen Untersuchungen sollten ein Röntgen-Thorax, eine pulmonale Funktionsuntersuchung (einschließlich CO-Diffusionskapazität), eine Echokardiographie und ein EKG gehören.

Bei cSLE-Patienten sollte ein unklares Fieber die Suche nach einer Infektion und einem Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom triggern

Bei Verdacht auf ein Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom sollte zur Sicherung der Diagnose und zum Ausschluss anderer Diagnosen eine Knochenmarkspunktion erwogen werden. Ist der Patient bei Verdacht auf ein Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom klinisch instabil, sollte die Therapie nicht verzögert werden falls eine Knochenmarkspunktion nicht möglich ist

**Empfehlung****Monitoring**

Eine aktive Erkrankung sollte regelmäßig anhand der folgenden Parameter monitoriert werden: komplette klinische Untersuchung einschließlich Größe, Gewicht und Blutdruck, Urin-Stix, Proteinurie-Bewertung, Blutuntersuchungen einschließlich Albumin, Kreatinin, eGFR, Blutsenkung, Komplement C3 und C4, anti-dsDNA und komplettes Blutbild

Eine klinische Bewertung sollte üblicherweise in den ersten 2-4 Monaten nach Diagnosestellung oder einem Schub alle 2-4 Wochen erfolgen, danach in Abhängigkeit vom Therapieansprechen

Kinder unter systemischen Glukokortikoiden sollten regelmäßig auf lineares Wachstum beurteilt werden

Bei allen Kindern mit cSLE sollte die Krankheitsaktivität regelmäßig bewertet werden, wofür ein standardisiertes Instrument zur Messung der Krankheitsaktivität, wie der SLEDAI-2k oder pBILAG-2004, zu nutzen ist

Bei allen Kindern mit cSLE sollten jährlich die Krankheits-assoziierten Organschäden unter Nutzung eines standardisierten Instruments zu deren Messung, wie dem pädiatrischen SDI, bewertet werden

Alle Patienten mit cSLE sollten Zugang zu einem Ophthalmologen haben

Für Patienten mit cSLE, die Hydroxychloroquin nehmen, sollte ein jährliches Augen-Screening erwogen werden

Bei Patienten mit Hautmanifestationen kann ein Sonnenschutz vorteilhaft sein und sollte erwogen werden

Beim Lupus ist ein koordiniertes Transitions-Programm mit pädiatrischen Experten und denen für Erwachsene entscheidend, um die Kontinuität der Versorgung und Therapie-Adhärenz sicherzustellen und die langfristigen Ergebnisse einschließlich der Verhinderung von Todesfällen zu optimieren

**Therapie des cSLE*****Aktuelle Therapie des cSLE***

Es gibt kaum robuste Evidenz, die das Management des SLE bei Kindern und Jugendlichen stützt. Große, randomisierte und kontrollierte klinisch Studien fehlen in der pädiatrischen Population. Bis heute werden Therapieentscheidungen von Konsensus-Guidelines geleitet, die ihrerseits auf Daten aus kleinen retrospektiven Fallserien stammen oder von erwachsenen Patienten extrapoliert werden (<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016; <sup>110</sup>Arıcı, et al., 2015; <sup>111</sup>Silva, et al., 2016). Bis zur Zulassung von Belimumab durch die FDA im April 2019 (<sup>112</sup>FDA, 2019) waren keine Medikamente seitens der EMA oder FDA explizit zur Therapie des cSLE bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren zugelassen und die off-label-Therapie stützt sich auf eine Reihe von Medikamenten, die bei Erwachsenen eingesetzt werden (<sup>6</sup>Brunner, et al., 2018). Der Mangel an für den cSLE zugelassenen Medikamenten führt zu Verzögerungen in der Einleitung einer angemessenen Therapie, da Ärzte nur eingeschränkt off-label-Therapeutika einsetzen können, besonders wenn deren Preis hoch ist (<sup>6</sup>Brunner, et al., 2018).



Das Management des cSLE erfordert einen multidisziplinären Ansatz, der eine Reihe von Spezialisten einbindet, einschließlich pädiatrischer Rheumatologen, deren Erfahrung ein breites Spektrum klinischer SLE-Manifestationen abdeckt. Die unterstützende Versorgung in Ergänzung zur medikamentösen Therapie ist ein wichtiges therapeutisches Element, das den Sonnenschutz, eine ausgewogene Ernährung mit niedrigem Salz-Konsum, regelmäßige Bewegung, den Impfschutz und die prompte Behandlung von Infektionen beinhaltet (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018;<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016;<sup>111</sup>Silva, et al., 2016).

Die wesentlichen Therapieziele beim cSLE sind: (<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016;<sup>111</sup>Silva, et al., 2016)

- Kontrolle der Symptome
- Krankheitskontrolle
- Verbesserung der QoL
- Verhinderung irreversibler Organschäden

Das pharmakologische Management des cSLE fokussiert sich auf die Immunsuppression zur Kontrolle der Krankheitsaktivität. Die Therapie erfolgt individuell zugeschnitten mit einer Intensität, die von der Schwere der Krankheit und deren Organbeteiligungen abhängt (<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016;<sup>111</sup>Silva, et al., 2016). Glukokortikoide spielen noch immer eine zentrale Rolle im Management des cSLE. Immunsuppressiva, Antimalariamittel und krankheitsmodifizierende biologische Therapien werden ebenfalls eingesetzt (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018;<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016;<sup>111</sup>Silva, et al., 2016).

#### Antimalariamittel

Hydroxychloroquin (HCQ) ist ein first-line-Therapeutikum beim cSLE mit einer weiterhin zunehmenden Evidenz für einen positiven Effekt im Sinne einer reduzierten Morbidität und Mortalität (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018). Es kann über alle Schweregrade und Manifestationen eingesetzt werden und verbessert konstitutionelle, Haut- und muskuloskelettale Symptome, senkt die Krankheitsaktivität und Schübe (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018;<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016). Dennoch wurden beim cSLE keine klinischen Studien mit HCQ durchgeführt.

HCQ wird üblicherweise in einer Dosis von 5 bis 6,5 mg/kg/Tag (Maximaldosis 400mg/Tag) verordnet und kann bei einer milden Erkrankung als Monotherapie eingesetzt werden (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018;<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016). Die Verträglichkeit wird als gut berichtet und es sollte beim cSLE als Dauer-Therapie eingesetzt werden. Aufgrund des Risikos für Thrombopenie, Agranulozytose und aplastische Anämie ist es bei einem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel kontraindiziert (<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016). Häufige Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-6 aufgeführt.

#### Glukokortikoide (GC)

Trotz ihrer bekannten Nebenwirkungen bleiben GC ein zentraler Baustein der cSLE-Therapie (<sup>2</sup>Hedrich, et al., 2018;<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016). Sie werden bei jedem Schweregrad der Erkrankung eingesetzt, von der topischen Applikation oder niedrig dosierten oralen Gabe bei

milder bis moderater Erkrankung bis zum hochdosierten oralen oder intravenösen Einsatz bei schweren Krankheitsbildern. Die spezifischen Dosis-Regime variieren mit der Schwere der Krankheit. Trotzdem wurden zum Einsatz von GC beim cSLE keine kontrollierten klinischen Studien durchgeführt. Damit wurde auch die Häufigkeit, Dauer sowie die effektivste und sicherste GC-Dosis nicht ermittelt (<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016). Im Vergleich zu Erwachsenen werden Kinder mit SLE häufiger mit hohem GC-Dosen behandelt, was möglicherweise zur höheren Inzidenz und dem früheren Einsetzen von Organschäden beim cSLE beiträgt (<sup>21</sup>Mina, et al., 2010).

Aufgrund des bei Erwachsenen untersuchten Profils unerwünschter Nebenwirkungen einschließlich irreversibler Organschäden bestehen im Einsatz von GC bei im Wachstum befindlichen Kindern Bedenken, insbesondere hinsichtlich der Beeinträchtigung des Körperbildes, der Knochenmarkstoxizität und des Wachstumspotenzials (<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016). Deshalb fordert das Management des cSLE eine Minimierung der GC-Dosis, indem auf die niedrigst-mögliche Dosis herabtitriert wird, alternierend dosiert und GC-sparende Präparate eingesetzt werden (<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016). Häufige Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-6 aufgeführt.

### Immunsuppressive Therapien

Die Immunsuppressiva Cyclophosphamid (CYC) und Mycophenolat-Mofetil (MMF) werden bei moderater bis schwerer Erkrankung eingesetzt. Da die Lupusnephritis beim pädiatrischen SLE eine häufige und schwere Manifestation ist, wird MMF verbreitet eingesetzt und ist empfohlen zur Induktions- und Erhaltungstherapie durch die Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA), die EULAR-Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) und die Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Da MMF mit weniger Nebenwirkungen assoziiert ist als CYC (s. Tabelle 3-6) wird es beim cSLE sowohl als Induktions- als auch als Erhaltungstherapie eingesetzt, besonders bei Patienten mit einer renalen Beteiligung (<sup>2</sup>Hedrich, et al., 2018). Die beim cSLE empfohlene Dosis variiert von 600mg/m<sup>2</sup>/Tag bis 1.500mg/m<sup>2</sup>/Tag bis zu einer Maximaldosis von 3g/Tag. Nur eine einzige randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zur Wirksamkeit und Sicherheit von MMF bei LN hat cSLE-Patienten eingeschlossen (Alter 12 bis 18 Jahre; n=24), angesichts der niedrigen Patientenzahl waren keine statistischen Unterschiede beobachtet worden. In einer nicht kontrollierten Studie und retrospektiven Fallserien zeigte MMF eine Verbesserung der renalen Funktion und Krankheitsaktivität und hatte bei cSLE-Patienten mit LN einen GC-sparenden Effekt (<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016).

CYC ist ein potentes Immunsuppressivum mit breitem Spektrum, das generell ein Reserve-Medikament für cSLE-Patienten mit schweren Organbeteiligungen ist, die eine schnelle Krankheitskontrolle brauchen (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018;<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016). Da es bereits vor 60 Jahren entwickelt wurde, ist sein Einsatz bei Kindern im Vergleich zu anderen Therapien relativ gut etabliert (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018;<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016). Klinische Studien haben seine Wirksamkeit in der Remissions-Induktion bei schwerer cSLE-LN gezeigt (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018;<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016). Es wird in den Konsensus-Guidelines zur LN bei cSLE (CARRA, EULAR/ERA-EDTA, KDIGO) als Alternative zu MMF empfohlen. Die

Therapieempfehlungen der monatlichen Infusionen zur Remissions-Induktion einer LN variieren in der Therapiedauer (3-6 Monate) und Dosis (500 mg/m<sup>2</sup> bis 1500 mg/m<sup>2</sup>). CYC ist mit einer Reihe ernsthafter Nebenwirkungen und Toxizitäten assoziiert, die den Einsatz bei Kindern limitieren (s. Tabelle 3-6). Dies schließt Infektionen, Malignome, Nieren- und Harnblasen-Toxizität und ein Gonadenversagen ein (<sup>2</sup>Hedrich, et al., 2018;<sup>18</sup>Harry, et al., 2018;<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016). Obwohl eine irreversible Infertilität durch Gonadenversagen bei Erwachsenen häufiger beobachtet wird als bei Kindern, ist es ein wichtiger Risikofaktor, der bei pädiatrischen Patienten zu berücksichtigen ist und ein enges Monitoring der Gesamtdosis erfordert (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018;<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016).

Azathioprin (AZA) wird als orales Medikament bei milder bis moderater Erkrankung genutzt, um GC einzusparen (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018;<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016). Die Dosierung kann von 1 mg/kg/Tag auf bis zu 3 mg/kg/Tag titriert werden. Es wird auch im Rahmen der Erhaltungstherapie bei Patienten eingesetzt, die zur Therapie schwerer Organmanifestationen, wie z.B. mukokutane, renale oder neuropsychiatrische Beteiligungen, eine intensive Therapie erhalten haben. Dennoch wurden mit AZA keine kontrollierten klinischen Studien beim cSLE durchgeführt (<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016). Häufige Nebenwirkungen von AZA (s. Tabelle 3-6) schließen gastrointestinale Störungen, Leukopenie, Hepatotoxizität und ein erhöhtes Malignom-Risiko ein (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018).

Zum Einsatz von Methotrexat (MTX) beim cSLE gibt es nur limitierte Daten und sein Effekt ist generell mäßig (<sup>2</sup>Hedrich, et al., 2018;<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016). Es wird vor allem in der Behandlung mukokutaner oder muskuloskelettaler Manifestationen, wie Arthritis oder entzündliche Hautveränderungen eingesetzt. Übelkeit und Erbrechen sind häufige Nebenwirkungen von MTX (s. Tabelle 3-6), was seinen langfristigen Einsatz bei cSLE-Patienten limitiert. Die begleitende Gabe von Folsäure kann die gastrointestinalen und die Nebenwirkungen der Mundschleimhaut verbessern (<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016). Auch MTX ist mit Hepatotoxizität, Lungenschäden und Myelosuppression (selten) assoziiert (<sup>2</sup>Hedrich, et al., 2018).

### Aktive Therapie-Ansätze

Belimumab und Rituximab sind Krankheits-modifizierende biologische Therapeutika, die bei erwachsenen Patienten mit SLE eingesetzt werden und die in klinischen Studien zur Therapie des cSLE bei pädiatrischen Patienten untersucht wurden (<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016).

Rituximab (RTX) ist das beim cSLE am häufigsten eingesetzte Biologikum. Dieser Einsatz wird nur durch limitiert robuste kontrollierte Evidenz zur Effektivität bei pädiatrischen Patienten gestützt (<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016). Es wird generell als Reserve-Therapeutikum bei schwerem cSLE gegeben, wenn andere Therapien versagt haben oder durch Nebenwirkungen limitiert wurden. Retrospektive Studien und Fallserien haben gezeigt, dass RTX bei Patienten, die auf die Standardtherapie nicht angesprochen haben, die Krankheitsaktivität und den GC-Bedarf reduzieren kann. Es findet zunehmend Berücksichtigung als Teil des Routine-Managements des schweren cSLE (<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016). Fallberichte und kleine Fallserien beim cSLE deuten an, dass RTX effektiv ist in der Therapie cSLE-assoziierter

Zytopenien, LN, refraktärer cSLE-Manifestationen, neuropsychiatrischem Lupus (NPSLE) sowie refraktärer kutaner Manifestationen (<sup>18</sup>Harry, et al., 2018).

Zu den wesentlichen Limitationen gehören das Risiko für opportunistische Infektionen durch die Immunsuppression, Neutropenie, B-Zell-Depletion, Hypogammaglobulinämie, Infusions-assoziierte allergische Reaktionen und die progressive multifokale Leukenzephalopathie (<sup>2</sup>Hedrich, et al., 2018, s. Tabelle 3-6;<sup>18</sup>Harry, et al., 2018). Eine Therapie des cSLE ist außerdem mit einer reduzierten HRQoL der pädiatrischen Patienten assoziiert (<sup>113</sup>Moorthy, et al., 2017).

Eine offene Studie sollte RTX und MMF ohne orale GC bei der LN bewerten (RITUXILUP; NCT01773616) und auch eine Kohorte von cSLE-Patienten (Alter >12 Jahre) beinhalteten. Außerdem wurde eine Studie mit RTX bei Patienten  $\geq 15$  Jahren mit refraktärer LN durchgeführt (The Rituximab for Lupus Nephritis With Remission as a Goal [RING]) trial (NCT01673295). Aufgrund von Rekrutierungs-Problemen wurde RITUXILUP nach Einschluss von 24 Patienten eingestellt und der Status der RING-Studie ist unbekannt (<sup>114</sup>clinicaltrials.gov, 2015;<sup>115</sup>ClinicalTrials.gov, 2018)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Belimumab i.v. beim cSLE wurde bei Patienten im Alter von 5 bis 17 Jahren in der Phase II-Studie „Pediatric Lupus Trial of Belimumab Plus Background Standard Therapy“ (PLUTO) RCT (NCT01649765) untersucht (<sup>116</sup>GSK, 2016). Die Ergebnisse der Studie sind Gegenstand dieses Dossiers.

Tabelle 3-6 gibt einen Überblick zu den wichtigsten relevanten Nebenwirkungen der beim cSLE eingesetzten Therapeutika. Das Sicherheitsprofil von Belimumab in diesem Kollektiv ist Bestandteil dieses Dossiers und wird in Modul 4 im Detail dargestellt.

Tabelle 3-6: Nebenwirkungen der häufig beim cSLE eingesetzten Therapeutika (adaptiert nach <sup>2</sup>Hedrich, et al., 2018;<sup>18</sup>Harry, et al., 2018;<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016)

Medikation	Indikationen	Nebenwirkungen
Glukokortikoide	Induktions- (höhere Dosen) und Erhaltungstherapie (falls möglich niedrigere Dosen) Alle moderaten bis schweren Fälle; kann auch bei milder nicht remittierender Erkrankung erforderlich sein	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mit beträchtlicher Toxizität und Nebenwirkungen assoziiert einschließlich:</li> <li>▪ Erhöhtes Infektionsrisiko</li> <li>▪ Metabolisches Syndrom</li> <li>▪ Hypertonie</li> <li>▪ Glaukom, Katarakt</li> <li>▪ Adrenale Suppression</li> <li>▪ Striae rubrae</li> <li>▪ Fettleibigkeit</li> <li>▪ Stimmungsveränderungen</li> <li>▪ Wachstumsstörungen</li> <li>▪ Osteoporose</li> </ul>

Medikation	Indikationen	Nebenwirkungen
Cyclophosphamid	Induktions- therapie, üblicherweise intravenös  Moderate bis schwere Erkrankungen mit Organbeteiligung	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mit beträchtlicher Toxizität und Nebenwirkungen assoziiert einschließlich:</li> <li>▪ Infertilität (Ovarialversagen und Azoospermie – irreversibel)</li> <li>▪ Haarausfall</li> <li>▪ Erhöhtes Infektionsrisiko</li> <li>▪ Übelkeit und Erbrechen</li> <li>▪ Lanfristig erhöhtes Malignom-Risiko</li> <li>▪ Blasen-Toxizität; assoziiert mit dem Risiko für Blutungen, das bei Dehydrierung erhöht ist</li> <li>▪ In der Schwangerschaft teratogen</li> </ul>
Mycophenolat- Mofetil	Induktions- und Erhaltungs- therapie  Moderate bis schwere Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mit relativ limitierten Nebenwirkungen assoziiert, einschließlich:</li> <li>▪ Abdominale Beschwerden</li> <li>▪ Diarrhö</li> <li>▪ Leukopenie</li> <li>▪ Hepatitis</li> <li>▪ Erhöhtes Infektionsrisiko</li> <li>▪ In der Schwangerschaft teratogen</li> </ul>
Azathioprin	Erhaltungs- therapie  Leichte, moderate oder schwere Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erhöhtes Infektionsrisiko</li> <li>▪ Knochenmarks-Suppression</li> <li>▪ Hepatotoxizität</li> <li>▪ Pankreatitis</li> <li>▪ Kann in Schwangerschaft und Stillzeit gegeben werden</li> </ul>
Methotrexat	Erhaltungs- therapie  Muskuloskelettale Symptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Knochenmarks-Suppression</li> <li>▪ Übelkeit und Erbrechen</li> <li>▪ Hepatitis</li> <li>▪ In der Schwangerschaft teratogen und abortiv</li> </ul>
Hydroxychloroquin (Antimalariamittel)	Alle Patienten	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ In der Schwangerschaft oder bei G6PD-Mangel vermeiden</li> <li>▪ Retinale Toxizität</li> <li>▪ Empfohlen für die Gabe in Schwangerschaft und Stillzeit</li> </ul>
Rituximab	Gabe bei SLE off- label; generell für schwere Erkrankungen oder Non- Responder auf andere Therapien reserviert	<p>Mit einer Reihe von Nebenwirkungen assoziiert einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infusionsreaktionen</li> <li>▪ Neutropenie</li> <li>▪ Erhöhtes Infektionsrisiko</li> <li>▪ Hypo- oder Agammaglobulinämie</li> <li>▪ Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (sehr selten)</li> </ul>

cSLE = childhood-onset systemic lupus erythematosus; G6PD = glucose-6-phosphate dehydrogenase

### ***Guidelines und Recommendations***

Da, wie oben beschrieben, die Kausalkette beim SLE klar ist, sind alle nachgeschalteten Therapieziele, wie Schubvermeidung, Steroid-Minimierung, Verlangsamung von Organschäden und letztlich eine Reduktion der Mortalität nur über eine maximale und frühe Senkung der Krankheitsaktivität in den betroffenen Organsystemen zu erreichen, was sich auch in den entsprechenden Empfehlungen widerspiegelt (<sup>117</sup>Van Vollenhoven, et al., 2014;<sup>118</sup>Fanouriakis, et al., 2019).

Angesichts der sehr limitierten Evidenz in der pädiatrischen Population sind die Empfehlungen für die Therapie dieser Patienten eher basal. Daher werden an dieser Stelle zunächst die übergeordneten Treat-to-Target-Empfehlungen für den SLE (<sup>117</sup>Van Vollenhoven, et al., 2014) und die EULAR-Recommendations von 2019 dargestellt, die Patienten mit cSLE weder explizit ein- noch ausschließen (<sup>118</sup>Fanouriakis, et al., 2019)

#### Treat-to-Target-Empfehlungen beim SLE (<sup>117</sup>Van Vollenhoven, et al., 2014)

Eine große Gruppe namhafter Experten mit europäischem Fokus und prominenter deutscher Beteiligung hat 2014 Treat-to-Target-Guidelines beim SLE veröffentlicht (<sup>117</sup>Van Vollenhoven, et al., 2014), die in 4 übergeordneten Prinzipien und 11 Empfehlungen die zielgerichtete SLE-Therapie präzisiert.

Die Treat-to-Target-Empfehlungen beziehen sich nicht explizit auf erwachsene Patienten mit SLE und ihre Grundsätzlichkeit und Allgemeingültigkeit ist eine solide Grundlage auch für das therapeutische Vorgehen beim cSLE.

Bereits im zweiten übergeordneten Prinzip wird festgehalten, dass über die Kontrolle der Krankheitsaktivität Organschäden verhindert, das Langzeit-Überleben gesichert und die Lebensqualität der Patienten optimiert werden soll – mit dem erklärten Ziel der Remission (Management-Empfehlung 1) (<sup>117</sup>Van Vollenhoven, et al., 2014).

#### Übergeordnete Prinzipien:

1. Das Management des SLE sollte basieren auf einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen dem informierten Patienten und seinem Arzt/Ärzten.
2. Die Behandlung sollte darauf abzielen, das Langzeit-Überleben zu sichern, Organschäden zu verhindern, und die HRQoL zu optimieren, indem die Krankheitsaktivität kontrolliert und Komorbiditäten sowie Medikationstoxizität minimiert werden.
3. Das Management des SLE erfordert ein breites Verständnis seiner diversen Aspekte und Manifestationen, die möglicherweise in einem multidisziplinären Ansatz zu adressieren sind.
4. Patienten mit SLE brauchen ein regelmäßiges Langzeit-Monitoring sowie eine Therapieüberwachung und/oder Anpassung der Therapie.

Empfehlungen zum Management:

1. Das Therapieziel beim SLE sollte die Remission systemischer Symptome Organmanifestationen sein. Ist dies nicht erreichbar, gilt die niedrigst-mögliche Krankheitsaktivität als Ziel, die anhand eines validierten SLE-Krankheitsaktivitäts-Scores und/oder organspezifischer Marker zu validieren ist.
2. Die Verhinderung von Schüben (insbesondere schweren) ist ein realistisches und therapeutisch anzustrebendes Ziel.
3. Es wird nicht empfohlen, die Therapie bei klinisch asymptomatischen Patienten aufgrund einer persistierenden oder stabilen serologischen Aktivität zu eskalieren.
4. Da Organschäden prädiktiv sind für weitere Organschäden und Tod, sollte die Verhinderung der Schadensakkumulation ein zentrales SLE-Therapieziel sein.
5. Die HRQoL negativ beeinflussende Faktoren, wie Fatigue, Schmerzen und Depression, sollen zusätzlich zur Kontrolle der Krankheitsaktivität und Prävention von Organschäden therapeutisch adressiert werden.
6. Die frühe Erkennung und Therapie renaler Beteiligungen wird eindringlich empfohlen.
7. Bei einer Lupus-Nephritis sollte auf die Induktionstherapie eine mindestens dreijährige immunsuppressive Erhaltungstherapie folgen und das Therapieergebnis zu optimieren.
8. Die Erhaltungstherapie des SLE sollte die niedrigste zur Krankheitskontrolle benötigte Glukokortikoiddosis anstreben und wenn möglich sollten Glukokortikoide komplett abgesetzt werden.
9. Beim SLE sollte die Prävention und Therapie der Antiphospholipid-Syndrom (APS)-assoziierten Morbidität ein Therapieziel sein; die Empfehlungen unterscheiden sich nicht von denen beim primären APS.
10. Unabhängig von anderen Therapien sind Antimalariamittel ernsthaft in Erwägung zu ziehen.
11. Zusätzlich zu jeglicher Immunmodulation sollten bei SLE-Patienten angemessene Therapien zur Kontrolle von Komorbiditäten erwogen werden.

Während diese Arbeitsgruppe „Remission“ als Ziel definiert und weiter beschreibt (<sup>119</sup>Van Vollenhoven, et al., 2017) wurde parallel von einer australischen Arbeitsgruppe ein Zustand anhaltend niedriger Krankheitsaktivität (Lupus Low Disease Activity State, LLDAS) als Therapieziel beschrieben (<sup>120</sup>Morand, 2016). Beide Konzepte werden derzeit in verschiedenen Settings evaluiert. Dabei zeigt sich, dass schon das Erreichen des LLDAS einen protektiven Effekt im Sinne einer geringeren Progression von Organschäden bewirkt, wobei auch die Dauer dieses Zustandes von Relevanz ist (<sup>121</sup>Zen, et al., 2018).

Die Versorgungsrealität zeigt aber, dass aktuell das ärztliche Empfinden zu “Remission” noch weit von dem abweicht, was diese Kriterien definieren. So hat eine Untersuchung in 5

europäischen Ländern ergeben, dass 1227 Patienten, die nach Ansicht ihrer Ärzte in Remission waren, im Mittel noch 2,68 anhaltende SLE-Symptome hatten und unter einer intensiven Kortikosteroid-Medikation von im Mittel 19,5 mg/Tag (in Deutschland 9,2 mg/Tag) standen (<sup>122</sup>Schneider, et al., 2016).

### EULAR-Recommendations zum Management des SLE (<sup>118</sup>Fanouriakis, et al., 2019)

Nachdem die ersten europäischen Empfehlungen zum Management des SLE 2008 erschienen sind (<sup>123</sup>Bertsias, et al., 2008), wurde 2019 ein Update dazu veröffentlicht (<sup>118</sup>Fanouriakis, et al., 2019), welches die Literatur der Jahre 2007 bis 2017 berücksichtigt. Es werden zunächst Empfehlungen für den allgemeinen „extrarenalen SLE“ gegeben, ergänzt durch spezifische Maßnahmen bei Lupusnephritis und Beteiligung anderer Organsysteme. Das Abstract dieser neuen EULAR-Recommendations fasst die Kernpunkte zusammen (<sup>118</sup>Fanouriakis, et al., 2019, Übersetzung GSK):

*Ziel der SLE-Therapie ist die Remission oder niedrige Krankheitsaktivität und die Prävention von Schüben. Hydroxychloroquin wird in einer Dosis von maximal 5mg/kg reales Körpergewicht für alle Patienten mit Lupus empfohlen. Während der chronischen Erhaltungstherapie sollten Glukokortikoide (GC) auf unter 7,5 mg/Tag (Prednison-Äquivalent) minimiert und wenn möglich abgesetzt werden. Die angemessene Initiierung immunmodulierender Präparate (Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolat) kann die Reduktion/das Absetzen von GC beschleunigen. Bei einer dauerhaft aktiven oder schubförmigen extrarenalen Erkrankung sollte die zusätzliche Gabe von Belimumab erwogen werden; Rituximab (RTX) kann bei Organ-gefährdenden, refraktären Erkrankungen erwogen werden. Aktualisierte spezifische Empfehlungen werden auch für kutane, neuropsychiatrische, hämatologische und renale Erkrankungen gegeben. Patienten mit SLE sollten auf ihren Antiphospholipid-Antikörper-Status, ihr Risikoprofil für infektiöse und kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht werden und darauf basierend präventive Strategien entwickelt. Die aktualisierten Empfehlungen geben Ärzten und Patienten Leitlinien zum Management des SLE, die im Konsens entstanden sind und die Evidenzbasis mit der Experten-Meinung kombinieren* (<sup>118</sup>Fanouriakis, et al., 2019).

Tabelle 3-7 gibt eine detaillierte Übersicht zu den einzelnen Empfehlungen und deren Grad an Übereinstimmung unter den involvierten Experten, wobei hier auf die Empfehlungen zum Management von Komorbiditäten verzichtet und der Fokus auf den eigentlichen SLE gesetzt wird (Übersetzung GSK). **Grün markierte** Präparate sind in Deutschland für die SLE-Therapie zugelassen, **rot markierte** sind es nicht (nach <sup>118</sup>Fanouriakis, et al., 2019):

Tabelle 3-7: Empfehlungen zum Management von Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (nach <sup>118</sup>Fanouriakis, et al., 2019)

#### Übergeordnete Prinzipien

- ▶ SLE ist eine Multisystem-Erkrankung – gelegentlich auf ein oder wenige Organe beschränkt – diagnostiziert auf Basis klinischer Befunde in Anwesenheit charakteristischer serologischer Anomalitäten.



- ▶ Die Betreuung von Patienten mit SLE ist multidisziplinär, basiert auf einer gemeinsamen Entscheidungsfindung von Arzt und Patient und sollte individuelle, medizinische und gesellschaftliche Kosten berücksichtigen.
- ▶ Die Therapie von Organ-bedrohendem/lebensbedrohlichem SLE beinhaltet eine initiale Periode hoch-intensiver Immunsuppression zur Kontrolle der Krankheitsaktivität gefolgt von einer längeren Periode weniger intensiver Therapie, um das Ansprechen zu stabilisieren und ein Wiederaufflammen zu verhindern.
- ▶ Die Therapieziele schließen das langfristige Überleben des Patienten, die Prävention von Organschäden und die Optimierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein.

Empfehlungen / Aussage	Grad der Zustimmung, Mittel (SD)
<b>1. Ziele der Therapie</b>	
1.1 Die Therapie des SLE sollte die Remission oder niedrige Krankheitsaktivität zum Ziel haben ( <b>2b/B</b> ) sowie die Prävention von Schüben ( <b>2b/B</b> ) in allen Organen, aufrecht erhalten mit der niedrigsten möglichen Dosis an Glukokortikoiden.	10.0 (0)
1.2 SLE-Schübe können in Abhängigkeit von der Schwere der Organbeteiligung(en) durch Anpassung bestehender Therapien (Glukokortikoide, immunmodulierende Agenzien) auf höhere Dosierungen, den Wechsel oder die zusätzliche Gabe neuer Therapien behandelt werden ( <b>2b/C</b> ).	9.95 (0.22)
<b>2. Therapie des SLE</b>	
<b>2.1 Hydroxychloroquin (HCQ)</b>	
2.1.1 HCQ ist für alle Patienten mit SLE empfohlen ( <b>1b/A</b> ), sofern keine Kontraindikationen bestehen, in einer Dosis von maximal 5mg/kg reales Körpergewicht ( <b>3b/C</b> ).	9.65 (1.11)
2.1.2 Bei Fehlen von Risikofaktoren für eine retinale Toxizität, sollte ein ophthalmologisches Screening (durch Gesichtsfeld-Untersuchung und/oder optische Kohärenztomographie) bei Baseline, nach 5 Jahren und danach jährlich erfolgen ( <b>2b/B</b> ).	9.75 (0.70)
<b>2.2 Glukokortikoide (GC)</b>	
2.2.1 GC können in Dosierungen und Applikationsformen eingesetzt werden, die von Typ und Schwere der Organbeteiligung abhängig sind ( <b>2b/C</b> ).	9.95 (0.22)
2.2.2 Impulstherapien mit <b>intravenösem Methylprednisolon</b> (üblicherweise 250–1000 mg/Tag für 1–3 Tage) haben einen umgehenden therapeutischen Effekt und ermöglichen niedrigere Anfangsdosierungen <b>oralen GC (3b/C)</b> .	9.85 (0.36)
2.2.3 Für die chronische Erhaltungstherapie sollten GC auf unter 7,5 mg/Tag (Prednison-Äquivalent) minimiert ( <b>1b/B</b> ) und wenn möglich komplett abgesetzt werden.	9.65 (0.65)
2.2.4 Eine prompte Initiierung von immunmodulierenden Präparaten kann die Reduktion/das Absetzen von GC ( <b>2b/B</b> ).	9.90 (0.30)
<b>2.3 Immunsuppressive Therapien</b>	
2.3.1 Bei Patienten, die auf HCQ (allein oder in Kombination mit GC) nicht ansprechen oder Patienten, bei denen die GC nicht in den für die chronische Gabe akzeptablen Bereich reduziert werden können, sollte die zusätzliche Gabe von immunmodulierenden/immunsuppressiven Präparaten wie <b>Methotrexat (1b/B)</b> , <b>Azathioprin (2b/C)</b> oder <b>Mycophenolat (2a/B)</b> erwogen werden.	9.85 (0.48)
2.3.2 Immunmodulierende/immunsuppressive Präparate können im Fall Organ-gefährdender Erkrankungen Teil der Initial-Therapie sein ( <b>2b/C</b> ).	9.85 (0.48)
2.3.3 Cyclophosphamid kann sowohl bei schweren Organmanifestationen oder lebensbedrohlichem SLE eingesetzt werden als auch als <b>“Rescue“-Therapie bei Patienten, die nicht auf andere Immunsuppressiva ansprechen (2b/C)</b> .	9.90 (0.30)
<b>2.4 Biologika</b>	
2.4.1 Bei Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf die Standardtherapie (Kombinationen aus HCQ und GC mit oder ohne Immunsuppressiva), definiert als residuale Krankheitsaktivität, die eine Reduktion der GC nicht erlaubt und/oder häufige Rückfälle, sollte die zusätzliche Gabe von <b>Belimumab</b> erwogen werden ( <b>1a/A</b> ).	9.20 (0.81)
2.4.2 Bei einer Organ-gefährdenden Erkrankung, die refraktär auf die immunsuppressive Standardtherapie ist oder mit Unverträglichkeiten/Kontraindikationen behaftet, kann <b>Rituximab</b> erwogen werden ( <b>2b/C</b> ).	9.85 (0.48)
<b>3 Spezifische Manifestationen</b>	

3.1 Kutane Manifestationen	
3.1.1 Die First-line-Therapie kutaner SLE-Manifestationen beinhaltet topische Präparate (GC, Calcineurin-Inhibitoren) (2b/B), Antimalariamittel (HCQ, Quinacrine) (1a/A) und/oder systemische GC (4/C).	10.0 (0)
3.1.2 Bei fehlendem Ansprechen oder in Fällen, die hohe Dosen GC erfordern, kann zusätzlich Methotrexat (3a/B), Retinoide (4/C), Dapson (4/C) oder Mycophenolat (4/C) gegeben werden.	9.85 (0.48)
3.2 Neuropsychiatrische Manifestationen	
3.2.1 Die Zuordnung von neuropsychiatrischen Manifestationen als SLE-assoziiert – im Gegensatz zu SLE-unabhängigen neuropsychiatrischen Manifestationen –, ist essenziell und kann ermöglicht werden über Neuroimaging, Liquor-Untersuchungen, Berücksichtigung der Risikofaktoren (Art und Zeitpunkt der Manifestationen in Relation zum Beginn des Lupus, nicht-neurologische Lupus-Aktivität, Vorliegen von aPL) und den Ausschluss konfundierender Faktoren (2b/C).	9.65 (0.85)
3.2.2 Die Therapie SLE-assoziiierter neuropsychiatrischer Erkrankungen beinhaltet Glukokortikoide/Immunsuppressiva für Manifestationen, die als Ausdruck entzündlicher Prozesse angesehen werden (1b/A), und Thrombozytenaggregationshemmer/Antikoagulanzen für atherothrombotische/aPL-assoziierte Manifestationen (2b/C).	9.85 (0.48)
3.3 Hämatologische Manifestationen	
3.3.1 Die Akuttherapie der SLE-Thrombozytopenie beinhaltet GC (einschließlich Impulstherapie mit intravenösem Methylprednisolon (4/C) und/oder intravenöses Immunglobulin G (4/C).	9.95 (0.22)
3.3.2 Zur Erhaltung der Therapieantwort können immunsuppressive/GC-sparende Präparate wie Mycophenolat (2b/C), Azathioprin (2b/C) oder Cyclosporin (4/C) eingesetzt werden.	9.75 (0.62)
3.3.3 Refraktäre Fälle können mit Rituximab (3a/C) oder Cyclophosphamid (4/C) behandelt werden.	9.65 (0.73)
3.4 Nierenbeteiligung	
3.4.1 Die frühe Erkennung von Zeichen einer renalen Beteiligung und – bei ihrem Vorliegen – die Durchführung einer diagnostischen Nierenbiopsie sind essenziell um ein optimales Therapieergebnis zu sichern (2b/B).	9.95 (0.22)
3.4.2 Mycophenolat (1a/A) oder niedrig-dosiertes intravenöses Cyclophosphamid (2a/B) sind für die Initialtherapie (Induktion) empfohlen, da sie das beste Verhältnis Wirksamkeit/Toxizität haben.	9.85 (0.36)
3.4.3 Bei Patienten mit einem hohen Risiko des Nierenversagens (reduzierte glomeruläre Filtrationsrate, histologisch Halbmonde, fibrinöse Nekrosen oder tubuläre Atrophie/interstitielle Fibrose) können ähnliche Regime erwogen, zusätzlich aber auch hochdosiertes intravenöses Cyclophosphamid eingesetzt werden (1b/A).	9.45 (0.80)
3.4.4 Zur Erhaltungstherapie sollte Mycophenolat (1a/A) oder Azathioprin (1a/A) eingesetzt werden.	9.75 (0.62)
3.4.5 In Fällen mit stabiler/verbesselter Nierenfunktion aber inkompletter renaler Response (persistierende Proteinurie >0,8–1 g/24 Stunden nach mindestens einem Jahr immunsuppressiver Therapie), kann eine erneute Biopsie chronisch von aktiven Nieren-Läsionen unterscheiden (4/C).	9.85 (0.48)
3.4.6 Mycophenolat kann mit einem niedrig dosierten Calcineurin-Inhibitor kombiniert werden, wenn ein schweres nephrotisches Syndrom vorliegt (2b/C) oder ein inkomplettes renales Ansprechen (4/C), sofern keine unkontrollierte Hypertonie, kein hoher Chronizitäts-Index in der Nierenbiopsie und/oder keine reduzierte GFR besteht.	9.50 (0.81)
<i>Abschnitt 4 der Empfehlungen adressiert Komorbiditäten (Antiphospholipid-Syndrom, Infektionen, kardiovaskuläre Erkrankungen) und wird hier nicht dargestellt</i>	

Eine der sehr wenigen Empfehlungen in diesen neuen Leitlinien von 2019 mit dem höchsten Evidenzgrad 1a/A empfiehlt Belimumab für Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf die Standardtherapie. Inadäquates Ansprechen wird dabei definiert als residuale Krankheitsaktivität, die eine Reduktion der GC nicht erlaubt und/oder häufige Rückfälle/Schübe zeigt, und als Standardtherapie werden Kombinationen aus HCQ und GC mit oder ohne Immunsuppressiva beschrieben (<sup>118</sup>Fanouriakis, et al., 2019). Damit sehen die Autoren dieser Guidelines die Einsatzmöglichkeit von Belimumab bereits vor dem ersten Immunsuppressivum als möglich an, was der belegten Wirksamkeit und Sicherheit von Belimumab vor dem Hintergrund der oft suboptimalen Datenlage und zum Teil schweren

Nebenwirkungen anderer in der SLE-Therapie eingesetzten Präparate Rechnung trägt (s. Abschnitt 2.1.2 dieses Dossiers).

### Therapie-Leitlinien für pädiatrische Patienten (<sup>108</sup>Groot, et al., 2017)

Es stehen nur wenige Guidelines für die Therapie des cSLE zur Verfügung, was daraus resultiert, dass es insgesamt nur sehr wenig Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Therapien bei pädiatrischen Patienten gibt. Das Management des cSLE variiert zwischen den Ländern und sogar zwischen einzelnen Kliniken. Die SHARE-Initiative (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe) wurde gegründet, um basierend auf Evidenz und “best practice” Guidelines für die Diagnose und das Management pädiatrischer rheumatologischer Erkrankungen einschließlich des cSLE zu entwickeln (<sup>108</sup>Groot, et al., 2017). An diesen SHARE-Guidelines war ein Gremium von 16 pädiatrischen Rheumatologen unter Einbindung pädiatrischer Nephrologen beteiligt (<sup>108</sup>Groot, et al., 2017).

Die SHARE-Guidelines empfehlen analog zu den erwachsenen SLE-Patienten (<sup>118</sup>Fanouriakis, et al., 2019) die Gabe von HCQ bei allen Patienten mit cSLE (<sup>108</sup>Groot, et al., 2017). Während die Evidenz zur Langzeit-Sicherheit beim SLE nur in adulten Populationen bestätigt wurde, waren Dosierungen bis 6mg/kg/Tag (basierend auf der fettfreien Masse) bei Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis sicher (<sup>108</sup>Groot, et al., 2017).

Die kompletten Empfehlungen der SHARE-Initiative zur Therapie des cSLE zeigt Tabelle 3-8 (<sup>108</sup>Groot, et al., 2017).

Tabelle 3-8: Therapie-Empfehlungen der europäischen SHARE-Initiative für den cSLE (<sup>108</sup>Groot, et al., 2017).

Empfehlung
<b>Therapie</b>
Alle Kinder mit Lupus sollten im Rahmen der Routine Hydroxychloroquin erhalten
Bei allen Entscheidungen der Therapie-Veränderung oder -Modifikation sollte aktiv die Compliance überprüft werden
Wenn es nicht möglich ist, die Prednison-Dosis zu titrieren, sollte die Therapie um ein DMARD ergänzt werden
Milde/moderate hämatologische Beteiligung: wenn eine Hämolyse besteht und der Hb niedriger als normal ist sollte die Therapie um ein DMARD ergänzt werden
Falls Rituximab erforderlich ist, ist die empfohlene Dosierung entweder 750mg/m <sup>2</sup> /Dosis (bis zu einem Maximum von 1 g) an Tag 1 und Tag 15 oder 375mg/m <sup>2</sup> /Dosis einmal wöchentlich für vier Dosierungen (die Dauer der Infusionen sollte 4 bis 6 Stunden betragen)

Anmerkung: Alle aufgelisteten Empfehlungen hatten 100% Zustimmung des Gremiums.

Eine mangelnde Therapieadhärenz ist assoziiert mit einer höheren Krankheitsaktivität und mehr Organschäden (<sup>108</sup>Groot, et al., 2017;<sup>124</sup>Uribe, et al., 2004;<sup>125</sup>Rojas-Serrano, et al., 2000;<sup>126</sup>Koneru, et al., 2008). Das Ausmaß der nicht-Adhärenz kann bis zu 50% betragen und eine schwere Erkrankung ist keine Garantie für Medikations-Adhärenz (<sup>108</sup>Groot, et al., 2017;<sup>127</sup>Rapoff, 2009). Daher sollte laut der SHARE-Guidelines bei jedem schlechten Therapie-Ansprechen die Möglichkeit einer nicht-Adhärenz überprüft werden, wobei eine Bestimmung des Medikamenten-Spiegels (Talspiegel) helfen kann, eine nicht-Adhärenz zu erkennen (<sup>108</sup>Groot, et al., 2017). Außerdem sollte jedes unerwünschte Ereignis zu einer Neubewertung der Medikation führen sowie nötigenfalls zur Wahl von Therapiealternativen (<sup>108</sup>Groot, et al., 2017).

In Fällen, in denen die Krankheitsaktivität es unmöglich macht, die orale Prednisolon-Dosis zu titrieren, wird die Gabe von Krankheits-modifizierenden antirheumatischen Medikamenten (DMARDs), wie Mycophenolat-Mofetil oder Azathioprin vorgeschlagen. Sie können durch eine bessere Krankheitskontrolle die Reduktion der GC ermöglichen (<sup>108</sup>Groot, et al., 2017).

### ***Versorgungsrealität in Deutschland***

Darüber, wie die vorhandenen Empfehlungen bei Patienten mit cSLE im Alltag tatsächlich umgesetzt werden, lässt sich aus den Beobachtungen der Kinder-Kerndokumentation ablesen (<sup>128</sup>GSK, 2018). Dieses Projekt des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums (DRFZ) in Berlin dokumentiert jährlich inzidente und prävalente Fällen von Kindern mit rheumatologischen Erkrankungen. Ziel dieser cross-sektionalen Studie ist die Beschreibung der soziodemografischen und klinischen Merkmale, sowie der Versorgungssituation von Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter in Deutschland. Im Auswertungsjahr 2016/2017 wurden 310 Patienten mit cSLE erfasst und beschrieben. Tabelle 3-9 gibt einen Überblick zur SLE-relevanten Therapie dieser Kinder und Jugendlichen (<sup>128</sup>GSK, 2018):

Tabelle 3-9: Basistherapie und Glukokortikoide in der Kinder-Kerndokumentation 2016/2017 (nach <sup>128</sup>GSK, 2018):

	2016/2017			
	Aktuell		In den letzten 12 Monaten	
	n	%	n	%
	N=304 (N=296 nur für Glukokortikoide)			
Irgendeine Basistherapie	244	80.3	251	82.6
Hydroxychloroquin / Chloroquin	214	70.4	222	73.0
Systemische Glukokortikoide	136	46.0	155	52.4
Methotrexat	17	5.6	29	9.5
Azathioprin	56	18.4	61	20.1
Cyclophosphamid oral	1	0.3	1	0.3
Cyclophosphamid Bolus	4	1.3	7	2.3
Ciclosporin A	1	0.3	1	0.3
Mycophenolat-Mofetil	94	30.9	99	32.6
Rituximab	4	1.3	7	2.3
Belimumab	2	0.7	2	0.7
Ofatumumab	2	0.7	2	0.7
Abatacept	2	0.7	2	0.7
andere	8	2.6	8	2.6

Bezogen auf die für dieses Dossier definierte zweckmäßige Vergleichstherapie illustrieren diese Daten, dass in Realität ein nennenswerter Teil der cSLE-Patienten Präparate erhält, die für diese Erkrankung bzw. dieses Patientenkollektiv nicht zugelassen sind, wie Methotrexat, Ciclosporin oder monoklonale Antikörper (<sup>128</sup>GSK, 2018).

Dass viele dieser Therapeutika, die sonst in onkologischen Indikationen oder der Transplantationsmedizin eingesetzt werden, mit erheblichen kurz- und langfristigen Nebenwirkungen behaftet sind, wurde in Abschnitt 2.1.2 dieses Dokuments bereits ausgeführt. Dies ist nicht nur ein oft therapielimitierender Faktor, sondern noch dazu einer, der in einem pädiatrischen Patientenkollektiv noch wesentlich gravierender wird.

### Die Krankheitslast und Lebensqualität des cSLE für die Patienten

Der SLE hat einen beträchtlichen negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) von pädiatrischen und erwachsenen Patienten. Auch bei gut kontrollierter Erkrankung und einem niedrigen Maß an Organschäden berichten Patienten mit cSLE eine schlechtere HRQoL als die Normalbevölkerung (<sup>129</sup>Donnelly, et al., 2018; <sup>130</sup>Jones, et al., 2016).

Patienten mit cSLE leiden an Fatigue, Schmerzen, Angst, Depressionen und einer eingeschränkten sozialen und physischen Funktionsfähigkeit (<sup>129</sup>Donnelly, et al., 2018; <sup>130</sup>Jones, et al., 2016). Insbesondere die Fatigue ist ein häufiges und die Patienten sehr einschränkendes

Symptom, das bei bis zu 65% der pädiatrischen Patienten beobachtet wurde (<sup>129</sup>Donnelly, et al., 2018; <sup>130</sup>Jones, et al., 2016).

In einer Querschnitt-Studie über 6 Monate (n=60) wurden klinisch relevante Schmerzen (Schmerz-VAS >3), Angst (Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders [SCARED] ≥25) und Depressionen (Children's Depression Inventory I [CDI-I] >12) bei 40%, 37% und 30% der Kinder und Jugendlichen mit SLE beobachtet (<sup>130</sup>Jones, et al., 2016). Eine moderate bis hochgradige funktionale Einschränkung wurde bei 18% der Patienten gesehen. Die Summen-Scores für Fatigue (gemessen anhand des Pediatric Quality of Life- Fatigue Scale [PedsQL-FS]) sowie für die emotionale, soziale und schulische Funktionsfähigkeit (gemessen mittels PedsQL Generic Core Module [PedsQL-GC]) waren bei Patienten mit cSLE signifikant niedriger als in der Allgemeinbevölkerung (p=0,001; s. Tabelle 3-10, <sup>130</sup>Jones, et al., 2016). Außerdem hatten Fatigue, Angst, Schmerzen und Depression ausnahmslos auch einen signifikanten Einfluss auf die HRQoL (p=0,01, <sup>130</sup>Jones, et al., 2016).

Tabelle 3-10: HRQoL und psychologische Summenscores bei cSLE-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung (<sup>130</sup>Jones, et al., 2016)

Merkmal	Normalbevölkerung, Mittelwert±SD	cSLE, Mittelwert±SD	Häufigkeit, Anzahl oberhalb des Grenzwertes†	P-Wert (%) des
<b>HRQoL-Variablen</b>				
PedsQL GC scale	83,9 ± 12,5	70,8 ± 18,7	-	0,001
PedsQL RM	84,4 ± 18,0	73,1 ± 18,8	-	0,001
FDI	-	7,2 ± 8,0	-	-
FDI >12	-	-	11 (18)	-
<b>Psychologische Variablen</b>				
Fatigue (PedsQL-FS)	80,5 ± 13,3	57,7 ± 21,0	-	0,001
Ängstlichkeit (SCARED)	-	22,1 ± 17,2	-	-
SCARED score ≥25	-	-	22 (37)	-
Stimmung (CDI-I)	-	9,6 ± 8,6	-	-
CDI-I score >12	-	-	18 (30)	-
Schmerz (Schmerz-VAS)	-	2,9 ± 2,7	-	-
Schmerz-VAS >3	-	-	24 (40)	-
Pain catastrophizing (PCS)	-	18,3 ± 12,0	-	-
PCS score ≥ 15	-	-	35 (58)	-
Pain coping (PCQ)	-	2,6 ± 0,6	‡	-
ASWS	-	4,1 ± 0,5	¥	-

ASWS = Adolescent Sleep Wake Scale; CDI-I = Children's Depression Inventory I; cSLE = childhood-onset systemic lupus erythematosus; FDI = Functional Disability Index; FS = fatigue scale; GC = generic core scale;

HRQOL = health-related quality of life; PCS = Pain Catastrophizing Scale; PCQ = Pain Coping Questionnaire; PedsQL = Pediatric Quality of Life; RM = rheumatology module; SCARED = Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders; SD = standard deviation; VAS = visual analog scale

† kennzeichnet Grenzwerte für klinisch relevante Symptome für jede Variable, für die dies anwendbar ist

‡ = kein etablierter normativer oder Grenzwert; Bereich 1–5, höhere Werte=schlechteres Coping

¥ = kein etablierter normativer oder Grenzwert; Bereich 1–6, höhere Werte=besserer Schlaf

Der SLE hat außerdem beträchtlichen Einfluss auf die Aktivitäten des täglichen Lebens der pädiatrischen Patienten. In einer großen prospektiven internationalen Kohortenstudie mit 456 cSLE-Patienten, gaben 30% der Eltern in den USA an, dass ihr Kind aufgrund des cSLE  $\geq 6$  Schultage verpasst. Während der Nachbeobachtung von im Mittel 3 Jahren, wurden die höchsten Scores in der sozialen Domäne des „Simple Measure of Impact of Lupus in Youngsters“ (SMILEY) Instruments zur HRQoL beim cSLE gesehen, die niedrigsten (eine Beeinträchtigung anzeigend) in der Domäne „Burden of SLE“ (<sup>113</sup>Moorthy, et al., 2017). Es bestand eine signifikante Assoziation des weiblichen Geschlechts mit niedrigeren SMILEY-Scores (OR: 2,24, 95% KI: 1,20 – 4,18;  $p=0,01$ ). Außerdem waren eine hohe Krankheitsaktivität (SLEDAI  $\geq 12$ ), ein hohes Maß an Organschäden (SDI  $\geq 2$ ) und die Gabe von Cyclophosphamid oder Rituximab signifikant mit einer niedrigeren HRQoL in den SMILEY-Scores assoziiert ( $p<0,05$ ; <sup>113</sup>Moorthy, et al., 2017). Die Domänen-Scores zur HRQoL zeigen deutlich, dass der cSLE weitreichende Auswirkungen auf alle Aspekte des Lebens der Betroffenen Kinder und ihrer Eltern hat (<sup>113</sup>Moorthy, et al., 2017).

Patienten mit cSLE zeigten auch eine eingeschränkte soziale und körperliche Funktionsfähigkeit (<sup>113</sup>Moorthy, et al., 2017). Auch in der LUMINA-Studie waren die Summenscores des SF-36 zur physischen Leistungsfähigkeit (PCS, Physical Component Summary) bei Patienten mit cSLE signifikant höher als bei adulten SLE-Patienten (40,0 vs 35,8;  $p=0,006$ ) (<sup>59</sup>Tucker, et al., 2008).

Zusätzlich dazu zeigen qualitative Untersuchungen, dass pädiatrische und adulte SLE-Patienten sich selbst als durch die Erkrankung eingeschränkt physisch und sozial funktionsfähig erleben (<sup>131</sup>Tunnicliffe, et al., 2016). Junge australische Patienten, die vor dem Alter von 18 Jahren mit SLE diagnostiziert wurden, berichten Gefühle des entstellten Selbst, Isolation von Freunden, Befangenheit in ihrer physischen Erscheinung aufgrund von Hautveränderungen und Gewichtszunahme durch die immunsuppressive Therapie (z.B. Glukokortikoide), was ihr Selbstvertrauen beeinträchtigt. Sie berichten Gefühle von Verwirrung und Frustration hinsichtlich der Gründe ihrer SLE-Symptome und sind unsicher hinsichtlich ihrer Langzeit-Prognose. Dementsprechend ist ihr Empfinden, dass die Krankheit ihre Karriere und ihre persönlichen Hoffnungen einschränkt (<sup>131</sup>Tunnicliffe, et al., 2016).

### Zielpopulation

Basierend auf dem dargestellten medizinischen Bedarf und den Ergebnissen der klinischen Studien mit Belimumab ist die pädiatrische Zielpopulation für die Therapie mit Belimumab die Population, für die die europäische Zulassung erteilt wurde:

Benlysta ist indiziert als Zusatztherapie bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1) (<sup>132</sup>GSK, 2019).

Dabei ist die „Standardtherapie“ eine auf individueller Basis optimierte Therapie aus Kortikosteroiden, Antimalariamitteln, NSAR und Immunsuppressiva.

Die im Indikationstext beschriebene Population mit persistierend hoher Krankheitsaktivität schließt neben dem exemplarisch genannten Kollektiv von Patienten mit positivem Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedrigem Komplement auch Patienten mit weiteren Charakteristika einer hohen Krankheitsaktivität ein (wie z.B. einem SELENA-SLEDAI-Score von  $\geq 10$  oder einem hohen Steroid-Bedarf).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Wie in Abschnitt 3.2.1 ausführlich dargestellt, hat der cSLE trotz Einsatzes der aktuellen Standardtherapie und trotz der Tatsache, dass es mangels therapeutischer Optionen einen nennenswerten und routinemäßigen off-label-Use gibt, weitreichende und schwere Folgen für die betroffenen Kinder und Jugendlichen sowie deren Umfeld.

Es gelingt oft nicht, die Kausalkette zu durchbrechen und die Erkrankung frühzeitig zu stabilisieren.

#### **Krankheitsaktivität**

- Krankheitsschübe
- Kortikosteroidbedarf
- Organschäden
- Mortalität

Das führt zu den dargestellten Charakteristika des pädiatrischen SLE:

- Höhere serologische Aktivität als bei Erwachsenen mit SLE (<sup>58</sup>Tucker, et al., 1995;<sup>61</sup>Amaral, et al., 2014;<sup>62</sup>Ambrose, et al., 2016).



Deshalb haben sie

- häufiger schwere Organbeteiligungen (<sup>54</sup>Aggarwal, et al., 2015;<sup>55</sup>Barron, et al., 1993;<sup>56</sup>Mina, et al., 2013;<sup>57</sup>Brunner, et al., 2008;<sup>59</sup>Tucker, et al., 2008;<sup>60</sup>Bundhun, et al., 2017;<sup>61</sup>Amaral, et al., 2014;<sup>62</sup>Ambrose, et al., 2016;<sup>63</sup>Fonseca, et al., 2016;<sup>64</sup>Fonseca, et al., 2018;<sup>65</sup>King, et al., 1977;<sup>66</sup>Tarr, et al., 2015) insbesondere von Nieren und ZNS. Wachstumsstörungen und eine verzögerte Pubertät sind weitere Kindheits-spezifische Komplikationen des SLE, die ernsthafte psychologische Folgen haben können (<sup>67</sup>Gutiérrez-Suárez, et al., 2006).

In einem aggressiveren Verlauf als bei Erwachsenen zeigen sie eine

- höhere Krankheitsaktivität, mehr Organschäden, schlechtere Prognose: aktivere Erkrankung sowohl bei Diagnosestellung als auch im Verlauf, schnellere Akkumulation von Organschäden sowie insgesamt eine schlechtere Prognose als wenn die Erkrankung erst im Erwachsenenalter ausgebildet wird (<sup>2</sup>Hedrich, et al., 2018;<sup>15</sup>Livingston, et al., 2012;<sup>18</sup>Harry, et al., 2018;<sup>56</sup>Mina, et al., 2013;<sup>57</sup>Brunner, et al., 2008;<sup>59</sup>Tucker, et al., 2008;<sup>67</sup>Gutiérrez-Suárez, et al., 2006;<sup>68</sup>Kamphuis, et al., 2010;<sup>69</sup>Malattia, et al., 2013;<sup>70</sup>Holland, et al., 2018;<sup>71</sup>Hiraki, et al., 2008).

Das resultiert in einer

- höheren Mortalität: Höhere altersspezifische Mortalität (z.B. SMR) bei pädiatrischen SLE-Patienten als bei Erwachsenen mit SLE durch schwerere Organbeteiligungen, mehr Organschäden und Medikations-Nebenwirkungen (<sup>13</sup>Hersh, et al., 2010;<sup>18</sup>Harry, et al., 2018;<sup>59</sup>Tucker, et al., 2008;<sup>62</sup>Ambrose, et al., 2016;<sup>72</sup>Fatemi, et al., 2017;<sup>73</sup>Joo, et al., 2016).

Parallel sind die Patienten stark beeinträchtigt durch die

- hohe Krankheitslast und schlechte Lebensqualität (HRQoL): Patienten mit cSLE haben eine schlechtere HRQoL als die Normalbevölkerung, leiden unter Schmerzen, Angst und Depressionen mit negativen Auswirkungen auf die emotionale, soziale und schulische Funktionsfähigkeit sowie Aktivitäten des täglichen Lebens (<sup>59</sup>Tucker, et al., 2008;<sup>113</sup>Moorthy, et al., 2017;<sup>129</sup>Donnelly, et al., 2018;<sup>130</sup>Jones, et al., 2016;<sup>131</sup>Tunnicliffe, et al., 2016).

Ein Teil dieser hohen Gesamtlast durch die Erkrankung cSLE ist auf die eingesetzte Medikation zurückzuführen, die oft aus der Onkologie oder Transplantationsmedizin kommt. Sie ist zum Teil mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert, die oft therapielimitierend sind (s. Tabelle 3-6). Die damit verfolgten Therapieziele werden trotzdem sehr häufig gar nicht erreicht. Auch wenn Glukokortikoide helfen können, Schübe des cSLE schnell zu durchbrechen, ist ihr oft erfolgreicher Langzeit-Einsatz mit schweren Nebenwirkungen verbunden, die ihrem Nutzen bei pädiatrischen Patienten entgegenstehen.

Eine der wesentlichen Limitierungen der aktuellen Therapien für pädiatrische Patienten mit SLE ist der Mangel an belastbarer Evidenz zur Unterstützung ihrer Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Patientenpopulation. Das frühe Erreichen einer Remission kann die Krankheitsprognose im späteren Leben verbessern, was bei einer chronischen, lebenslangen Erkrankung mit Beginn in der Kindheit von großer Relevanz ist. Bisher wurden aber nur wenige Studien beim cSLE durchgeführt (<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass für pädiatrische Patienten mit cSLE noch immer ein erheblicher „Unmet Medical Need“ und damit klarer und großer therapeutischer Bedarf besteht. Wie bei Erwachsenen, ist auch der cSLE eine chronische Erkrankung ohne Heilung. Der SLE ist bei Kindern mit schwereren und aggressiveren Verläufen assoziiert und damit mit höherer Krankheitsaktivität und mehr Organschäden (<sup>21</sup>Mina, et al., 2010). Es werden beim cSLE dieselben Therapeutika eingesetzt, wie bei aSLE – Antimalariamittel, Glukokortikoide, Immunsuppressiva, bei schweren Verläufen auch Rituximab – auch wenn ihr Risiko-Nutzen-Verhältnis meist nur auf einer sehr dünnen Datenbasis steht und zum Teil erhebliche Toxizitäten und Nebenwirkungen den Einsatz in einem pädiatrischen Kollektiv erschweren oder limitieren (s. Abschnitt „Aktuelle Therapie des cSLE“; <sup>2</sup>Hedrich, et al., 2018; <sup>18</sup>Harry, et al., 2018; <sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016).

Darüber hinaus versagen diese Therapien darin, die Gründe für die Erkrankung zu adressieren, also die Entwicklung autoreaktiver B-Zellen, die Autoantikörper produzieren, wozu erhöhte BLYS-Spiegel beitragen. Die zielgerichtete Strategie einer BLYS-Inhibition hat ihre Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten mit SLE in vier großen positiven Zulassungs-Studien belegt (<sup>133</sup>Navarra, et al., 2011; <sup>134</sup>Furie, et al., 2011; <sup>135</sup>Stohl, et al., 2017; <sup>136</sup>Zhang, et al., 2018). Während Patienten mit aSLE und cSLE viele immunogenetische und serologische Ähnlichkeiten teilen, zeigen sie auch Unterschiede in ihren klinischen Zeichen und Symptomen. Angesichts mangelnder klinischer Daten, die einen Evidenz-basierten Entscheidungsprozess und die Entwicklung von Therapie-Empfehlungen speziell für pädiatrische SLE-Patienten erlauben, besteht noch immer der klare Bedarf für robuste, solide durchgeführte klinische Studien zu neuen Therapieansätzen in diesen Kollektiv. Belimumab ist ein vielversprechender Therapieansatz, der auch für pädiatrische Patienten mit cSLE einen klinisch relevanten Nutzen bedeuten kann. Belimumab ist das erste für die Therapie von Kindern und Jugendlichen mit SLE zugelassene Medikament, das zielgerichtet in die Pathogenese dieser Erkrankung eingreift. Belimumab hat neben seiner Wirksamkeit auch eine signifikant überlegene Sicherheit in diesem Kollektiv gezeigt und damit einen klinisch besonders relevanten Faktor positiv beeinflusst.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei*

*Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

### **Prävalenz und Inzidenz von SLE bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland**

Daten zur genauen Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz von SLE bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland sind sehr limitiert. Generell besteht beim SLE eine ausgeprägte ethnische Komponente, die große Implikationen für die klinischen Manifestationen, Krankheitsaktivität, Akkumulation von Organschäden und die Outcomes der Patienten hat. Dabei ist die überwiegend kaukasische Ethnie in Deutschland das Kollektiv mit dem seltensten Auftreten und es zeigt auch einen weniger schweren und destruktiven Verlauf als afrikanische, asiatische oder hispanische Kollektive (<sup>137</sup>Lewis, et al., 2016). Eine Schätzung der Prävalenz von SLE in Deutschland wurde von Brinks et al. 2014 durchgeführt und basiert auf einer repräsentativen Stichprobe von 2,3 Millionen gesetzlich Versicherten (<sup>138</sup>Brinks, et al., 2014). Der zugrunde liegende Datensatz stammt aus dem Jahr 2002, wurde vom statistischen Bundesamt 2007 veröffentlicht und besteht aus anonymisierten Daten zur Demografie, zu medizinischen Diagnosen, Arztbesuchen, Krankenhausaufenthalten, Krankheitstagen, verschriebenen Medikamenten und verursachten Kosten der Versicherten. Brinks et al. erfassten eine Person als SLE Patient, wenn die ICD-10-Diagnose bei einem Arztbesuch, Krankenhausaufenthalt oder Krankheitstag mindestens einmal den Code M32 während des Jahres 2002 enthielt.

Die resultierenden 12-Monats-Prävalenzen lagen in der Altersgruppe 0-14 bei 3,8 [95% KI: 1,7; 8,2] pro 100.000 bei Jungen und 3,4 [95% KI: 1,4; 7,8] pro 100.000 bei Mädchen. In der Altersgruppe 15-24 lagen die 12-Monats-Prävalenzen bei 7,7 [95% KI: 4,0; 14,0] pro 100.000 und 16,0 [95% KI: 11,0; 25,0] pro 100.000 bei Jungen beziehungsweise Mädchen.

Diese Werte sind vergleichbar mit einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2011, welche die Prävalenzen und Inzidenzen von SLE bei Kindern und Jugendlichen aus verschiedenen Studien in Nordamerika, Europa und Asien darstellt (<sup>139</sup>Pineles, et al., 2011). Hierbei liegt die Prävalenz zwischen 1,89 pro 100.000 und 25,7 pro 100.000. Die Inzidenz lag zwischen 0,36 und 2,5 Fällen pro 100.000 pro Jahr. Unterschiede zwischen den einzelnen Studien werden durch unterschiedliche Altersspannen, ethnische Zusammensetzung und Umweltfaktoren erklärt.

Zur Schätzung der Anzahl der Kinder und Jugendlichen von  $\geq 5$  und  $< 18$  Jahren in Deutschland, die der erweiterten Zulassung von Belimumab entsprechen, wird auf eine Auswertung des Bundesversicherungsamtes zugegriffen, die sich auf die Daten des Risikostrukturausgleichs bezieht (<sup>140</sup>BVA, 2019). Diese gibt Aufschluss über die Anzahl von GKV-Versicherten. Die Summe der Versicherungstage für weibliche und männliche Personen von  $\geq 5$  bis  $< 18$  Jahren, die im Jahr 2017 versichert waren, dividiert durch 365, ergibt die geschätzte Anzahl von 8.451.006 Versicherten im Alter von  $\geq 5$  bis  $< 18$  Jahren. Laut Angaben des statistischen

Bundesamtes (<sup>141</sup>DESTATIS, 2017) und des Bundesministeriums für Gesundheit (<sup>142</sup>BMG, 2018) entspricht der Anteil der GKV-Versicherten unter der deutschen Bevölkerung ungefähr 86,2%. Demnach kann man von ca. 9.803.953 Kindern in Deutschland im Alter von  $\geq 5$  bis  $< 18$  Jahren ausgehen. Die Berechnung der Altersgruppen zwischen  $\geq 5$  und  $< 15$  Jahren sowie  $\geq 15$  und  $< 18$  Jahre im Folgenden wurden auf dieselbe Weise durchgeführt.

Tabelle 3-11: Zusammenfassende Darstellung zur Prävalenz vom SLE bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland

Altersgruppe	Bevölkerung Deutschland (Stand 31.12.2017) ( <sup>140</sup> BVA, 2019; <sup>141</sup> DESTATIS, 2017; <sup>142</sup> BMG, 2018)	Prävalenz pro 100.000 ( <sup>138</sup> Brinks, et al., 2014)	Geschätzte Anzahl an Kindern und Jugendlichen mit SLE in Deutschland
$\geq 5$ und $< 15$ Jahren	7.398.546 (5-14 Jahre)	3,6 (0-14 Jahre)	267
$\geq 15$ und $< 18$ Jahre	2.405.407 (15-17 Jahre)	11,85 (15-24 Jahre)	286
$\geq 5$ und $< 18$ Jahren	9.803.953	5,64 Untere Grenze: 1,4 Obere Grenze: 25,0	553 Untere Grenze: 138 Obere Grenze: 2451

Unter der Annahme eines ausgeglichenen Geschlechterverhältnisses bei Brinks kann man eine Prävalenz von 3,6 pro 100.000 bei Kindern und Jugendlichen von  $\geq 5$  und  $< 15$  Jahren und 11,85 bei Kindern und Jugendlichen von  $\geq 15$  und  $< 18$  Jahren annehmen. Somit ergibt sich eine Schätzung von rund 267, beziehungsweise 286 Patienten, mit SLE innerhalb der entsprechenden Altersgruppe in Deutschland und 553 (=267+286) für die Gesamtgruppe der  $\geq 5$  und  $< 18$ -jährigen Patienten. Die Prävalenz des SLE gewichtet nach Bevölkerungsstand der beiden Altersgruppen in Deutschland liegt damit bei ungefähr 5,64 pro 100.000 bei den  $\geq 5$  bis  $< 18$ -Jährigen. Um auch die Unsicherheiten der Schätzung abzubilden, wurde die gesamte Spannweite (1,4 bis 25,0 pro 100.000) der Schätzungen der Prävalenzen von Mädchen und Jungen im Alter von 0-14, beziehungsweise 15-24 Jahren, bei Brinks in der Rechnung in Form einer unteren bzw. oberen Grenze berücksichtigt. Dies ergibt eine Schätzung von 138 bis 2451 Kinder und Jugendlichen im Alter von  $\geq 5$  und  $< 18$  Jahren mit SLE in Deutschland.

### Prävalenz von aktivem SLE bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland

Um den Anteil der Kinder und Jugendlichen mit aktivem SLE in Deutschland zu bestimmen wird die Auswertung der „Kinderkerndokumentation: Systemischer Lupus erythematoses (SLE)“ (<sup>128</sup>GSK, 2018) herangezogen, da dies die einzig verfügbare epidemiologische Evidenz zur Krankheitsaktivität bei pädiatrischem SLE in Deutschland darstellt. Die Kinderkerndokumentation ist eine Querschnittstudie zur Beschreibung soziodemografischer und klinischer Merkmale, sowie die Versorgungssituation von Kindern und Jugendlichen mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen. Es wurden zwei verfügbare Kohorten ausgewertet.

Zur Bewertung der SLE-Aktivität wird eine numerische Rating Skala (NRS) herangezogen, mit der zwischen aktivem SLE mit NRS >0 und inaktivem SLE mit NRS =0 unterschieden wird.

In der Kohorte des Jahrgangs 2011/2012 (n=203) gab es einen Anteil von 69,5% Kindern mit aktivem SLE, wohingegen der Anteil der Kinder und Jugendlichen mit aktivem SLE der Kohorte von 2016/2017 (n=310) bei 60,7% lag.

Für die Schätzung der Prävalenz von Kindern und Jugendlichen mit aktivem SLE in Deutschland dienen diese Maßzahlen als Unter bzw. Obergrenze

Für die Berechnung der Grenzen wurde ein Ansatz gewählt, der die Extremwerte aus beiden Quellen kombiniert. Das bedeutet, dass für die Berechnung der unteren Grenze die untere Grenze der Kinder und Jugendlichen mit SLE in Deutschland (138) und die untere Grenze für den Anteil der Personen mit aktivem SLE (60,7%) verwendet wurde. Für die Berechnung der oberen Grenze, wurden jeweils die entsprechenden oberen Grenzen herangezogen (2451 und 69,5%). Für die Berechnung des Mittels wird 65,1% ( $= (60,7\% + 69,5\%) / 2$ ) als Anteil der SLE Patienten mit aktiver Erkrankung genutzt.

Auf diesem Ansatz basieren auch die Berechnungen der Unter- und Obergrenzen im Folgenden.

Tabelle 3-12: Zusammenfassende Darstellung zur Prävalenz vom SLE bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland

	<b>Geschätzte Anzahl der Kinder und Jugendlichen (≥5 bis &lt;18 Jahre) mit SLE in Deutschland</b>
<b>SLE</b>	Untere Grenze: 138 <b>Schätzung:</b> 553 Obere Grenze: 2451
<b>Aktiver SLE</b>	Untere Grenze: 84 <b>Schätzung:</b> 360 Obere Grenze: 1703

Basierend auf rund 553 [Untere Grenze:138; Obere Grenze:2451] Kindern und Jugendlichen mit SLE in Deutschland und einem Anteil von 60,7% bis 69,5% mit aktivem SLE kann von rund 360 [Untere Grenze: 84; Obere Grenze:1703 ] SLE Patienten im Alter von  $\geq 5$  und  $< 18$  mit aktiver Erkrankung in Deutschland ausgegangen werden.

Die Zulassung von Belimumab erstreckt sich aber nicht über alle cSLE-Patienten, die eine aktive Erkrankung haben, sondern gilt für diejenigen Patienten, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität haben. Insofern soll das hier dargestellte Kollektiv bestmöglich auf diejenigen Patienten eingeeignet werden, die in die Zulassung fallen:

### **Prävalenz von hoher SLE-Krankheitsaktivität bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland**

Um den Anteil der Kinder und Jugendlichen mit hoher Krankheitsaktivität zu bestimmen werden Daten aus der Kinderkerndokumentation aus verschiedenen Jahren herangezogen (<sup>128</sup>GSK, 2018).

Im Jahr 2004 wurde bei den erfassten Kindern und Jugendlichen auch der SLEDAI-Score erhoben, ein Instrument zur Bestimmung der Krankheitsaktivität beim SLE. Da für Kinder und Jugendlichen keine Cut-offs für definierte Aktivitätsstadien existieren, werden die Cut-offs von den Erwachsenen übernommen. Für den SLEDAI wird üblicherweise folgende Skalierung für die Krankheitsaktivität genutzt (<sup>143</sup>Mosca, et al., 2006; <sup>144</sup>Bombardier, et al., 1992; <sup>145</sup>Petri, et al., 1991):

- Keine Aktivität: SLEDAI 0
- Milde Aktivität: SLEDAI 1-5
- Moderate Aktivität: 6-10
- Hohe Aktivität: 11-19
- Sehr hohe Aktivität: SLEDAI 20 und darüber

Wendet man diese Einteilung auf die SLEDAI-Werte in der Kinderkerndokumentation 2004 an, haben 13% des Kollektivs eine zumindest hohe Krankheitsaktivität, darunter 8% eine hohe und 5% eine sehr hohe. Einen Score von 0 und damit eine ruhende Erkrankung ohne Aktivität haben 53,5% der 2004 dokumentierten Patienten (<sup>128</sup>GSK, 2018).

Die Ergebnisse im SLEDAI von 2004 korrespondieren gut mit der ebenfalls 2004 erhobenen numerischen Rating Skala (0-6, 0= keine Aktivität) der SLE-Krankheitsaktivität aus Arztsicht, in der für 52,9% der Kinder und Jugendlichen ein Wert von 0 bis 1 dokumentiert wurde. 90,4% befanden sich in der unteren Hälfte der Skala bei einem Wert von maximal 3 und damit hatten 9,6% Werte in der oberen Hälfte der Krankheitsaktivitäts-Skala (<sup>128</sup>GSK, 2018).

Weitere Daten zur Krankheitsaktivität wurden in der Kinderkerndokumentation im Jahr 2018 auf einer numerischen Rating Skala (0-10) und mittels ECLAM erhoben. Der ECLAM ist ein valides Instrument zur Erfassung der SLE-Krankheitsaktivität, das bei erwachsenen und pädiatrischen SLE-Patienten sensitiv für Veränderungen ist und prädiktiv für Organschäden (<sup>146</sup>Mosca, et al., 2000; <sup>147</sup>Brunner, et al., 2003), für das jedoch für keine dieser Patientengruppen durch Cut-offs definierte Aktivitätsstadien etabliert sind. In einem pädiatrischen Kollektiv wurde eine gute Korrelation von SLEDAI (modifiziert als SLEDAI-2K) und dem ECLAM gezeigt (<sup>148</sup>Sato, et al., 2016).

Teilt man analog zu 2004 (s.o.) die numerische Rating Skala für die Krankheitsaktivität aus Arztsicht in eine untere (0-5, 0= keine Aktivität) und eine obere (>5) Hälfte ein, befinden sich nur 4,5% aller Patienten mit cSLE in der oberen Hälfte. Der korrespondierende ECLAM (Summenscore von 0-10, 0 bester Wert; <sup>146</sup>Mosca, et al., 2000; <sup>147</sup>Brunner, et al., 2003) ist sehr konsistent damit und zeigt 4,4% der Werte in der oberen Hälfte (>5) (<sup>128</sup>GSK, 2018).

Im Gesamtblick zeigen diese Daten, dass die bisherigen Möglichkeiten des SLE-Managements bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland mit cSLE erfolgreich darin sind, die Krankheitsaktivität für den ganz überwiegenden Teil der Patienten zu kontrollieren:

- 2004 SLEDAI: 13% hohe Krankheitsaktivität
- 2004 Arztglobalurteil Numerische Rating Skala: 9,6% in der oberen Hälfte
- 2018 Arztglobalurteil Numerische Rating Skala: 4,5% in der oberen Hälfte
- 2018 ECLAM: 4,4% in der oberen Hälfte

Der höchste Wert für eine residuale und sicher als hoch einzustufende Krankheitsaktivität, ermittelt anhand eines validierten Scores, lag im Jahr 2004 bei 13% aller dokumentierten Kinder. Alle anderen Werte sind damit konsistent und liegen nicht höher (<sup>128</sup>GSK, 2018).

Die Zulassung von Belimumab geht aber darüber hinaus. Die darin enthaltene Formulierung „hohe Krankheitsaktivität“ bezieht sich nicht allein auf den SLEDAI-Score, sondern auf eine Analyse der BLISS-Studien (52 und 76) mit der Fragestellung, welche Patienten besonders gut auf Belimumab ansprechen (<sup>149</sup>van Vollenhoven, et al., 2012). In dieser Analyse waren die folgenden Marker einer hohen Krankheitsaktivität prädiktiv für ein besseres Therapieansprechen: SELENA-SLEDAI  $\geq 10$ , niedriges Komplement, anti-dsDNA-Positivität und Glukokortikoidbedarf. Bei diesen Faktoren gibt es eine große Überschneidung, da sie kausal zusammenhängen: die anti-dsDNA-Positivität ist Ausdruck des inflammatorischen Geschehens, das auch zum Komplement-Verbrauch führt. Klinisch zeigt sich das in den Scores zur Krankheitsaktivität, wie dem SLEDAI. Bei erhöhter Krankheitsaktivität, werden dann Glukokortikoide gebraucht.

Damit schließt die Zulassung auch diejenigen Patienten ein, deren SLEDAI zwar mit 6-10 formal nur im Bereich der moderaten Krankheitsaktivität liegt (ein SELENA-SLEDAI ab 6 war Einschlusskriterium der Studien), die aber andere Kriterien der hohen Krankheitsaktivität erfüllen (s. auch Modul 3.1, ab Seite 10 „Berücksichtigung Krankheitsaktivität“). Die Kinderkerndokumentation ermöglicht es nicht, diese Parameter auf Individualebene darzustellen. Insofern ist einzig der erhobene SLEDAI eine valide Größe zur Identifikation der Zielpopulation. Alle Patienten mit einem SLEDAI von 6 und mehr kommen potenziell in Betracht, anhand zusätzlicher Parameter für das Merkmal „hohe Krankheitsaktivität“ im Sinne der Zulassung von Belimumab qualifiziert zu sein. Dies sind in der Kinderkerndokumentation **26,1%** der im Jahr 2004 erfassten Patienten gewesen (<sup>128</sup>GSK, 2018).

Das korrespondiert plausibel mit dem Arztglobalurteil der numerischen Rating Skala von 2004 (0-6, 0= keine Aktivität), auf der 77,9% der Patienten im Bereich von 0-2 liegen und nur 22,1% im mittleren und hohen Bereich mit einem Wert >2.

Im Jahr 2018 war die Krankheitsaktivität der Patienten eher etwas niedriger. Auf der numerischen Rating Skala zum Arztglobalurteil (0-10, 0= keine Aktivität) hatten 79,7% der Patienten Werte im Bereich von 0-2 und nur 20,3% lagen darüber im Bereich von >2-10. Da diese Skala aber einen deutlich größeren Bereich hatte (0-10 statt 0-6), entspricht dies insgesamt einer niedrigeren Krankheitsaktivität der Patienten (<sup>128</sup>GSK, 2018).

Damit ist das Patientenkollektiv mit einem SLEDAI von  $\geq 6$  aus GSK-Sicht die Zielpopulation für den Einsatz von Belimumab bei pädiatrischen Patienten mit SLE in Deutschland. Dies sind basierend auf Schätzungen anhand der deutschen Kinderkerndokumentation von 2004 **26,1%** der Kinder und Jugendlichen mit cSLE. Diese Zahl birgt aufgrund der beschriebenen Vergleiche mit Daten aus 2018 eher das Risiko, die tatsächliche Zielpopulation zu überschätzen.

Für die Schätzung der Prävalenz von Kindern und Jugendlichen mit SLE und einer hohen Krankheitsaktivität wird daher auf diese Daten zurückgegriffen. Auf diesem Ansatz basieren auch die Berechnungen der Unter- und Obergrenzen im Folgenden.

Tabelle 3-13: Darstellung zur Prävalenz vom SLE mit hoher Krankheitsaktivität bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland

	<b>Geschätzte Anzahl der Kinder und Jugendlichen (<math>\geq 5</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahre) mit SLE in Deutschland</b>
<b>Zielpopulation SLE mit hoher Krankheitsaktivität</b>	Untere Grenze: 37 <b>Schätzung:</b> 145 Obere Grenze: 640

Basierend auf rund 553 [Untere Grenze:138; Obere Grenze:2451] Kindern und Jugendlichen mit SLE in Deutschland und einem Anteil von 26,1% mit hoher Krankheitsaktivität kann von rund 145 [Untere Grenze: 37; Obere Grenze: 640 ] SLE Patienten im Alter von  $\geq 5$  und  $< 18$  mit hoher Krankheitsaktivität in Deutschland ausgegangen werden.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Auf Grund der limitierten Datenlage zur Epidemiologie des aktivem SLE bei Kindern und Jugendlichen ist es schwierig, valide Aussagen hinsichtlich der zeitlichen Entwicklung von Inzidenz und Prävalenz zu treffen. Brinks et al. haben Schätzungen zum zeitlichen Verlauf des SLE aller Altersgruppen vorgenommen, die sich auf Annahmen zur Geburtenrate,



Lebenserwartung und Zuwanderung in Deutschland stützen (<sup>138</sup>Brinks, et al., 2014). Laut diesen Schätzungen könnte es möglicherweise zu einer leichten Zunahme der männlichen und einer leichten Abnahme der weiblichen SLE Patienten kommen.

Insgesamt ist jedoch nicht von einer wesentlichen Veränderung bezüglich der Prävalenz und Inzidenz auszugehen, so dass die Zahl der an SLE erkrankten Patienten im Kindes- und Jugendalter über die nächsten 5 Jahre als relativ stabil angenommen wird.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.*

Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Belimumab (Benlysta)	Untere Grenze: 37 <b>Schätzung:</b> 145 Obere Grenze: 640	Untere Grenze: 31 <b>Schätzung:</b> 125 Obere Grenze: 552

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Unter Berücksichtigung der geschätzten Anzahl von 8.451.006 Versicherten im Alter von  $\geq 5$  und  $< 18$  (s. oben) und der Annahme einer 12-Monatsprävalenz von 5,64 (Untere Grenze: 1,4;

Obere Grenze: 25,0) pro 100.000 bei SLE und einem Anteil von 26,1% Patienten mit hoher Krankheitsaktivität kommen rund 125 [Untere Grenze: 31; Obere Grenze: 552] der GKV-Versicherten im Alter von  $\geq 5$  und  $< 18$  Jahren für eine Behandlung mit Belimumab in Frage.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Belimumab (Benlysta)	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischen Lupus erythematodes, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen (Zielpopulation)	erheblich	Untere Grenze: 31 <b>Schätzung:</b> 125 Obere Grenze: 552

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Tabelle 3-15 dargestellt, besteht für folgende Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen:

- Patienten von  $\geq 5$  bis  $< 18$  Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischen Lupus erythematodes, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen (Zielpopulation)

Die Schätzung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in der GKV liegt bei 125 [Untere Grenze:31; Obere Grenze:552].

Weitere Details zu verwendeten Quellen, Annahmen und Kalkulationsschritten sind in Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5 dargestellt und begründet.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Für die Beschreibung der Erkrankung und der Charakteristika der Zielpopulation und den therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung wurde auf die internationalen Leitlinien sowie entsprechende Fachliteratur zurückgegriffen.

Für epidemiologische Daten zu SLE bei Kindern und Jugendlichen wurde eine PubMed-Literaturrecherche mit folgenden Suchbegriffen durchgeführt:

Search SLE OR Lupus OR Systemic Lupus Erythematosus) AND (Pedi\* OR Child\* OR juvenile OR adolescen\*) AND (Prevalence OR Epidemiology) AND (Europ\* OR Germany)

Hierbei wurden Studien von Brinks et al. (<sup>138</sup>Brinks, et al., 2014) und Pineles et al. (<sup>139</sup>Pineles, et al., 2011) gefunden und für die Schätzung der Prävalenz des SLE bei Kindern und Jugendlichen herangezogen.

Weitere Publikationen mit aktuelleren Daten oder Daten mit relevanten Zusatzinformationen wurden bei dieser Literaturrecherche nicht identifiziert.

Um weiterführende Fragestellungen hinsichtlich der Krankheitsaktivität sowie des Schweregrads bei pädiatrischen Patienten adäquat beantworten zu können wurde die Kinderkerndokumentation des Deutschen Rheumaforschungszentrum herangezogen sowie der Rat klinischer Experten zum pädiatrischen SLE eingeholt.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Aringer M; Hiepe F. Systemischer Lupus erythematodes. Zeitschrift für Rheumatologie. 2011; 70(4): 313-23.
2. Hedrich CM; Smith EM; Beresford MW. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE)–Pathophysiological concepts and treatment options. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2018.
3. Silva CA; Avcin T; Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. Arthritis care & research. 2012; 64(12): 1787-93.
4. Gladman DD; Urowitz MB; Esdaile JM; Hahn BH; Klippel J; Lahita R, et al. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. Arthritis and Rheumatism. 1999; 42(9): 1785-96.
5. D'Cruz DP; Khamashta MA; Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. The Lancet. 2007; 369(9561): 587-96.
6. Brunner HI; Martini A; Lovell DJ; Ruperto N. Clinical trials in children and adolescents with systemic lupus erythematosus: methodological aspects, regulatory landscape and future opportunities. Annals of the rheumatic diseases. 2018: annrheumdis-2018-213198.
7. Manzi S. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. The American journal of managed care. 2001; 7(16 Suppl): S474-9.
8. Danchenko N; Satia J; Anthony M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. Lupus. 2006; 15(5): 308-18.
9. Brunner HI; Huggins J; Klein-Gitelman MS. Pediatric SLE—towards a comprehensive management plan. Nature reviews Rheumatology. 2011; 7(4): 225.
10. Ardoin SP; Schanberg LE. Paediatric rheumatic disease: lessons from SLE: children are not little adults. Nature Reviews Rheumatology. 2012; 8(8): 444.
11. Hedrich CM; Zappel H; Straub S; Laass MW; Wieczorek K; Hahn G, et al. Early onset systemic lupus erythematosus: differential diagnoses, clinical presentation, and treatment options. Clinical rheumatology. 2011; 30(2): 275-83.
12. Zulian F; Pluchinotta F; Martini G; Da Dalt L; Zacchello G. Severe clinical course of systemic lupus erythematosus in the first year of life. Lupus. 2008; 17(9): 780-6.

13. Hersh AO; Trupin L; Yazdany J; Panopalis P; Julian L; Katz P, et al. Childhood-onset disease as a predictor of mortality in an adult cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*. 2010; 62(8): 1152-9.
14. Livingston B; Bonner A; Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. *Lupus*. 2011; 20(13): 1345-55.
15. Livingston B; Bonner A; Pope J, editors. Differences in autoantibody profiles and disease activity and damage scores between childhood-and adult-onset systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2012: Elsevier.
16. Mok C; Lau C. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Journal of clinical pathology*. 2003; 56(7): 481-90.
17. Nightingale AL; Davidson JE; Molta CT; Kan HJ; McHugh NJ. Presentation of SLE in UK primary care using the Clinical Practice Research Datalink. *Lupus science & medicine*. 2017; 4(1): e000172.
18. Harry O; Yasin S; Brunner H. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. *The Journal of pediatrics*. 2018; 196: 22-30. e2.
19. Urowitz M; Gladman D; Ibanez D; Fortin P; Bae S; Gordon C, et al. Evolution of disease burden over five years in a multicenter inception systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis care & research*. 2012; 64(1): 132-7.
20. Crispín JC; Hedrich CM; Tsokos GC. Gene-function studies in systemic lupus erythematosus. *Nature reviews rheumatology*. 2013; 9(8): 476.
21. Mina R; Brunner HI. Pediatric lupus—are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheumatic Disease Clinics*. 2010; 36(1): 53-80.
22. Thorbinson C; Oni L; Smith E; Midgley A; Beresford MW. Pharmacological management of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatric Drugs*. 2016; 18(3): 181-95.
23. Alexander T; Radbruch A; Hiepe F. Pathogenese des systemischen Lupus erythematosus. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2015; 74(3): 183-90.
24. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *The New England journal of medicine*. 2011; 365(22): 2110-21.
25. Hedrich CM; Crispin JC; Tsokos GC. Epigenetic regulation of cytokine expression in systemic lupus erythematosus with special focus on T cells. *Autoimmunity*. 2014; 47(4): 234-41.
26. Hedrich CM. Epigenetics in SLE. *Current rheumatology reports*. 2017; 19(9): 58.

27. Hedrich CM; Mäbert K; Rauen T; Tsokos GC. DNA methylation in systemic lupus erythematosus. *Epigenomics*. 2017; 9(4): 505-25.
28. Dai C; Deng Y; Quinlan A; Gaskin F; Tsao BP; Fu SM. Genetics of systemic lupus erythematosus: immune responses and end organ resistance to damage. *Current opinion in immunology*. 2014; 31: 87-96.
29. Fava A; Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *Journal of autoimmunity*. 2018.
30. Tsokos GC; Lo MS; Reis PC; Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016; 12(12): 716.
31. Tenbrock K. Pathogenese und neue Therapieansätze beim systemischen Lupus erythematosus. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2014; 10(73): 890-6.
32. Ehrenstein MR; Wing C. The BAFFling effects of rituximab in lupus: danger ahead? *Nature Reviews Rheumatology*. 2016; 12(6): 367.
33. Prete M; Leone P; Frassanito M; Desantis V; Marasco C; Cicco S, et al. Belimumab restores Treg/Th17 balance in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018; 27(12): 1926-35.
34. Baechler EC; Batliwalla FM; Karypis G; Gaffney PM; Ortmann WA; Espe KJ, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003; 100(5): 2610-5.
35. Bennett L; Palucka AK; Arce E; Cantrell V; Borvak J; Banchereau J, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *Journal of Experimental Medicine*. 2003; 197(6): 711-23.
36. Kirou KA; Lee C; George S; Louca K; Papagiannis IG; Peterson MG, et al. Coordinate overexpression of interferon- $\alpha$ -induced genes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2004; 50(12): 3958-67.
37. Kaplan MJ; Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *The Journal of Immunology*. 2012; 189(6): 2689-95.
38. Garcia-Romo GS; Caielli S; Vega B; Connolly J; Allantaz F; Xu Z, et al. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Science translational medicine*. 2011; 3(73): 73ra20-73ra20.
39. Lande R; Ganguly D; Facchinetti V; Frasca L; Conrad C; Gregorio J, et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Science translational medicine*. 2011; 3(73): 73ra19-73ra19.

40. Hakkim A; Fürnrohr BG; Amann K; Laube B; Abed UA; Brinkmann V, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010; 107(21): 9813-8.
41. Leffler J; Ciacma K; Gullstrand B; Bengtsson AA; Martin M; Blom AM. A subset of patients with systemic lupus erythematosus fails to degrade DNA from multiple clinically relevant sources. *Arthritis research & therapy*. 2015; 17(1): 205.
42. Casciola-Rosen LA; Anhalt G; Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *Journal of Experimental Medicine*. 1994; 179(4): 1317-30.
43. Casciola-Rosen L; Rosen A; Petri M; Schlissel M. Surface blebs on apoptotic cells are sites of enhanced procoagulant activity: implications for coagulation events and antigenic spread in systemic lupus erythematosus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996; 93(4): 1624-9.
44. Lehmann P; Homey B. Clinic and pathophysiology of photosensitivity in lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews*. 2009; 8(6): 456-61.
45. Guiducci C; Gong M; Xu Z; Gill M; Chaussabel D; Meeker T, et al. TLR recognition of self nucleic acids hampers glucocorticoid activity in lupus. *Nature*. 2010; 465(7300): 937.
46. Païdassi H; Tacnet-Delorme P; Garlatti V; Darnault C; Ghebrehiwet B; Gaboriaud C, et al. C1q binds phosphatidylserine and likely acts as a multiligand-bridging molecule in apoptotic cell recognition. *The Journal of Immunology*. 2008; 180(4): 2329-38.
47. Ehrenstein MR; Notley CA. The importance of natural IgM: scavenger, protector and regulator. *Nature Reviews Immunology*. 2010; 10(11): 778.
48. Sisirak V; Sally B; D'Agati V; Martinez-Ortiz W; Özçakar ZB; David J, et al. Digestion of chromatin in apoptotic cell microparticles prevents autoimmunity. *Cell*. 2016; 166(1): 88-101.
49. Lo MS. Monogenic lupus. *Current rheumatology reports*. 2016; 18(12): 71.
50. 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.
51. Sallmann S; Fiebig B; Hedrich C; Heubner G; Gahr M. Systemischer Lupus erythematoses im Kindes-und Jugendalter Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2006; 65(7): 576-86.
52. Petty R; Cassidy J. Systemic Lupus Erythematosus. In: Cassidy J; Petty R, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 4 ed: W.B. Saunders Company; 2001. p. 396-449.
53. Lehman TJ; McCurdy DK; Bernstein BH; King KK; Hanson V. Systemic lupus erythematosus in the first decade of life. *Pediatrics*. 1989; 83(2): 235-9.

54. Aggarwal A; Srivastava P. Childhood onset systemic lupus erythematosus: how is it different from adult SLE? *International journal of rheumatic diseases*. 2015; 18(2): 182-91.
55. Barron KS; Silverman ED; Gonzales J; Reveille JD. Clinical, serologic, and immunogenetic studies in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1993; 36(3): 348-54.
56. Mina R; Brunner HI. Update on differences between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis research & therapy*. 2013; 15(4): 218.
57. Brunner HI; Gladman DD; Ibañez D; Urowitz MD; Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2008; 58(2): 556-62.
58. Tucker L; Menon S; Schaller J; Isenberg D. Adult-and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Rheumatology*. 1995; 34(9): 866-72.
59. Tucker L; Uribe A; Fernandez M; Vila L; McGwin G; Apte M, et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus*. 2008; 17(4): 314-22.
60. Bundhun PK; Kumari A; Huang F. Differences in clinical features observed between childhood-onset versus adult-onset systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017; 96(37).
61. Amaral B; Murphy G; Ioannou Y; Isenberg DA. A comparison of the outcome of adolescent and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2014; 53(6): 1130-5.
62. Ambrose N; Morgan T; Galloway J; Ionnoau Y; Beresford M; Isenberg D. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus*. 2016; 25(14): 1542-50.
63. Fonseca R; Aguiar F; Rodrigues M; Brito I. SAT0277 Neuropsychiatric Involvement in Juvenile-Onset Systemic Lupus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016; 75: 768.
64. Fonseca R; Aguiar F; Rodrigues M; Brito I. Clinical phenotype and outcome in lupus according to age: a comparison between juvenile and adult onset. *Reumatología Clínica*. 2018; 14(3): 160-3.
65. King KK; Kornreich H; Bernstein B; Singsen B; Hanson V. The clinical spectrum of systemic lupus erythematosus in childhood. *Arthritis and rheumatism*. 1977; 20(2 Suppl): 287-94.
66. Tarr T; Dérfalvi B; Győri N; Szántó A; Siminszky Z; Malik A, et al. Similarities and differences between pediatric and adult patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015; 24(8): 796-803.



67. Gutiérrez-Suárez R; Ruperto N; Gastaldi R; Pistorio A; Felici E; Burgos-Vargas R, et al. A proposal for a pediatric version of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index based on the analysis of 1,015 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2006; 54(9): 2989-96.
68. Kamphuis S; Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010; 6(9): 538.
69. Malattia C; Martini A. Paediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2013; 27(3): 351-62.
70. Holland MJ; Beresford MW; Feldman BM; Huggins J; Norambuena X; Silva CA, et al. Measuring Disease Damage and its Severity in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis care & research*. 2018.
71. Hiraki LT; Benseler SM; Tyrrell PN; Hebert D; Harvey E; Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *The Journal of pediatrics*. 2008; 152(4): 550-6.
72. Fatemi A; Matinfar M; Smiley A. Childhood versus adult-onset systemic lupus erythematosus: long-term outcome and predictors of mortality. *Clinical rheumatology*. 2017; 36(2): 343-50.
73. Joo YB; Park S-Y; Won S; Bae S-C. Differences in clinical features and mortality between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus: a prospective single-center study. *The Journal of rheumatology*. 2016; 43(8): 1490-7.
74. Bernatsky S; Boivin JF; Joseph L; Manzi S; Ginzler E; Gladman D, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006; 54(8): 2550-7.
75. Cervera R. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the “Euro-Lupus Project”. *Autoimmunity reviews*. 2006; 5(3): 180-6.
76. González B; Hernandez P; Olguin H; Miranda M; Lira L; Toso M, et al. Changes in the survival of patients with systemic lupus erythematosus in childhood: 30 years experience in Chile. *Lupus*. 2005; 14(11): 918-23.
77. Ocampo-Piraquive V; Nieto-Aristizábal I; Cañas CA; Tobón GJ. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert review of clinical immunology*. 2018; 14(12): 1043-53.
78. Sawhney S. Childhood Lupus—Diagnosis and Management. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2016; 83(2): 146-55.
79. Huggins J; Holland M; Brunner H. Organ involvement other than lupus nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016; 25(8): 857-63.

80. Klein-Gitelman MS; Lane JC. Systemic Lupus Erythematosus. In: Petty RE, et al., editors. Textbook of pediatric rheumatology. 7 ed: Elsevier Health Sciences; 2016. p. 285-317.
81. Levy DM; Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatric Clinics*. 2012; 59(2): 345-64.
82. Silva CA. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: early disease manifestations that the paediatrician must know. Taylor & Francis; 2016.
83. Gomes RC; Silva MF; Kozu K; Bonfá E; Pereira RM; Terreri MT, et al. Features of 847 Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients in Three Age Groups at Diagnosis: A Brazilian Multicenter Study. *Arthritis care & research*. 2016; 68(11): 1736-41.
84. Lehman T; Nuruzzaman F; Taber S. Systemic lupus erythematosus: etiology, pathogenesis, clinical manifestations, and management. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases*. 11: Elsevier; 2016. p. 173-89.
85. Ruano CA; Malheiro R; Oliveira JF; Pinheiro S; Vieira LS; Moraes-Fontes MF. Ultrasound detects subclinical joint inflammation in the hands and wrists of patients with systemic lupus erythematosus without musculoskeletal symptoms. *Lupus science & medicine*. 2017; 4(1): e000184.
86. Chaigne B; Chizzolini C; Perneger T; Trendelenburg M; Huynh-Do U; Dayer E, et al. Impact of disease activity on health-related quality of life in systemic lupus erythematosus—a cross-sectional analysis of the Swiss Systemic Lupus Erythematosus Cohort Study (SSCS). *BMC immunology*. 2017; 18(1): 17.
87. Sule S; Moodalbail D; Burnham J; Fivush B; Furth S. Predictors of kidney disease in a cohort of pediatric patients with lupus. *Lupus*. 2015; 24(8): 862-8.
88. Wallace D; Hahn BH. Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes E-Book: Expert Consult-Online: Elsevier Health Sciences; 2013.
89. Barsalou J; Levy DM; Silverman ED. An update on childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Current opinion in rheumatology*. 2013; 25(5): 616-22.
90. Weening JJ; D'agati VD; Schwartz MM; Seshan SV; Alpers CE; Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney international*. 2004; 65(2): 521-30.
91. Couture J; Silverman ED. Update on the pathogenesis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Current opinion in rheumatology*. 2016; 28(5): 488-96.
92. Beresford M; Cleary A; Sills J; Couriel J; Davidson J. Cardio-pulmonary involvement in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005; 14(2): 152-8.

93. Bader-Meunier B; Armengaud J; Haddad E; Salomon R; Deschênes G; Koné-Paut I, et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *The Journal of pediatrics*. 2005; 146(5): 648-53.
94. Hollander MC; Sage JM; Greenler AJ; Pendl J; Avcin T; Espada G, et al. International consensus for provisions of quality-driven care in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*. 2013; 65(9): 1416-23.
95. Lee MH; Sriram U; Chakhtoura M; Chain RW; Caricchio R; Gallucci S. The effects of Estrogen on the IFN signature in Lupus. *Am Assoc Immunol*; 2016.
96. Pons-Estel GJ; Alarcón GS; Scofield L; Reinlib L; Cooper GS, editors. *Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. Seminars in arthritis and rheumatism*; 2010: Elsevier.
97. Richer O; Ulinski T; Lemelle I; Ranchin B; Loirat C; Piette J-C, et al. Abdominal manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007; 66(2): 174-8.
98. Bert J; Gertner E. Lupus gastrointestinal tract vasculopathy: lupus “enteritis” involving the entire gastrointestinal tract from esophagus to rectum. *Case reports in gastroenterology*. 2017; 11(1): 48-53.
99. Barr SG; Zonana-Nacach A; Magder LS; Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1999; 42(12): 2682-8.
100. Urowitz MB; Feletar M; Bruce IN; Ibañez D; Gladman DD. Prolonged remission in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2005; 32(8): 1467-72.
101. Borgia RE; Silverman ED. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: an update. *Current opinion in rheumatology*. 2015; 27(5): 483-92.
102. Brunner HI; Silverman ED; To T; Bombardier C; Feldman BM. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: cumulative disease activity and medication use predict disease damage. *Arthritis & Rheumatism*. 2002; 46(2): 436-44.
103. Brunner HI; Klein-Gitelman MS; Higgins GC; Lapidus SK; Levy DM; Eberhard A, et al. Toward the development of criteria for global flares in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*. 2010; 62(6): 811-20.
104. Weiss JE; Sison CP; Ilowite NT; Gottlieb BS; Eberhard BA. Flares in pediatric systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2007; 34(6): 1341-4.
105. Ruperto N; Hanrahan L; Alarcon G; Belmont H; Brey R; Brunetta P, et al. International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus*. 2011; 20(5): 453-62.

106. Björnådal L; Yin L; Granath F; Klareskog L; Ekbom A. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-95. *The Journal of rheumatology*. 2004; 31(4): 713-9.
107. Bernatsky S; Clarke AE; Niaki OZ; Labrecque J; Schanberg LE; Silverman ED, et al. Malignancy in pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2017; 44(10): 1484-6.
108. Groot N; De Graeff N; Avcin T; Bader-Meunier B; Brogan P; Dolezalova P, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017; 76(11): 1788-96.
109. Smith EM; Foster HE; Gray WK; Taylor-Robinson D; Beresford MW. Predictors of access to care in juvenile systemic lupus erythematosus: evidence from the UK JSLE Cohort Study. *Rheumatology*. 2013; 53(3): 557-61.
110. Arıcı ZS; Batu ED; Ozen S. Reviewing the recommendations for lupus in children. *Current rheumatology reports*. 2015; 17(3): 17.
111. Silva CA; Aikawa NE; Pereira RMR; Campos LMA. Management considerations for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients and implications on therapy. *Expert review of clinical immunology*. 2016; 12(3): 301-13.
112. FDA, Food and Drug Administration. FDA approves first treatment for pediatric patients with lupus 2019 22.10.2019. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-pediatric-patients-lupus>.
113. Moorthy L; Baldino M; Kurra V; Puwar D; Llanos A; Peterson M, et al. Relationship between health-related quality of life, disease activity and disease damage in a prospective international multicenter cohort of childhood onset systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2017; 26(3): 255-65.
114. clinicaltrials.gov. RING - Rituximab for Lupus Nephritis With Remission as a Goal, an Investigator-initiated Randomized International Open Multicentric Study 2015 22.10.2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01673295?term=NCT01673295&rank=1>.
115. ClinicalTrials.gov. Phase 3 Open Label Randomised Multicentre Controlled Trial of Rituxmab and Mycophenolate Mofetil Without Oral Steroids for the Treatment of Lupus Nephritis 2018 22.10.2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01773616?term=NCT01773616&rank=1>.
116. GSK, GlaxoSmithKline. A Multi-center, Randomized Parallel Group, Placebo-Controlled Double-Blind Trial to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Belimumab, a Human Monoclonal Anti- BLYS Antibody, Plus Standard Therapy in Pediatric Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (BEL114055 Protocol Amend 6). 2016 12.12.2016.

117. 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.
118. Fanouriakis A; Kostopoulou M; Alunno A; Aringer M; Bajema I; Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019: annrheumdis-2019-215089.
119. Van Vollenhoven R; Voskuyl A; Bertsias G; Aranow C; Aringer M; Arnaud L, et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Annals of the rheumatic diseases*. 2017; 76(3): 554-61.
120. Morand EF. Connective tissue diseases: Remission in SLE—are we there yet? *Nature Reviews Rheumatology*. 2016; 12(12): 696.
121. Zen M; Iaccarino L; Gatto M; Saccon F; Larosa M; Ghirardello A, et al. Lupus low disease activity state is associated with a decrease in damage progression in Caucasian patients with SLE, but overlaps with remission. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018; 77(1): 104-10.
122. Schneider M; Mosca M; Pego-Reigosa J; Hachulla E; Teh L; Perna A, et al. Understanding remission in real-world lupus patients across five European countries. *Lupus*. 2016; 25(5): 505-12.
123. 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.
124. Uribe AG; Alarcón GS; Sanchez ML; McGwin Jr G; Sandoval R; Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XVIII. Factors predictive of poor compliance with study visits. *Arthritis Care & Research*. 2004; 51(2): 258-63.
125. Rojas-Serrano J; Cardiel M. Lupus patients in an emergency unit. Causes of consultation, hospitalization and outcome. A cohort study. *Lupus*. 2000; 9(8): 601-6.
126. Koneru S; Kocharla L; Higgins GC; Ware A; Passo MH; Farhey YD, et al. Adherence to medications in systemic lupus erythematosus. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2008; 14(4): 195-201.
127. Rapoff MA. *Adherence to pediatric medical regimens*: Springer Science & Business Media; 2009.
128. GSK, GlaxoSmithKline. *Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendlicher* 2018. 2018 2018.

129. Donnelly C; Cunningham N; Jones J; Ji L; Brunner H; Kashikar-Zuck S. Fatigue and depression predict reduced health-related quality of life in childhood-onset lupus. *Lupus*. 2018; 27(1): 124-33.

130. Jones JT; Cunningham N; Kashikar-Zuck S; Brunner HI. Pain, fatigue, and psychological impact on health-related quality of life in childhood-onset lupus. *Arthritis care & research*. 2016; 68(1): 73-80.

131. Tunnicliffe DJ; Singh-Grewal D; Chaitow J; Mackie F; Manolios N; Lin MW, et al. Lupus means sacrifices: perspectives of adolescents and young adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*. 2016; 68(6): 828-37.

132. 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>.

133. Navarra SV; Guzmán RM; Gallacher AE; Hall S; Levy RA; Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2011; 377(9767): 721-31.

134. Furie R; Petri M; Zamani O; Cervera R; Wallace DJ; Tegzová D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2011; 63(12): 3918-30.

135. Stohl W; Schwarting A; Okada M; Scheinberg M; Doria A; Hammer AE, et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in systemic lupus erythematosus: a fifty-two-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatology*. 2017; 69(5): 1016-27.

136. Zhang F; Bae S-C; Bass D; Chu M; Egginton S; Gordon D, et al. A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018; 77(3): 355-63.

137. Lewis MJ; Jawad ASJR. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. 2016; 56(suppl\_1): i67-i77.

138. Brinks R; Fischer-Betz R; Sander O; Richter J; Chehab G; Schneider M. Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Lupus*. 2014; 23(13): 1407-11.

139. Pineles D; Valente A; Warren B; Peterson M; Lehman T; Moorthy L. Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011; 20(11): 1187-92.

140. BVA, Bundesversicherungsamt. GKV-Ausgabenprofil 2017 2019 16.01.2019. Available from:

<https://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen.html>.

141. DESTATIS, Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 2017 13.03.2019. Available from:

[https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html).

142. BMG, Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung -Kennzahlen und Faustformeln - 2018 30.01.2019. Available from:

[https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2018Bund\\_Juni-2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf).

143. Mosca M; Bombardieri SJC; rheumatology e. Assessing remission in systemic lupus erythematosus. 2006; 24(6): S99.

144. Bombardier C; Gladman DD; Urowitz MB; Caron D; Chang CH; Austin A, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. 1992; 35(6): 630-40.

145. Petri M; Genovese M; Engle E; Hochberg MJA; Rheumatology ROJotACo. Definition, incidence, and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. A prospective cohort study. 1991; 34(8): 937-44.

146. Mosca M; Bencivelli W; Vitali C; Carrai P; Neri R; Bombardieri SJJ. The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of disease activity in systemic lupus erythematosus. 2000; 9(6): 445-50.

147. Brunner HI; Silverman ED; Bombardier C; Feldman BMJAC; Research. European Consensus Lupus Activity Measurement is sensitive to change in disease activity in childhood-onset systemic lupus erythematosus. 2003; 49(3): 335-41.

148. Sato J; Corrente J; Saad-Magalhães CJL. Correlation between the Modified Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 and the European Consensus Lupus Activity Measurement in juvenile systemic lupus erythematosus. 2016; 25(13): 1479-84.

149. 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.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-23 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-14 bis Tabelle 3-23 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*



Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Belimumab (Benlysta)	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	10 mg/kg Körpergewicht jeweils Tag 0, Tag 14, Tag 28, anschließend alle 4 Wochen	Jahr 1: 15 Ab Jahr 2: 13	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Antimalariamittel</b>				
Hydroxychloroquin z.B. Hydroxychloroquin Aristo	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Kinder und Jugendliche $\geq 6$ bis $< 18$ Jahren: 5-6,5 mg/kg Körpergewicht tgl. <sup>a</sup>	365	1
Chloroquinphosphat z.B. Resochin	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: 4 mg/kg Körpergewicht tgl.	365	1
<b>Glukokortikoide</b>				
Prednison z.B. Prednison Hexal	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Patientenindividuell unterschiedlich	365	1
Prednisolon z.B. Decortin H	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Patientenindividuell unterschiedlich	365	1
<b>Immunmodulatoren / -suppressiva</b>				
Azathioprin z.B. Azathioprin neuraxpharm	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: 1-3 mg/kg Körpergewicht tgl.	365	1
Mycophenolat-Mofetil z.B. Mowel	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: 1000 – 2000 mg tgl. <sup>b</sup>	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Mycophenolsäure z.B. Myfortic	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: 720-1440 mg tgl. <sup>b</sup>	365	1
<b>Nichtsteroidale Antirheumatika</b>				
Ibuprofen z.B. Ibuprofen AbZ	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: 30-40 mg/kg Körpergewicht tgl. <sup>c</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich	1
Diclofenac z.B. Diclo 1A-Pharma	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Kinder und Jugendliche $\geq 9$ bis $< 18$ Jahren: 2-3 mg/kg Körpergewicht tgl. <sup>d</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p><sup>a</sup>Lt. Fachliteratur zur Dosis von Hydroxychloroquin bei SLE (<sup>1</sup>Brewer, et al., 1986;<sup>2</sup>Laaksonen, et al., 1974;<sup>3</sup>Braun, et al., 2015)</p> <p><sup>b</sup>Nach Beschluss zu Off-Label-Use von Mycophenolat-Mofetil / Mycophenolsäure (<sup>4</sup>G-BA, 2017)</p> <p><sup>c</sup>Lt. Fachliteratur zur tgl. Dosis von Ibuprofen bei SLE (<sup>5</sup>Rainsford, 2009)</p> <p><sup>d</sup>Lt. Fachliteratur zur tgl. Dosis von Diclofenac bei SLE (<sup>6</sup>Leak, et al., 1988;<sup>7</sup>Davies, et al., 1997)</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Es wurden diejenigen Wirkstoffe berücksichtigt, die durch den G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 5$  bis  $< 18$  definiert wurden.

Angaben zum Behandlungsmodus wurden gemäß der entsprechenden Fachinformation (<sup>8</sup>GSK, 2019;<sup>9</sup>Aristo, 2017;<sup>10</sup>Bayer, 2019;<sup>11</sup>Hexal, 2017;<sup>12</sup>Merck, 2017;<sup>13</sup>neuraxpharm, 2017;<sup>14</sup>Panacea, 2016;<sup>15</sup>Novartis, 2018;<sup>16</sup>Reckitt, 2018;<sup>17</sup>AbZ, 2017;<sup>18</sup>AbZ, 2017;<sup>19</sup>Novartis, 2019;<sup>20</sup>1 A Pharma, 2019) eingefügt. Die Fachliteratur gibt teilweise spezifizierte Dosierungen an. Aufgrund der besonderen Charakteristika der Erkrankung bei Kindern wird im Fall einer Abweichung die Fachliteraturempfehlung herangezogen. Dies betrifft die Wirkstoffen Hydroxychloroquin (<sup>1</sup>Brewer, et al., 1986;<sup>2</sup>Laaksonen, et al., 1974;<sup>3</sup>Braun, et al., 2015), Prednison (<sup>21</sup>Deng, et al., 2019), Prednisolon (<sup>21</sup>Deng, et al., 2019), Ibuprofen (<sup>5</sup>Rainsford, 2009) und Diclofenac (<sup>6</sup>Leak, et al., 1988;<sup>7</sup>Davies, et al., 1997). Für die Angaben zu Mycophenolat-Mofetil und Mycophenolsäure wurden der Beschluss des G-BA zum Off-Label-Use (<sup>4</sup>G-BA, 2017) dieser Wirkstoffe herangezogen.

## **Belimumab**

Die empfohlene Dosis von Belimumab bei Kindern und Jugendlichen von  $\geq 5$  bis  $< 18$  Jahren beträgt 10 mg pro kg Körpergewicht an Tag 0, Tag 14 und Tag 28, anschließend alle 4 Wochen (<sup>8</sup>GSK, 2019).

## **Antimalariamittel**

### Hydroxychloroquin

Für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren wird die niedrigste wirksame Dosis empfohlen, die 6,5 mg pro kg Körpergewicht am Tag auf Grundlage des idealen Körpergewichts nicht überschreiten sollte (<sup>9</sup>Aristo, 2017). Lt. Fachliteratur wird eine Dosis von 5 mg pro kg Körpergewicht angewendet, die bei Bedarf auf bis zu 6,5 mg pro kg Körpergewicht angepasst wird (<sup>1</sup>Brewer, et al., 1986;<sup>2</sup>Laaksonen, et al., 1974;<sup>3</sup>Braun, et al., 2015).

### Chloroquinphosphat

Die Dosierung wird individuell festgelegt und ggfs. nach Verträglichkeit und Wirkung im Laufe der Therapie angepasst. Wegen der Gefahr einer Retinopathie bei Dauertherapie sollte die tägliche Dosis nicht mehr als 4 mg Chloroquinphosphat (entsprechend 2,5 mg Chloroquin) pro kg Körpergewicht gegeben werden (<sup>10</sup>Bayer, 2019).

## **Glukokortikoide**

### Prednison

Die Höhe der Dosierung ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten. Bei Kindern im Wachstumsalter sollte die Therapie möglichst alternierend oder intermittierend erfolgen. In besonderen Fällen kann von dieser Empfehlung abgewichen werden. Als Erhaltungsdosis wird für Kinder und Jugendliche 0,25 mg pro kg Körpergewicht tgl. empfohlen (<sup>11</sup>Hexal, 2017). Lt. Fachliteratur wird eine Dosis von 0,2 - 2 mg pro kg Körpergewicht angewendet, bis max. 60 - 80 mg tgl. (<sup>21</sup>Deng, et al., 2019).

### Prednisolon

Die Höhe der Dosierung ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten. Bei Kindern im Wachstumsalter sollte die Therapie möglichst alternierend oder intermittierend erfolgen. In besonderen Fällen kann von dieser Empfehlung abgewichen werden. Als Erhaltungsdosis wird für Kinder und Jugendliche 0,25 mg pro kg Körpergewicht tgl. empfohlen (<sup>12</sup>Merck, 2017). Lt. Fachliteratur wird eine Dosis von 0,2 - 2 mg pro kg Körpergewicht angewendet, bis max. 60 - 80 mg tgl. (<sup>21</sup>Deng, et al., 2019).

## **Immunmodulatoren / -suppressiva**

### Azathioprin

Es liegen für Kinder und Jugendliche keine hinreichenden Daten für die Behandlung des systemischen Lupus erythematoses vor. Bei anderen Anwendungsgebieten gilt für Kinder und Jugendliche die gleiche Dosierungsempfehlung von 1 – 3 mg pro kg Körpergewicht täglich wie für Erwachsene (<sup>13</sup>neuraxpharm, 2017). Auch in der Fachliteratur wird diese Dosierung empfohlen (<sup>22</sup>Thorbinson, et al., 2016).

### Mycophenolat-Mofetil

Mycophenolat-Mofetil ist für die Behandlung des systemischen Lupus erythematoses nicht zugelassen, der Einsatz ist aber durch den Beschluss des G-BA zum Off-Label-Use Mycophenolat-Mofetil/Mycophenolsäure bei Lupusnephritis angezeigt (<sup>4</sup>G-BA, 2017).

Die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche bei Transplantationen beläuft sich auf 600 mg pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche zweimal täglich, bis zu einer maximalen Tagesdosis von 2 g (<sup>14</sup>Panacea, 2016). In der Fachliteratur wird eine Gabe von 400 mg pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche 2-mal täglich bis maximal 1080 mg 2-mal täglich angegeben (<sup>23</sup>Filler, et al., 2003; <sup>24</sup>Buratti, et al., 2001; <sup>25</sup>Kazyra, et al., 2010; <sup>26</sup>Downing, et al., 2013). Der Beschluss des G-BA zum Off-Label-Use von Mycophenolat-Mofetil / Mycophenolsäure bei systemischen Lupus erythematoses gibt eine Tagesdosis von 1000 – 2000 mg täglich als Erhaltungsdosis an (<sup>4</sup>G-BA, 2017).

### Mycophenolsäure

Mycophenolsäure ist für die Behandlung des systemischen Lupus erythematoses nicht zugelassen, der Einsatz ist aber durch den Beschluss des G-BA zum Off-Label-Use Mycophenolat-Mofetil/Mycophenolsäure bei Lupusnephritis angezeigt (<sup>4</sup>G-BA, 2017).

Nach Fachinformation liegen nicht genügend Daten vor um die Wirksamkeit und Sicherheit von Mycophenolsäure bei Kindern und Jugendlichen zu belegen. In der Fachliteratur wird eine Gabe von 400 mg pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche 2-mal täglich bis maximal 1080 mg 2-mal täglich angegeben (<sup>27</sup>Sagcal-Gironella, et al., 2011). Der Beschluss des G-BA zum Off-Label-Use von Mycophenolat-Mofetil/Mycophenolsäure bei systemischen Lupus erythematoses gibt eine Tagesdosis von 720 – 1440 mg täglich als Erhaltungsdosis an (<sup>4</sup>G-BA, 2017).

## **Nichtsteroidale Antirheumatika**

### Ibuprofen

Für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren ist Ibuprofen nur mit einer Dosierung bis 200 mg pro Tablette zugelassen (<sup>17</sup>AbZ, 2017). Höhere Dosierungen (400 mg, 600 mg, 800 mg) sind für Jugendliche ab 15 Jahren zugelassen (<sup>18</sup>AbZ, 2017). Für Kinder unter 6 Jahren ist Ibuprofen als Zäpfen mit einer Dosierung von 125 mg zugelassen (<sup>19</sup>Novartis, 2019). Die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche ab 5 Jahren ist maximal 30 mg pro kg Körpergewicht täglich. Für

Jugendliche ab 15 Jahren ist die empfohlene Tagesdosis 1200 – 2400 mg. In der Fachliteratur wird eine Dosierung von 30 – 40 mg pro kg Körpergewicht pro Tag empfohlen (<sup>5</sup>Rainsford, 2009). Bei rheumatischen Erkrankungen kann eine längere Anwendungsdauer erforderlich sein. Über die genaue Dauer entscheidet der behandelnde Arzt.

#### Diclofenac

Diclofenac in Tablettenform ist nur in einer Wirkstärke von 12,5 mg für Kinder und Jugendliche ab 14 Jahren zugelassen (<sup>28</sup>GSK, 2017). Die Wirkstärken 25mg und 50mg können bei Kindern und Jugendlichen ab 16 Jahren eingesetzt werden (<sup>20</sup>1 A Pharma, 2019). Für Kinder ab 9 Jahren ist Diclofenac 25 mg in Zäpfchenform zugelassen (<sup>19</sup>Novartis, 2019). In der Fachliteratur wird eine tägliche Dosis von 2 – 3 mg pro kg Körpergewicht angegeben (<sup>6</sup>Leak, et al., 1988;<sup>7</sup>Davies, et al., 1997). Bei rheumatischen Erkrankungen kann eine längere Anwendungsdauer erforderlich sein. Über die genaue Dauer entscheidet der behandelnde Arzt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Belimumab (Benlysta)	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Tag 0, Tag 14, Tag 28, anschließend alle 4 Wochen	Jahr 1: 15 Ab Jahr 2: 13
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Antimalariamittel</b>			
Hydroxychloroquin z.B. Hydroxychloroquin Aristo	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Kinder und Jugendliche $\geq 6$ bis $< 18$ Jahren: 5-6,5 mg/kg Körpergewicht tgl. <sup>a</sup>	365
Chloroquinphosphat z.B. Resochin	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: 4 mg/kg Körpergewicht tgl.	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Glukokortikoide</b>			
Prednison z.B. Prednison Hexal	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Patientenindividuell unterschiedlich	365
Prednisolon z.B. Decortin H	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Patientenindividuell unterschiedlich	365
<b>Immunmodulatoren / -suppressiva</b>			
Azathioprin z.B. Azathioprin neuraxpharm	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: 1-3 mg/kg Körpergewicht tgl.	365
Mycophenolat-Mofetil z.B. Mowel	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: 1000 – 2000 mg tgl. <sup>b</sup>	365
Mycophenolsäure z.B. Myfortic	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren 720-1440 mg tgl. <sup>b</sup>	365
<b>Nichtsteroidale Antirheumatika</b>			
Ibuprofen z.B. Ibuprofen AbZ	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: 30-40 mg/kg Körpergewicht tgl. <sup>c</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich
Diclofenac z.B. Diclo 1A-Pharma	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Kinder und Jugendliche $\geq 9$ bis $< 18$ Jahren: 2-3 mg/kg Körpergewicht tgl. <sup>d</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p><sup>a</sup>Lt. Fachliteratur zur Dosis von Hydroxychloroquin bei SLE (<sup>1</sup>Brewer, et al., 1986;<sup>2</sup>Laaksonen, et al., 1974;<sup>3</sup>Braun, et al., 2015)</p> <p><sup>b</sup>Nach Beschluss zu Off-Label-Use von Mycophenolat-Mofetil / Mycophenolsäure (<sup>4</sup>G-BA, 2017)</p> <p><sup>c</sup>Lt. Fachliteratur zur tgl. Dosis von Ibuprofen bei SLE (<sup>5</sup>Rainsford, 2009)</p> <p><sup>d</sup>Lt. Fachliteratur zur tgl. Dosis von Diclofenac bei SLE (<sup>6</sup>Leak, et al., 1988;<sup>7</sup>Davies, et al., 1997)</p>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Belimumab (Benlysta)	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Jahr 1: 15 Ab Jahr 2: 13	Kinder $\geq 5$ bis $< 12$ Jahren: 10mg / kg Körpergewicht <sup>a</sup> = 309,5 mg Kinder und Jugendliche $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren: 10mg / kg Körpergewicht <sup>a</sup> = 597 mg	Kinder $\geq 5$ bis $< 12$ Jahren: Jahr 1: 4.333 mg Ab Jahr 2: 4.023,5 mg Kinder und Jugendliche $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren: Jahr 1: 8.358 mg Ab Jahr 2: 7.761 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Antimalariamittel</b>				
Hydroxychloroquin z.B. Hydroxychloroquin Aristo	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörperpositivem SLE	365	Kinder $\geq 6$ bis $< 12$ Jahren: 5-6,5 mg / kg Körpergewicht <sup>a</sup> = 163,5 – 212,55 mg <sup>b</sup> Kinder und Jugendliche $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren: 5-6,5 mg / kg Körpergewicht <sup>a</sup> = 298,5 – 388,05 mg <sup>b</sup>	Kinder $\geq 6$ bis $< 12$ Jahren: 59.677,5 mg – 77.580,75 mg Kinder und Jugendliche $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren: 108.952,5 mg – 141.638,25 mg
Chloroquinphosphat z.B. Resochin	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörperpositivem SLE	365	Kinder $\geq 5$ bis $< 12$ Jahren: 4 mg / kg Körpergewicht <sup>a</sup> = 123,8 mg Kinder und Jugendliche $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren: 4 mg / kg Körpergewicht <sup>a</sup> = 238,8 mg	Kinder $\geq 5$ bis $< 12$ Jahren: 45.187 mg Kinder und Jugendliche $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren: 87.162 mg
<b>Glukokortikoide</b>				
Prednison z.B. Prednison Hexal	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörperpositivem SLE	365	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon z.B. Decortin H	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörperpositivem SLE	365	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Immunmodulatoren / - suppressiva</b>				
Azathioprin z.B. Azathioprin neuraxpharm	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörperpositivem SLE	365	Kinder $\geq 5$ bis $< 12$ Jahren: 1-3 mg/kg Körpergewicht <sup>a</sup> tgl. = 30,95 mg – 92,85 mg Kinder und Jugendliche $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren: 1-3 mg/kg Körpergewicht <sup>a</sup> tgl. = 59,7 mg – 179,1 mg	Kinder $\geq 5$ bis $< 12$ Jahren: 11.296,75 mg – 33.890,25 mg Kinder und Jugendliche $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren: 21.790,5 mg – 65.371,5 mg
Mycophenolat-Mofetil z.B. Mowel	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörperpositivem SLE	365	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: 1.000 – 2.000 mg tgl. <sup>c</sup>	365.000 mg – 730.000 mg
Mycophenolsäure z.B. Myfortic	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörperpositivem SLE	365	Kinder $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: 720 – 1.440 mg tgl. <sup>c</sup>	262.800 mg – 525.600 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Nichtsteroidale Antirheumatika</b>				
Ibuprofen z.B. Ibuprofen AbZ	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörperpositivem SLE	Patientenindividuell unterschiedlich	Kinder $\geq 5$ bis $< 6$ Jahren: 30-40 mg/kg Körpergewicht <sup>a</sup> tgl. = 618 - 824 mg <sup>d</sup> Kinder $\geq 6$ bis $< 12$ Jahren: 30-40 mg/kg Körpergewicht <sup>a</sup> tgl. = 981 - 1.308 mg <sup>d</sup> Kinder und Jugendliche $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren: 30-40 mg/kg Körpergewicht <sup>a</sup> tgl. = 1.791 - 2.388 mg <sup>d</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Diclofenac z.B. Diclo 1A-Pharma	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörperpositivem SLE	Patientenindividuell unterschiedlich	Kinder $\geq 9$ bis $< 12$ Jahren: 2-3 mg/kg Körpergewicht <sup>a</sup> tgl. = 77,2 – 115,8 mg <sup>e</sup> Kinder und Jugendliche $\geq 12$ bis $< 16$ Jahren: 2-3 mg/kg Körpergewicht <sup>a</sup> tgl. = 112,8 – 169,2 mg <sup>e</sup> Jugendliche $\geq 16$ bis $< 18$ Jahren: 2-3 mg/kg Körpergewicht <sup>a</sup> tgl. = 132,6 – 198,9 mg <sup>e</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich
<p><sup>a</sup>Verbrauchsangaben abhängig von Körpergewicht wurde der Durchschnittwert für Kinder und Jugendliche <math>\geq 5</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahren nach der KIGSS-Basiserhebung (<sup>29</sup>Hölling, et al., 2012) errechnet und zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht betrug für Kinder und Jugendliche von <math>\geq 5</math> bis <math>&lt; 6</math> Jahren 20,6 kg, von <math>\geq 5</math> bis <math>&lt; 12</math> Jahren 31,0 kg, von <math>\geq 6</math> bis <math>&lt; 12</math> Jahren 32,7 kg, von <math>\geq 9</math> bis <math>&lt; 12</math> Jahren 38,6 kg, von <math>\geq 12</math> bis <math>&lt; 15</math> Jahren 56,4 kg, von <math>\geq 12</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahren 59,7 kg und von <math>\geq 16</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahren 66,3 kg.</p> <p><sup>b</sup>Lt Fachliteratur zur Dosis von Hydroxychloroquin bei SLE (<sup>1</sup>Brewer, et al., 1986;<sup>2</sup>Laaksonen, et al., 1974;<sup>3</sup>Braun, et al., 2015)</p> <p><sup>c</sup>Nach Beschluss zu Off-Label-Use von Mycophenolat-Mofetil / Mycophenolsäure (<sup>4</sup>G-BA, 2017)</p> <p><sup>d</sup>Lt. Fachliteratur zur tgl. Dosis von Ibuprofen bei SLE (<sup>5</sup>Rainsford, 2009)</p> <p><sup>e</sup>Lt. Fachliteratur zur tgl. Dosis von Diclofenac bei SLE (<sup>6</sup>Leak, et al., 1988;<sup>7</sup>Davies, et al., 1997)</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Belimumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehend aus Antimalariamittel (Hydroxychloroquin, Chloroquinphosphat), Glukokortikoiden (Prednison, Prednisolon), Immunmodulatoren und -suppressiva (Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Mycophenolsäure) und nichtsteroidalen

Antirheumatika (Ibuprofen, Diclofenac) wurden den Fachinformationen der Hersteller entnommen (<sup>8</sup>GSK, 2019;<sup>9</sup>Aristo, 2017;<sup>10</sup>Bayer, 2019;<sup>11</sup>Hexal, 2017;<sup>12</sup>Merck, 2017;<sup>13</sup>neuraxpharm, 2017;<sup>14</sup>Panacea, 2016;<sup>15</sup>Novartis, 2018;<sup>16</sup>Reckitt, 2018;<sup>17</sup>AbZ, 2017;<sup>18</sup>AbZ, 2017;<sup>19</sup>Novartis, 2019;<sup>20</sup>1 A Pharma, 2019). Aufgrund der besonderen Charakteristika der Erkrankung bei Kindern wird im Fall einer Abweichung die Fachliteraturempfehlung herangezogen. Dies betrifft die Wirkstoffen Hydroxychloroquin (<sup>1</sup>Brewer, et al., 1986;<sup>2</sup>Laaksonen, et al., 1974;<sup>3</sup>Braun, et al., 2015), Prednison (<sup>21</sup>Deng, et al., 2019), Prednisolon (<sup>21</sup>Deng, et al., 2019), Ibuprofen (<sup>5</sup>Rainsford, 2009) und Diclofenac (<sup>6</sup>Leak, et al., 1988;<sup>7</sup>Davies, et al., 1997). Zur Ermittlung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patienten wurden die niedrigsten und die höchsten täglichen Erhaltungsdosen für die Indikation des Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen ab 5 Jahren aus den Fachinformationen sowie der Fachliteratur berücksichtigt. Hierbei wurde ausschließlich die Wirkstärken herangezogen, die in der Behandlung der für das vorliegende Dossier relevante Altersgruppen eingesetzt werden. Die entnommenen täglichen Verbrauchsspannen wurden jeweils mit der Anzahl an Behandlungstagen im Jahr multipliziert, um den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patienten zu ermitteln. Bei Verbrauchsangaben abhängig von Körpergewicht wurde der Durchschnittswert für Kinder und Jugendliche von  $\geq 5$  bis  $< 18$  Jahren nach der KIGSS-Basiserhebung (<sup>29</sup>Hölling, et al., 2012) errechnet und zugrunde gelegt. Um bei der großen Spanne dieser Berechnungsgröße Rechnung zu tragen, haben wir hierfür die Altersgruppe aufgeteilt und die Kosten jeweils für Kinder  $\geq 5$  bis  $< 12$  Jahren und Kinder und Jugendliche  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren angegeben.

Bei den Antimalariamitteln sieht bei Hydroxychloroquin die Fachinformation eine tägliche Erhaltungsdosis von 6,5 mg pro kg Körpergewicht vor (<sup>9</sup>Aristo, 2017). Lt. Fachliteratur wird eine Dosis von 5 mg pro kg Körpergewicht angewendet, die bei Bedarf auf bis zu 6,5 mg pro kg Körpergewicht angepasst wird (<sup>1</sup>Brewer, et al., 1986;<sup>2</sup>Laaksonen, et al., 1974;<sup>3</sup>Braun, et al., 2015).

Bei den Glukokortikoiden sieht die Fachinformation eine tägliche Erhaltungsdosis von 0,25 mg pro kg Körpergewicht vor (<sup>12</sup>Merck, 2017). Lt. Fachliteratur wird eine Dosis von 0,2 - 2 mg pro kg Körpergewicht angewendet, bis max. 60 - 80 mg tgl (<sup>21</sup>Deng, et al., 2019). Die Höhe der Dosierung ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten. Bei Kindern im Wachstumsalter sollte die Therapie möglichst alternierend oder intermittierend erfolgen. In besonderen Fällen kann von dieser Empfehlung abgewichen werden.

Bei den Immunmodulatoren und -suppressiva wurden die Angaben zur tgl. Erhaltungsdosis aus dem Beschluss zum Off-Label-Use für Mycophenolat-Mofetil (1000-2000 mg tgl.) und Mycophenolsäure (720-1440 mg tgl.) für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs herangezogen (<sup>4</sup>G-BA, 2017).

Für die nichtsteroidalen Antirheumatika ist in den Fachinformationen kein Hinweis zur Erhaltungsdosis enthalten. Daher wurden die Angaben zur tgl. Dosis der Fachliteratur entnommen, um die Jahrestherapiekosten nach der Behandlungsrealität anzugeben (<sup>5</sup>Rainsford, 2009;<sup>6</sup>Leak, et al., 1988;<sup>7</sup>Davies, et al., 1997). Bei rheumatischen Erkrankungen kann eine

längere Anwendungsdauer erforderlich sein. Über die genaue Dauer entscheidet der behandelnde Arzt.

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
<b>Belimumab</b> Benlysta 120 mg 1 St. PZN 08 878 021	175,58 <sup>a</sup>	173,81 [1,77 <sup>b</sup> ]
<b>Belimumab</b> Benlysta 400 mg 1 St. PZN 08 878 038	559,69 <sup>a</sup>	557,92 [1,77 <sup>b</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<b>Antimalariamittel</b>		
<b>Hydroxychloroquin</b> Hydroxychloroquin Aristo 200 mg 100 St. PZN 12 444 587	31,56 <sup>c</sup>	29,79 [1,77 <sup>b</sup> ]
<b>Chloroquinphosphat</b> Resochin junior 30 St. PZN 02 778 057	16,03 <sup>c</sup>	14,26 [1,77 <sup>b</sup> ]
<b>Glukokortikoide</b>		
<b>Prednison</b> Prednison Hexal 5 mg 100 St. PZN 02 461 136	16,41 <sup>c</sup>	14,64 [1,77 <sup>b</sup> ]
<b>Prednison</b> Prednison Hexal 20 mg 100 St. PZN 02 461 165	28,95 <sup>c</sup>	27,18 [1,77 <sup>b</sup> ]
<b>Prednison</b> Prednison Hexal 50 mg 50 St. PZN 02 461 188	67,72 <sup>c</sup>	65,95 [1,77 <sup>b</sup> ]
<b>Prednisolon</b> Decortin H 5 mg 100 St PZN 00 263 047	15,10 <sup>c</sup>	13,00 [1,77 <sup>b</sup> , 0,33 <sup>d</sup> ]
<b>Prednisolon</b> Decortin H 20 mg 100 St PZN 03 740 068	21,29 <sup>c</sup>	19,03 [1,77 <sup>b</sup> , 0,49 <sup>d</sup> ]
<b>Prednisolon</b> Decortin H 50 mg 50 St PZN 00 263 113	31,11 <sup>c</sup>	27,77 [1,77 <sup>b</sup> , 1,57 <sup>d</sup> ]
<b>Immunmodulatoren / -suppressiva</b>		
<b>Azathioprin</b> Azathioprin-neuraxpharm 25 mg 100 St PZN 12 455 332	29,44 <sup>c</sup>	27,67 [1,77 <sup>b</sup> ]
<b>Azathioprin</b> Azathioprin-neuraxpharm 50 mg 100 St PZN 12 455 361	40,34 <sup>c</sup>	38,57 [1,77 <sup>b</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Mycophenolat-Mofetil</b> Mowel 500 mg 250 St PZN 11 171 667	472,47 <sup>a</sup>	448,80 [1,77 <sup>b</sup> , 21,90 <sup>d</sup> ]
<b>Mycophenolsäure</b> Myfortic 360 mg 250 St. PZN 01 755 404	929,71 <sup>a</sup>	793,65 [1,77 <sup>b</sup> , 134,29 <sup>d</sup> ]
<b>Nichtsteroidale Antirheumatika</b>		
<b>Ibuprofen</b> Nurofen Junior 125 mg Zäpfchen 10 St. 04 660 785	6,50 <sup>a</sup>	4,98 [0,33 <sup>b</sup> , 1,19 <sup>d</sup> ]
<b>Ibuprofen</b> Ibuprofen AbZ 200 mg 50 St. PZN 01 016 055	7,76 <sup>c</sup>	7,05 [0,38 <sup>b</sup> , 0,33 <sup>d</sup> ]
<b>Ibuprofen</b> Ibuprofen AbZ 400 mg 100 St. PZN 01 016 084	16,39 <sup>c</sup>	14,62 [1,77 <sup>b</sup> ]
<b>Ibuprofen</b> Ibuprofen AbZ 800 mg 100 St. PZN 01 016 150	19,78 <sup>c</sup>	18,01 [1,77 <sup>b</sup> ]
<b>Diclofenac</b> Voltaren 25mg Zäpfchen 50 St. PZN 01 892 408	14,28 <sup>c</sup>	11,92 [1,77 <sup>b</sup> , 0,59 <sup>d</sup> ]
<b>Diclofenac</b> Diclo 1A-Pharma 50 mg 100 St. PZN 08 533 670	16,15 <sup>c</sup>	14,38 [1,77 <sup>b</sup> ]
<sup>a</sup> Taxe-Verkaufspreis <sup>b</sup> Apothekenabschlag nach §130 Abs. 1 SGB V <sup>c</sup> Festbetrag <sup>d</sup> Herstellerrabatt nach §130a SGB V Abs. 1, Abs. 3a, Abs. 3b		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben den Stand zum 01.10.2019 wieder und wurden der deutschen Lauer-Taxe entnommen (<sup>30</sup>CGM Lauer, 2019). Es wurden diejenigen wirtschaftlichsten Produkte berücksichtigt, für die eine Zulassung für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 5$  bis  $< 18$  Jahren mit systemischen Lupus erythematoses vorliegt. Bei den



Immunmodulatoren und -suppressiva haben wir die im Beschluss zum Off-Label-Use vom 12.09.2017 erwähnten Wirkstoffe Mycophenolat-Mofetil und Mycophenolsäure berücksichtigt (<sup>4</sup>G-BA, 2017).

Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77€ pro Packung (<sup>31</sup>GKV-SV, et al., 2013) sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Absatz 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7% (6% bei generischen Substanzen) auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer und ggfs. den Rabatt durch das Preismoratorium nach §130a Absatz 3a SGB V und ggfs. den Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach §130a Absatz 3b SGB V in Höhe von 10%. Bei festbetragsregelten Produkten wurde der Festbetrag herangezogen.

Grundlage der Berechnung sind die preisgünstigste Kombination von Wirkstärken und Packungsgrößen je Wirkstoff für die in Tabelle 3-18 berechneten Wirkstoffmengen.

Als Berechnungsgröße für die Dosierung ist bei den Wirkstoffen das Gewicht heranzuziehen. Um bei der großen Spanne dieser Berechnungsgröße Rechnung zu tragen, haben wir hierfür die Altersgruppe aufgeteilt und die Kosten jeweils für Kinder  $\geq 5$  bis  $< 12$  Jahren und Kinder und Jugendliche  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren angegeben.

### **Belimumab**

Für eine Gabe bei Kindern von  $\geq 5$  bis  $< 12$  Jahren werden im Durchschnitt 390,5 mg Belimumab (Benlysta) verabreicht. Dafür werden (inkl. Verwurf) 3 Packungen Benlysta 120 mg benötigt.

Für eine Gabe bei Kindern von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren werden im Durchschnitt 597 mg Belimumab (Benlysta) verabreicht. Dafür werden (inkl. Verwurf) zwei Packungen Benlysta 120 mg und eine Packung Benlysta 400 mg benötigt.

Der Apothekenabgabepreis für Benlysta 120 mg 1 St, PZN 08878021 beträgt 175,58€ Abzüglich des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V von 1,77€ pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 173,81€ Der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers wurde bei der Preisverhandlung im Jahr 2012 abgelöst (<sup>30</sup>CGM Lauer, 2019).

Der Apothekenabgabepreis für Benlysta 400 mg 1 St, PZN 08878038 beträgt 559,69€ Abzüglich des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V von 1,77€ pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 557,92€ Der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers wurde bei der Preisverhandlung im Jahr 2012 abgelöst (<sup>30</sup>CGM Lauer, 2019).

### **Antimalariamittel**

#### Hydroxychloroquin

Für eine Gabe werden im Durchschnitt bei Kindern von  $\geq 6$  bis  $< 12$  Jahren 163,5 mg – 212,55 mg Hydroxychloroquin (Hydroxychloroquin Aristo) verabreicht.

Für eine Gabe werden im Durchschnitt bei Kindern von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren 298,5 mg – 388,05 mg Hydroxychloroquin (Hydroxychloroquin Aristo) verabreicht.

Der Festbetrag für Hydroxychloroquin Aristo 200 mg 100 St, PZN 12444587 beträgt 31,56€ Abzüglich des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V von 1,77€ pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 29,79€<sup>(30CGM Lauer, 2019)</sup>.

#### Chloroquinphosphat

Für eine Gabe werden im Durchschnitt bei Kindern von  $\geq 5$  bis  $< 12$  Jahren 123,8 mg Chloroquinphosphat (Resochin junior) verabreicht.

Für eine Gabe werden im Durchschnitt bei Kindern von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren 238,8 mg Chloroquinphosphat (Resochin junior) verabreicht.

Der Festbetrag für Resochin junior 81mg 30 St, PZN 2778057 beträgt 16,03€ Abzüglich des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V von 1,77€ pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 14,26€<sup>(30CGM Lauer, 2019)</sup>.

#### Glukokortikoide

##### Prednison

Die Höhe der Dosierung ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten. Bei Kindern im Wachstumsalter sollte die Therapie möglichst alternierend oder intermittierend erfolgen. In besonderen Fällen kann von dieser Empfehlung abgewichen werden.

Der Festbetrag für Prednison Hexal 5 mg 100 St, PZN 02461136 beträgt 16,41€ Abzüglich des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V von 1,77€ pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 14,64€<sup>(30CGM Lauer, 2019)</sup>.

Der Festbetrag für Prednison Hexal 20 mg 100 St, PZN 02461165 beträgt 28,95€ Abzüglich des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V von 1,77€ pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 27,18€<sup>(30CGM Lauer, 2019)</sup>.

Der Festbetrag für Prednison Hexal 50 mg 50 St, PZN 02461188 beträgt 67,72€ Abzüglich des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V von 1,77€ pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 65,95€<sup>(30CGM Lauer, 2019)</sup>.

##### Prednisolon

Die Höhe der Dosierung ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten. Bei Kindern im Wachstumsalter sollte die Therapie möglichst alternierend oder intermittierend erfolgen. In besonderen Fällen kann von dieser Empfehlung abgewichen werden.

Der Festbetrag für Decortin H 5 mg 100 St, PZN 00263047 beträgt 15,10€ Abzüglich des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmens nach §130a Absatz 3b SGB V von 0,33€ und des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V von 1,77€pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 13,00€<sup>(30CGM Lauer, 2019)</sup>.

Der Festbetrag für Decortin H 20 mg 100 St, PZN 03740068 beträgt 21,29€ Abzüglich des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmens nach §130a Absatz 3b SGB V von 0,49€ und des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V von 1,77€pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 19,03€<sup>(30CGM Lauer, 2019)</sup>.

Der Festbetrag für Decortin H 50 mg 50 St, PZN 00263113 beträgt 31,11€ Abzüglich des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmens nach §130a Absatz 3b SGB V von 1,57€ und des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V von 1,77€pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 27,77€<sup>(30CGM Lauer, 2019)</sup>.

### **Immunmodulatoren / -suppressiva**

#### Azathioprin

Für eine Gabe werden im Durchschnitt bei Kindern von  $\geq 5$  bis  $< 12$  Jahren 30,95 mg – 92,85 mg Azathioprin (Azathioprin-neuraxpharm) verabreicht.

Für eine Gabe werden im Durchschnitt bei Kindern von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren 59,7 mg – 179,1 mg Azathioprin (Azathioprin-neuraxpharm) verabreicht.

Der Festbetrag für Azathioprin-neuraxpharm 25 mg 100 St, PZN 12455332 beträgt 29,44€ Abzüglich des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V von 1,77€pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 27,67€<sup>(30CGM Lauer, 2019)</sup>.

Der Festbetrag für Azathioprin-neuraxpharm 50 mg 100 St, PZN 12455361 beträgt 40,34€ Abzüglich des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V von 1,77€pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 38,57€<sup>(30CGM Lauer, 2019)</sup>.

#### Mycophenolat-Mofetil

Für eine Gabe werden im Durchschnitt bei Kindern von  $\geq 5$  bis  $< 18$  Jahren 1.000 mg – 2.000 mg Mycophenolat-Mofetil (Mowel) verabreicht.

Der Apothekenabgabepreis für Mowel 500 mg 250 St, PZN 11171667 beträgt 472,47€ Abzüglich des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmens nach §130a Absatz 1 SGB V von 21,90€ und des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V von 1,77€pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 448,80€<sup>(30CGM Lauer, 2019)</sup>.

#### Mycophenolsäure

Für eine Gabe werden im Durchschnitt bei Kindern von  $\geq 5$  bis  $< 18$  Jahren 720 mg – 1.440 mg Mycophenolsäure (Myfortic) verabreicht.

Der Apothekenabgabepreis für Myfortic 360 mg 250 St, PZN 01755404 beträgt 929,71€ Abzüglich der Pflichtrabatte des pharmazeutischen Unternehmens nach §130a Absatz 1 SGB V von 43,60€, §130a Absatz 3a SGB V von 18,02€, §130a Absatz 3b von 72,67€ und des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V von 1,77€ pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 793,65€<sup>(30)</sup>CGM Lauer, 2019).

## **Nichtsteroidale Antirheumatika**

### **Ibuprofen**

Ibuprofen ist ab einer Wirkstärke von 400 mg für Kinder ab 15 Jahren zugelassen. Für Kinder von  $\geq 6$  bis  $< 15$  Jahren ist eine Wirkstärke von 200 mg zugelassen. Für Kinder unter 6 Jahren sind Ibuprofen Zäpfchen 125 mg zugelassen. Daher wurde die Berechnung für die Altersgruppen getrennt vorgenommen. Das zugrunde zulegende Körpergewicht wurde nach dem Durchschnittsgewicht für Kinder und Jugendliche nach KIGGS-Basiserhebung<sup>(29)</sup>Hölling, et al., 2012) entsprechend berechnet.

Für eine Gabe werden im Durchschnitt bei Kindern von 5 Jahren 412 mg – 618 mg Ibuprofen<sup>(16)</sup>Reckitt, 2018) verabreicht.

Für eine Gabe werden im Durchschnitt bei Kindern von  $\geq 6$  bis  $< 12$  Jahren 981 mg – 1.308 mg Ibuprofen<sup>(18)</sup>AbZ, 2017) verabreicht.

Für eine Gabe werden im Durchschnitt bei Kindern von  $\geq 12$  bis  $< 15$  Jahren 1.791 mg – 2.388 mg Ibuprofen<sup>(18)</sup>AbZ, 2017) verabreicht, bei Kindern und Jugendlichen von  $\geq 15$  bis  $< 18$  Jahren 1.956 mg – 2.608 mg Ibuprofen<sup>(18)</sup>AbZ, 2017).

Der Apothekenabgabepreis für Nurofen junior 125 mg Zäpfchen 10 St., PZN 04660785 beträgt 6,50€ Abzüglich der Pflichtrabatte des pharmazeutischen Unternehmens nach §130a Absatz 1 SGB V von 0,20€, §130a Absatz 3a SGB V von 0,99€ und des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V von 0,33€ pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 4,98€<sup>(30)</sup>CGM Lauer, 2019).

Der Festbetrag für Ibuprofen AbZ 200 mg 50 St, PZN 01016055 beträgt 7,76€ Abzüglich des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmens nach §130a Absatz 3b SGB V von 0,33€ und des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V von 0,38€ pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 7,05€<sup>(30)</sup>CGM Lauer, 2019).

Der Festbetrag für Ibuprofen AbZ 400 mg 100 St, PZN 01016084 beträgt 16,39€ Abzüglich des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V von 1,77€ pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 14,62€<sup>(30)</sup>CGM Lauer, 2019).

Der Festbetrag für Ibuprofen AbZ 800 mg 100 St, PZN 01016150 beträgt 19,78€ Abzüglich des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V von 1,77€ pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 18,01€<sup>(30)</sup>CGM Lauer, 2019).

## Diclofenac

Diclofenac ist mit einer Wirkstärke von 25 und 50 mg für Kinder und Jugendliche ab 16 Jahren zugelassen. Für Kinder und Jugendliche ab 9 Jahren sind Diclofenac Zäpfchen mit einer Wirkstärke von 25 mg zugelassen. Daher wurde die Berechnung für die Altersgruppen  $\geq 9$  bis  $< 12$  Jahren,  $\geq 12$  bis  $< 16$  Jahren und  $\geq 16$  bis  $< 18$  Jahren getrennt vorgenommen. Das zugrunde zulegende Körpergewicht wurde nach dem Durchschnittsgewicht für Kinder und Jugendliche nach KIGGS Basiserhebung (<sup>29</sup>Hölling, et al., 2012) entsprechend berechnet.

Für eine Gabe werden im Durchschnitt bei Kindern von  $\geq 9$  bis  $< 12$  Jahren 77,2 mg - 115,8 mg Diclofenac (<sup>19</sup>Novartis, 2019) verabreicht.

Für eine Gabe werden im Durchschnitt bei Kindern von  $\geq 12$  bis  $< 16$  Jahren 112,8 mg – 169,2 mg Diclofenac (<sup>19</sup>Novartis, 2019) verabreicht.

Für eine Gabe werden im Durchschnitt bei Kindern von  $\geq 16$  bis  $< 18$  Jahren 132,6 mg - 198,9 mg Diclofenac (<sup>20</sup>1 A Pharma, 2019) verabreicht.

Der Festbetrag für Diclo 1A-Pharma 50 mg 100 St, PZN 08533670 beträgt 16,15€ Abzüglich des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V von 1,77€ pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 14,38€ (<sup>30</sup>CGM Lauer, 2019).

Der Festbetrag für Voltaren Zäpfchen 25mg 50 St. PZN 01892408 beträgt 14,28€ Abzüglich der Pflichtrabatte des pharmazeutischen Unternehmens nach §130a Absatz 3b von 0,59€ und des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Absatz 1 SGB V von 0,63€ pro Packung ergeben sich GKV Kosten in Höhe von 11,92€ (<sup>30</sup>CGM Lauer, 2019).

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom*

*Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Belimumab (Benlysta)	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Beobachtung und Betreuung eines Kranken in der Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß §115 Abs. 2 SGB V unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern (EBM-Ziffer: 01510)	Jahr 1: 15 Ab Jahr 2: 13	Jahr 1: 15 Ab Jahr 2: 13

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Antimalariamittel</b>				
Hydroxychloroquin z.B. Hydroxychloroquin Aristo	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörperpositivem SLE	Keine	0	0
Chloroquinphosphat z.B. Resochin	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörperpositivem SLE	Keine	0	0
<b>Glukokortikoide</b>				
Prednison z.B. Prednison Hexal	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörperpositivem SLE	Keine	0	0
Prednisolon z.B. Decortin H	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörperpositivem SLE	Keine	0	0
<b>Immunmodulatoren / - suppressiva</b>				
Azathioprin z.B. Azathioprin neuraxpharm	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörperpositivem SLE	Blutbildkontrolle die ersten 8 Wochen wtl., dann alle 1-3 Monate (Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren, EBM-Ziffer 32122)	Jahr 1: 11 – 18 Ab Jahr 2: 4 - 12	Jahr 1: 11 – 18 Ab Jahr 2: 4 - 12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Mycophenolat-Mofetil z.B. Mowel	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Blutbildkontrolle im ersten Monat wtl., im 2. und 3. Monat 2 x mtl., dann alle 1 x mtl. (Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren, EBM-Ziffer 32122)	Jahr 1: 17	Jahr 1: 17
Mycophenolsäure z.B. Myfortic	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Blutbildkontrolle im ersten Monat wtl., im 2. und 3. Monat 2 x mtl., dann alle 1 x mtl. (Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren, EBM-Ziffer 32122)	Jahr 1: 17	Jahr 1: 17
<b>Nichtsteroidale Antirheumatika</b>				
Ibuprofen z.B. Ibuprofen AbZ	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Keine	0	0
Diclofenac z.B. Diclo 1A-Pharma	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Keine	0	0

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Aus den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels Belimumab geht hervor, dass Belimumab von einem entsprechend qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung des SLE eingeleitet und überwacht werden soll. Bei der Verabreichung von Belimumab kann es zu schweren oder lebensbedrohlichen Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen kommen. Daher muss Belimumab in einer Einrichtung verabreicht werden,



in der die notwendigen Voraussetzungen für die sofortige Behandlung derartiger Reaktionen gegeben sind. Patienten sollen zumindest nach den ersten beiden Infusionen für einen längeren Zeitraum (für einige Stunden) unter klinischer Aufsicht bleiben, da die Möglichkeit einer spät einsetzenden Reaktion zu berücksichtigen ist (<sup>8</sup>GSK, 2019).

Die Fachinformationen der Immunmodulatoren / - suppressiva geben folgende zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

#### Azathioprin

Lt. Fachinformation ist eine Blutbildkontrolle die ersten 8 Wochen muss mindestens einmal wöchentlich das komplette Blutbild einschließlich der Thrombozytenzahl bestimmt werden. Die Häufigkeit der Blutbildbestimmungen kann nach 8 Wochen reduziert werden. Es wird empfohlen, komplette Blutbilder monatlich oder zumindest in Abständen von maximal 3 Monaten zu wiederholen (<sup>13</sup>neuraxpharm, 2017).

#### Mycophenolat-Mofetil

Lt. Fachinformation soll bei Patienten, die mit Mycophenolat-Mofetil behandelt werden, ein komplettes Blutbild während des ersten Monats der Behandlung wöchentlich, während des zweiten und dritten Monats der Behandlung zweimal im Monats und dann monatlich für die restlichen 9 Monate des ersten Behandlungsjahres erhoben werden (<sup>14</sup>Panacea, 2016).

#### Mycophenolsäure

Lt. Fachinformation soll von Patienten, die Mycophenolsäure einnehmen, regelmäßig ein komplettes Blutbild erstellt werden. Im ersten Monat wöchentlich, im zweiten und dritten Monat 14-täglich und danach monatlich während des ersten Behandlungsjahres (<sup>15</sup>Novartis, 2018).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Beobachtung und Betreuung eines Kranken in der Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß §115 Abs. 2 SGB V unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern (EBM-Ziffer: 01510)	54,33
Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM-Ziffer: 32122)	1,10

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Beobachtung und Betreuung eines Kranken in der Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß §115 Abs. 2 SGB V unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern ist im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) unter der Ziffer 01510 gelistet und eine Vergütung in Höhe von 54,33€ zugeordnet (<sup>32</sup>KBV, 2019).

Die Kontrolle des vollständigen Blutstatus mittels automatisierter Verfahren, inklusive Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzählung, Leukozytenzählung, Thrombozytenzählung, und Mechanisierte Zählung der Neutrophilen, Eosinophilen, Basophilen, Lymphozyten und Monozyten, ist im Einheitlichen Bewertungsmaßstab unter der Ziffer 32122 gelistet und eine Vergütung in Höhe von 1,10€ zugeordnet (<sup>32</sup>KBV, 2019).

*Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-14 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-15 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Belimumab (Benlysta)	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Beobachtung und Betreuung eines Kranken in der Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß §115 Abs. 2 SGB V unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern (EBM-Ziffer: 01510)	Jahr 1: 814,95 Ab Jahr 2: 706,29	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Antimalariamittel</b>				
Hydroxychloroquin z.B. Hydroxychloroquin Aristo	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Keine	0	0
Chloroquin-phosphat z.B. Resochin	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Keine	0	0
<b>Glukokortikoide</b>				
Prednison z.B. Prednison Hexal	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Keine	0	0

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Prednisolon z.B. Decortin H	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Keine	0	0
<b>Immunmodulatoren / - suppressiva</b>				
Azathioprin z.B. Azathioprin neuraxpharm	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Blutbildkontrolle die ersten 8 Wochen wtl., dann alle 1-3 Monate (Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren, EBM-Ziffer 32122)	Jahr 1: 12,10 - 19,80 Ab Jahr 2: 4,40 - 13,20	
Mycophenolat-Mofetil z.B. Mowel	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Blutbildkontrolle im ersten Monat wtl., im 2. und 3. Monat 2 x mtl., dann alle 1 x mtl. (Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren, EBM-Ziffer 32122)	Jahr 1: 18,70	
Mycophenolsäure z.B. Myfortic	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Blutbildkontrolle im ersten Monat wtl., im 2. und 3. Monat 2 x mtl., dann alle 1 x mtl. (Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren, EBM-Ziffer 32122)	Jahr 1: 18,70	
<b>Nichtsteroidale Antirheumatika</b>				
Ibuprofen z.B. Ibuprofen AbZ	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Keine	0	0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Diclofenac z.B. Diclo 1A-Pharma	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Keine	0	0

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-14, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Belimumab (Benlysta)	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Kinder $\geq 5$ bis $< 12$ Jahren: Jahr 1: <b>8.636,40</b> Ab Jahr 2: <b>7.484,88</b> Kinder und Jugendliche $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren: Jahr 1: <b>14.398,05</b> Ab Jahr 2: <b>12.478,31</b>	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: Jahr 1: <b>1.079.550,00 - 1.799.756,25</b>  Ab Jahr 2: <b>935.610,00 - 1.559.788,75</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Antimalariamittel</b>			
Hydroxychloroquin z.B. Hydroxychloroquin Aristo 200 mg	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Kinder $\geq 6$ bis $< 12$ Jahren: <b>108,73 – 217,47</b> Kinder und Jugendliche $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren: <b>217,47</b>	Kinder und Jugendliche $\geq 6$ bis $< 18$ Jahren: <b>13.591,69 - 27.183,38</b>
Chloroquinphosphat z.B. Resochin junior	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Kinder $\geq 5$ bis $< 12$ Jahren: <b>2.775,95</b> Kinder und Jugendliche $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren: <b>5.204,90</b>	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: <b>346.933,33 - 650.612,50</b>
<b>Glukokortikoide</b>			
Prednison z.B. Prednison Hexal	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro<sup>b</sup></b>	<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro<sup>a</sup></b>
Prednisolon z.B. Decortin H	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
<b>Immunmodulatoren / - suppressiva</b>			
Azathioprin z.B. Azathioprin neuraxpharm	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Kinder $\geq 5$ bis $< 12$ Jahren: <b>206,39 – 355,97</b> Kinder und Jugendliche $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren: <b>246,18 - 778,31</b>	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: <b>25.798,88 - 97.289,13</b>
Mycophenolat-Mofetil z.B. Mowel	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: <b>1.329,20 – 2.639,69</b>	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: <b>166.149,50 - 329.961,50</b>
Mycophenolsäure z.B. Myfortic	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: <b>2.336,16 - 4.653,62</b>	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: <b>292.019,75 - 581.702,00</b>
<b>Nichtsteroidale Antirheumatika</b>			
Ibuprofen z.B. Ibuprofen AbZ 200 mg	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
Diclofenac z.B. Diclo 1A-Pharma 25 mg oder 50 mg (ab 16 Jahren)	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-14 , sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p><sup>b</sup>Für die Kosten der Verbrauchsangaben abhängig von Körpergewicht wurde der Durchschnittswert für Kinder und Jugendliche <math>\geq 5</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahren nach der KIGGS-Basiserhebung (<sup>29</sup>Hölling, et al., 2012) errechnet und zugrunde gelegt.</p>			

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Belimumab ist indiziert als Zusatztherapie bei Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischen Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen (<sup>8</sup>GSK, 2019).

Einzigste Kontraindikation ist eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Bei Patientengruppen mit schwerem aktiven Lupus des Zentralnervensystems, schwerer aktiver Lupusnephritis, HIV, früherer oder aktueller Hepatitis B und C, Hypogammaglobulinämie (IgG <400 mg/dl), IgA-Mangel (IgA <10 mg/dl), größeren Organtransplantationen, hämatopoetischer Stammzell-/Knochenmarkstransplantation oder Nierentransplantation in der Vorgeschichte wurde Belimumab nicht untersucht und wird nicht empfohlen. Bei gemeinsamer Verabreichung von Belimumab mit anderen auf die B-Zellen gerichteten Therapien oder mit Cyclophosphamid ist Vorsicht geboten (<sup>8</sup>GSK, 2019). Zur Anzahl dieser Patientengruppen liegen keine epidemiologischen Daten vor, so dass keine explizite Kostenberechnung vorgenommen wurde. Dieser Warnhinweis bzw. die Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Belimumab können sich ggfs. auch im Versorgungsgrad niederschlagen und die zu erwartenden Kosten für die GKV um diesen Patientenanteil verringern.

Die hergeleitete Patientenzahl gemäß Zulassung wird durch Therapieabbrüche eingeschränkt. Die Größenordnung insbesondere einer Non-Adhärenz im pädiatrischen Kollektiv lässt sich mangels Daten aus dem Versorgungsalltag nicht abschätzen. Es ist davon auszugehen, dass Patienten, die primär auf die Therapie angesprochen haben, diese auch fortsetzen. Die Response-Raten der ITT-ZVT-Subpopulationen in der PLUTO-Studie lagen nach 52 Wochen bei ca. 60% im SRI und ca. 65-75% im PRINTO-ACR-Endpunkt Details (siehe Modul 4.3).

Zu Patientenpräferenzen liegen bisher keine Daten vor, daher kann hier keine Angabe zu Patientenpräferenzen zu dem zu bewertenden Arzneimittel gemacht werden.

Belimumab wird sowohl in der ambulanten Versorgung, in der Regel durch Fachärzte für Rheumatologie bzw. für pädiatrische Rheumatologie, als auch in Krankenhausambulanzen eingesetzt. Eine stationäre Einstellung auf Belimumab ist nicht erforderlich. Eine stationäre



Erstgabe kann in Einzelfällen im Rahmen eines SLE-bedingten stationären Aufenthaltes erfolgen oder erforderlich werden, wenn während eines Krankenhausaufenthaltes eine geplante Belimumab-Infusion ansteht (Gabe Tag 0, 14, 28, dann alle 28 Tage, <sup>8</sup>GSK, 2019). In der Anwendung von Belimumab gibt es im ambulanten und stationären Bereich keine Unterschiede.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die in Abschnitt 3.2.3 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation stellt das Marktpotential im Rahmen der GKV dar. Tendenziell ist diese Anzahl der Patienten eher überschätzt. Insgesamt wird voraussichtlich nur ein Teil, der für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Frage kommenden Patienten mit Belimumab behandelt werden. Da zum Zeitpunkt der pädiatrischen Zulassung bereits eine wesentlich solidere Datenbasis für Belimumab und auch ein großer Erfahrungsschatz bei Erwachsenen mit SLE besteht, lässt sich keine ausreichend zuverlässige Parallele zu den Versorgungsanteilen bei Erwachsenen seit Zulassung ziehen.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Es wurden Informationen aus der Lauer Taxe, den Fachinformationen, dem G-BA Beschluss zum Off-Label-Use von Mycophenolat-Mofetil/Mycophenolsäure, der Fachliteratur zur Dosierung der Wirkstoffe, des Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung sowie eigene Berechnung herangezogen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Brewer EJ; Giannini EH; Kuzmina N; Alekseev L. Penicillamine and hydroxychloroquine in the treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 1986; 314(20): 1269-76.
2. Laaksonen A-L; Koskiahde V; Juva K. Dosage of antimalarial drugs for children with juvenile rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a clinical study with determination of serum concentrations of chloroquine and hydroxychloroquine. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1974; 3(2): 103-8.
3. Braun S; Ferner M; Kronfeld K; Griese M. Hydroxychloroquine in children with interstitial (diffuse parenchymal) lung diseases. *Pediatric pulmonology*. 2015; 50(4): 410-9.
4. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Mycophenolatmofetil/Mycophenolsäure bei Lupusnephritis 2017 26.06.2018. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3060/>.
5. Rainsford K. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*. 2009; 17(6): 275-342.
6. Leak A; Richter M; Clemens L; Hall M; Ansell B. A crossover study of naproxen, diclofenac and tolmetin in seronegative juvenile chronic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 1988; 6(2): 157-60.
7. Davies NM; Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of diclofenac. *Clinical pharmacokinetics*. 1997; 33(3): 184-213.
8. 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>.

9. Aristo, Aristo Pharma GmbH. Fachinformation Hydroxychloroquin Aristo® 200 mg Filmtabletten 2017 09.10.2019. Available from: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Hydroxychloroquin-Aristo-200-mg-Filmtabletten\\_1030233/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Hydroxychloroquin-Aristo-200-mg-Filmtabletten_1030233/fachinformation).
10. 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>.
11. Hexal, Hexal AG. Fachinformation Prednison HEXAL® 5 mg, Tbl. 2017 09.10.2019. Available from: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Prednison-HEXAL-5-mg-Tbl\\_359511/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Prednison-HEXAL-5-mg-Tbl_359511/fachinformation).
12. Merck. Fachinformation Decortin® H Tabletten 2017 13.11.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000525>.
13. neuraxpharm, neuraxpharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation Azathioprin neuraxpharm® 2017 09.10.2019. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021664>.
14. Panacea, Pancea Biotec Germany GmbH. Fachinformation Mowel 500mg Filmtabletten 2016 09.10.2019. Available from: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Mowel-500mg-Filmtabletten\\_542434/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Mowel-500mg-Filmtabletten_542434/fachinformation).
15. Novartis, Novartis Pharma. Fachinformation Myfortic® 180 mg/ - 360 mg Tabletten 2018 13.11.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008338>.
16. Reckitt, Reckitt Benckiser Deutschland GmbH. Fachinformation Nurofen® Junior 125 mg Zäpfchen 2018 09.10.2019. Available from: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Nurofen-Junior-125-mg-Zaepfchen\\_371361/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Nurofen-Junior-125-mg-Zaepfchen_371361/fachinformation).
17. AbZ, AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Ibuprofen AbZ 200 mg Filmtabletten 2017 09.10.2019. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000537>.
18. AbZ, AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Ibuprofen AbZ Filmtabletten 2017 09.10.2019. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008396>.
19. Novartis, Novartis Pharma. Fachinformation Voltaren Zäpfchen 2019 09.10.2019. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002173>.
20. 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).
21. Deng J; Chalhoub NE; Sherwin CM; Li C; Brunner HI, editors. Glucocorticoids pharmacology and their application in the treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus. Seminars in arthritis and rheumatism; 2019: Elsevier.
22. Thorbinson C; Oni L; Smith E; Midgley A; Beresford MW. Pharmacological management of childhood-onset systemic lupus erythematosus. Pediatric Drugs. 2016; 18(3): 181-95.

23. Filler G; Hansen M; LeBlanc C; Lepage N; Franke D; Mai I, et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil for autoimmune disease in children. *Pediatric Nephrology*. 2003; 18(5): 445-9.
24. Buratti S; Szer IS; Spencer CH; Bartosh S; Reiff A. Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2001; 28(9): 2103-8.
25. Kazyra I; Pilkington C; Marks SD; Tullus K. Mycophenolate mofetil treatment in children and adolescents with lupus. *Archives of disease in childhood*. 2010; 95(12): 1059-61.
26. Downing HJ; Pirmohamed M; Beresford MW; Smyth RLJBjocp. Paediatric use of mycophenolate mofetil. 2013; 75(1): 45-59.
27. Sagcal-Gironella ACP; Fukuda T; Wiers K; Cox S; Nelson S; Dina B, et al., editors. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid and their relation to response to therapy of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2011: Elsevier.
28. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Voltaren Dolo 12,5 mg. 2017 Sept 2017.
29. Hölling H; Schlack R; Kamtsiuris P; Butschalowsky H; Schlaud M; Kurth B-MJB-G-G. Die KiGGS-Studie. 2012; 55(6-7): 836-42.
30. CGM Lauer, CGM Lauer & CGM Qualitätsmanagement. Lauer Taxe - Auszug Arzneimittel 2019 11.10.2019. Available from: <https://www.cgm.com/lauer-fischer/index.de.jsp>.
31. GKV-SV, GKV-Spiitzenverband; DAV, Deutscher Apotheker Verband. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V. 2013 20.06.2013.
32. KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand 3.Quartal 2019 2019 11.10.2019. Available from: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_\\_\\_Stand\\_3.\\_Quartal\\_2019.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_3._Quartal_2019.pdf).

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben sich anhand der Fach- und Gebrauchsinformation keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik. (<sup>1</sup>EMA, 2019)

Hinsichtlich der Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen, desweiteren medizinischen Personals sowie der Infrastruktur sind in der Fachinformation folgende Hinweise in **Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung** zu beachten:

*„Die Behandlung mit Benlysta soll von einem entsprechend qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung des SLE eingeleitet und überwacht werden. Die Benlysta-Infusionen müssen von qualifiziertem medizinischen Fachpersonal verabreicht werden, das speziell in der Verabreichung von Infusionstherapien geschult ist. Bei der Verabreichung von Benlysta kann es zu schweren oder lebensbedrohlichen Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen kommen. Es wurde von Patienten berichtet, die einige Stunden nach der Infusion Symptome von akuter Überempfindlichkeit entwickelten. Auch das Wiederauftreten von klinisch signifikanten Reaktionen nach initialer angemessener symptomatischer Behandlung ist beobachtet worden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Daher muss Benlysta in einer Einrichtung verabreicht werden, in der die notwendigen Voraussetzungen für die sofortige Behandlung derartiger Reaktionen gegeben sind. Patienten sollen zumindest nach den ersten beiden Infusionen für einen längeren Zeitraum (für einige Stunden) unter klinischer Aufsicht bleiben, da die Möglichkeit einer spät einsetzenden Reaktion zu berücksichtigen ist.“* (<sup>1</sup>EMA, 2019)

Der folgende zusätzliche Hinweis zur Infrastruktur ist in **Abschnitt 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung** der Fachinformation enthalten:

*„Rekonstitution und Verdünnung müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen.“* (<sup>1</sup>EMA, 2019)

Zur Behandlungsdauer und zu notwendigen kurz- oder langfristigen Überwachungsmaßnahmen werden in **Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung** sowie **Abschnitt 4.9 Überdosierung** der Fachinformation die folgenden Hinweise gegeben:

„Die empfohlene Dosierung beträgt 10 mg/kg Benlysta an den Tagen 0, 14 und 28 sowie anschließend alle 4 Wochen. Der Zustand des Patienten sollte kontinuierlich überwacht werden. Wenn nach 6-monatiger Behandlung keine Verbesserung der Krankheitsaktivität erreicht werden kann, sollte ein Abbruch der Behandlung mit Benlysta in Erwägung gezogen werden.“ (siehe Abschnitt 4.2, <sup>1</sup>EMA, 2019)

„Das empfohlene Dosierungsschema für Kinder ab 5 Jahren lautet 10 mg/kg Benlysta an den Tagen 0, 14 und 28 sowie anschließend alle 4 Wochen.“ (siehe Abschnitt 4.2, <sup>1</sup>EMA, 2019)

„Bei versehentlicher Überdosierung muss der Patient sorgfältig überwacht und eine geeignete supportive Behandlung verabreicht werden.“ (siehe Abschnitt 4.9, <sup>1</sup>EMA, 2019)

In Bezug auf mögliche Interaktionen ist in **Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen** der Fachinformation folgende Angabe zu beachten:

„Es wurden keine in vivo Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Bei chronischer Entzündung ist die Bildung einiger CYP450-Enzyme durch die Erhöhung bestimmter Zytokin-Spiegel unterdrückt. Es ist nicht bekannt, ob Belimumab ein indirekter Modulator solcher Zytokine sein könnte. Das Risiko einer indirekten Abnahme der CYP-Aktivität durch Belimumab kann nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten unter CYP-Substraten mit enger therapeutischer Breite und individuell angepasster Dosis (z. B. Warfarin), sollte bei Initiierung oder Absetzen von Belimumab eine Überwachung der Therapie erwogen werden.“ (<sup>1</sup>EMA, 2019)

Weiterhin werden im **Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung** der Fachinformation folgende Hinweise zur gleichzeitigen Anwendung mit einer auf B-Zellen gerichteten Therapie, mit Cyclophosphamid oder mit Lebendimpfstoffen gegeben:

„Benlysta wurde nicht in Kombination mit anderen B-Zell-gerichteten Therapien oder mit intravenösem Cyclophosphamid untersucht. Bei gemeinsamer Verabreichung von Benlysta mit anderen auf die B-Zellen abzielenden Therapien oder mit Cyclophosphamid ist Vorsicht geboten.“ (<sup>1</sup>EMA, 2019)

„In den letzten 30 Tagen vor sowie während der Anwendung von Benlysta sollten keine Lebendimpfstoffe verabreicht werden, da die klinische Sicherheit nicht belegt ist. Es liegen keine Daten zur Möglichkeit einer sekundären Übertragung von Infektionen von mit Lebendimpfstoff geimpften Personen auf mit Benlysta behandelte Patienten vor. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Belimumab die Immunantwort auf Impfungen beeinträchtigen. Allerdings war in einer kleinen Studie, die die Immunantwort auf einen 23-valenten Pneumokokken-Impfstoff untersuchte, die allgemeine Immunantwort auf die unterschiedlichen Serotypen bei SLE-Patienten, die Benlysta erhielten, ähnlich der von Patienten, die zur Zeit der Impfung eine immunsuppressive Standardtherapie erhielten. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um Rückschlüsse in Bezug auf die Immunantwort auf andere Impfstoffe zu ziehen.“

*Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass Benlysta den Impfschutz von Impfungen, die vor Verabreichung von Benlysta durchgeführt wurden, nicht signifikant beeinflusst. In einer Substudie bei einer kleinen Gruppe von Patienten, die zuvor eine Tetanus-, Pneumokokken- oder Influenza-Impfung erhalten hatten, blieben nach der Behandlung mit Benlysta protektive Impftiter bestehen.“ (EMA, 2019)*

**Im Abschnitt 2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Benlysta beachten?** der Gebrauchsinformation sind diese Hinweise, wie folgt, aufgeführt:

*„Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen*

*Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Benlysta bei Ihnen angewendet wird,*

- *wenn Sie eine Impfung planen oder in den letzten 30 Tagen eine Impfung hatten. Einige Impfstoffe sollten kurz vor oder während der Behandlung mit Benlysta nicht gegeben werden.*

*(...)*

*Achten Sie auf wichtige Symptome*

*Personen, die Arzneimittel nehmen, die ihr Immunsystem beeinflussen, können ein höheres Infektionsrisiko haben, einschließlich einer seltenen, aber schwerwiegenden Hirninfektion, der so genannten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML).*

**➔** *Lesen Sie die Information „Erhöhtes Risiko einer Hirninfektion“ in Abschnitt 4. dieser Packungsbeilage.*

*(...)*

*Anwendung von Benlysta zusammen mit anderen Arzneimitteln*

*Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden.*

*Insbesondere informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie mit Arzneimitteln behandelt werden, die Ihr Immunsystem beeinflussen:*

- *Cyclophosphamid (ein Arzneimittel, um einige Krebsarten und Autoimmunerkrankungen zu behandeln)*
- *jedes Arzneimittel, das Ihre B-Zellen beeinflusst (um Krebs oder entzündliche Erkrankungen zu behandeln).*

**➔** *Informieren Sie Ihren Arzt. Die Anwendung solcher Arzneimittel in Kombination mit Benlysta kann dazu beitragen, dass Ihr Immunsystem geschwächt wird. Dies kann das Risiko für eine schwere Infektion erhöhen.“ (EMA, 2019)*

Angaben zu möglichen Interaktionen mit Lebensmitteln werden in der Fach- und Gebrauchsinformation nicht angeführt. (<sup>1</sup>EMA, 2019)

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Im Anhang II B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH des EPAR für Belimumab ist beschrieben, dass Belimumab der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (<sup>1</sup>EMA, 2019).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen, . Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für Belimumab existiert kein Anhang IV des EPAR.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*



Nicht zutreffend.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (Version 35) vorgeschlagenen Routinemaßnahmen zur Risikominimierung (siehe Abschnitt VI.3.2 *Summary of important risks* des EU-Risk-Management-Plans) umfassen die Aufnahme von Informationen in verschiedene Abschnitte in den Produktinformationstexten, um Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten adäquat zu informieren (<sup>2</sup>EU, 2019).

Als zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung in Bezug auf psychiatrische Erkrankungen wurde im März 2019 eine *Direct Healthcare Provider Communication* (Rote-Hand-Brief) versandt (<sup>2</sup>EU, 2019).

In der folgenden Tabelle 3-24 werden die einzelnen Sicherheitsbedenken aus Abschnitt VI.3.2 *Summary of important risks* des Risk-Management-Plans aufgeführt und angegeben, wie sie in der Fachinformation (bzw. der EU SmPC) für Belimumab (Benlysta) umgesetzt sind. (<sup>1</sup>EMA, 2019;<sup>2</sup>EU, 2019)

Tabelle 3-24: Zusammenfassung – Maßnahmen zur Risikominimierung (<sup>2</sup>EU, 2019)

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Infusions- oder injektionsbezogene systemische Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen:	<i>Die Fachinformation enthält angemessene Informationen in Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung, in Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, und in Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen. Verschreibungspflichtigkeit</i>	keine
Infektionen	<i>Die Fachinformation enthält Informationen in Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen. Verschreibungspflichtigkeit</i>	keine
Psychiatrische Erkrankungen inklusive Depressionen und Suizid	<i>Die Fachinformation enthält Informationen in Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen. Verschreibungspflichtigkeit</i>	Versand einer <i>Direct Healthcare Provider Communication</i> (Rote-Hand-Brief) im März 2019
Progressive multifokale Leukenzephalopathie	<i>Die Fachinformation enthält Informationen in Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung. Verschreibungspflichtigkeit</i>	keine
Malignome	<i>Die Fachinformation enthält Informationen in Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung. Verschreibungspflichtigkeit</i>	keine
Immunogenität	<i>Die Fachinformation enthält Informationen in Abschnitt 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften. Verschreibungspflichtigkeit</i>	keine
Einfluss auf Immunisierungen, inklusive Interaktionen mit Lebendimpfstoffen	<i>Die Fachinformation enthält Informationen in Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung. Verschreibungspflichtigkeit</i>	keine
Begrenzte Daten bei schwangeren und stillenden Patienten	<i>Die Fachinformation enthält Informationen in Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und in Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit. Verschreibungspflichtigkeit</i>	keine
Begrenzte Daten bei älteren Patienten	<i>Die Fachinformation enthält angemessene Informationen in Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung und Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften. Verschreibungspflichtigkeit</i>	keine

Begrenzte Daten zur Sicherheit bei Langzeitanwendung bei pädiatrischen Patienten	<i>Die Fachinformation enthält Informationen in Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Verschreibungspflichtigkeit</i>	Keine
Fehlende Informationen zum Effekt der Langzeit-B-Zell-Reduktion auf die Sicherheit	<i>Die Fachinformation enthält Informationen in Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung. Verschreibungspflichtigkeit</i>	keine
Fehlen von Daten bei SLE-Patienten mit schwerer Lupus Nephritis oder schwerem aktivem ZNS-Lupus	<i>Die Fachinformation enthält Informationen in Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung. Verschreibungspflichtigkeit</i>	keine
Fehlen von Daten zum Effekt von Unterbrechungen der Behandlung (Behandlungsurlaub) und zum Risiko für Rebound-Phänomene	<i>Verschreibungspflichtigkeit</i>	keine

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gegenwärtig sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation von Belimumab benannten hinausgehen, bekannt.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Es wurden die Fach- und Gebrauchsinformation von Benlysta 120 mg/400 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrat für die Informationsbeschaffung herangezogen (<sup>1</sup>EMA, 2019). Darüber hinaus wurden der finale EU-Risk-Management-Plan (Version 35) sowie der Annex des EPARs zur Informationsbeschaffung verwendet (<sup>1</sup>EMA, 2019;<sup>2</sup>EU, 2019).

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. EMA, European Medicines Agency. Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR). 2019 23.09.2019.
2. EU, European Union. Module 1.8.2 European Union Risk Management Plan (EU-RMP) for Benlysta (Belimumab) (RMP). 2019 16.09.2019.

### **3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V**

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
<b>Ambulante Betreuung und Nachsorge</b>			
1.	Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V, in ermächtigten Einrichtungen oder durch einen ermächtigten Arzt gemäß §§ 31, 31a Ärzte-ZV unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern <i>Fakultativer Leistungsinhalt</i> - Infusion(en)	Bei der Verabreichung von Benlysta kann es zu schweren oder lebensbedrohlichen Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen kommen. (...) Daher muss Benlysta in einer Einrichtung verabreicht werden, in der die notwendigen Voraussetzungen für die sofortige Behandlung derartiger Reaktionen gegeben sind. Patienten sollen zumindest nach den ersten beiden Infusionen für einen längeren Zeitraum (für einige Stunden) unter klinischer Aufsicht bleiben, da die Möglichkeit einer spät einsetzenden Reaktion zu berücksichtigen ist. (Seite 1, Abschnitt 4.2) ( <sup>1</sup> GSK, 2019)	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Oktober 2019 (<sup>1</sup>GSK, 2019).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-25 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen werden vollständig in der verwendeten EBM-Version abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 3. Quartal 2019 (<sup>2</sup>KBV, 2019)

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

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. KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand 3.Quartal 2019 2019 11.10.2019. Available from: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_\\_\\_Stand\\_3.\\_Quartal\\_2019.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_3._Quartal_2019.pdf).