

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Belimumab (Benlysta[®])

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK)

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: <<27.01.2012>>

Inhaltsverzeichnis

	Seite
UTabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	15
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-8: Zusammenfassende numerische Ergebnisse für den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (gepoolte Studienergebnisse).....	16
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-Drug-Antikörper
Anti-dsDNA	Antikörper gegen doppelsträngige DNA
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BAFF	B-Zellen-aktivierender Faktor, der zur Familie der Tumornekrosefaktoren (TNF) zählt
Bel.	Belimumab
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics
BLyS	B-Lymphozyten-Stimulator-Protein
C3	Komplementfaktor C3
C4	Komplementfaktor C4
EQ-5D	5 Dimensionen umfassender Fragebogen zur Lebensqualität (Euroquol)
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
HR	Hazard ratio
IgG1 λ	Immunglobulin G1 λ
LS Mean	Least Squares Mean (Mittelwert-Berechnung nach der Methode der kleinsten Quadrate)
mg	Milligramm
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OR	Odds ratio
PGA	Physician's Global Assessment (Gesamtbeurteilung des Arztes)
PZN	Pharmazentralnummer
SELENA	Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment (Studie)
SF-36	Short Form-36
SFI	SLE Flare Index
SLE	Systemischer Lupus erythematoses

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SLEDAI	The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SoC	Standard of care, Standardtherapie
SRI	SLE Responder Index
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UE	Unerwünschte Ereignisse
TNFSF13B	Tumornekrosefaktor-Superfamilie (Ligand) 13B (B-Zellen-aktivierendes Protein, das zur Familie der Tumornekrosefaktoren zählt)

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Anschrift:	Theresienhöhe 11 80339 München

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens


Name:	Dr. Thomas Hammerschmidt
Position:	Manager Erstattung (Pricing & Reimbursement)
Adresse:	Theresienhöhe 11 80339 München
Telefon:	089/36044-8305
Fax:	089/36044-98305
E-Mail:	thomas.t.hammerschmidt@gsk.com
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK)
Anschrift:	Theresienhöhe 11 80339 München

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Belimumab
Markenname:	Benlysta®
ATC-Code:	L04AA26

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

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

Belimumab (Benlysta®) ist ein humaner monoklonaler IgG1λ-Antikörper mit Spezifität für das lösliche humane B-Lymphozyten-Stimulator-Protein (BLYS). Benlysta® blockiert die Bindung von löslichem BLYS, einem B-Zell-Überlebensfaktor, an seinen Rezeptor auf den B-Zellen. Benlysta® bindet nicht direkt an B-Zellen, sondern hemmt durch Bindung an BLYS das Überleben dieser Zellen, einschließlich der autoreaktiven B-Zellen, und reduziert die Ausdifferenzierung von B-Zellen zu Immunglobulin-bildenden Plasmazellen.

Der humane monoklonale Antikörper Belimumab ist der erste zugelassene Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der BLYS-spezifischen Inhibitoren. Durch den beschriebenen neuen Wirkmechanismus, eines gezielten Eingreifen in spezifische immunologische Mechanismen des SLE, unterscheidet sich Benlysta® von allen bisher in Deutschland für die Behandlung des SLE zugelassenen Arzneimitteln. Damit leitet das Biopharmazeutikum Belimumab einen Paradigmenwechsel in der Therapie des systemischen Lupus erythematodes (SLE) ein. Benlysta® ist bisher nur für ein Indikationsgebiet zugelassen: Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen.

Bei den bisher in Deutschland für die Behandlung des SLE eingesetzten Therapieoptionen handelt es sich (mit Ausnahme von Rituximab) um Präparate, die wenig selektiv wirken,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sondern vergleichsweise breit und ungezielt in zelluläre Prozesse eingreifen. Diese Medikamente werden bei sehr unterschiedlichen Krankheitsbildern eingesetzt, bei denen ein systemischer antientzündlicher und/oder immunsuppressiver Effekt gewünscht wird. Durch die geringe Selektivität dieser Präparate werden nicht nur die Zielgewebe bzw. -zellen getroffen, sodass bei der Behandlung oft erhebliche Nebenwirkungen durch Begleit-Effekte in Kauf zu nehmen sind. Die kurz- oder langfristige Verträglichkeit ist zumeist kritisch und nicht selten Therapie-limitierend.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Benlysta ist indiziert als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1*).	13.07.2011	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

* Auszug aus der Fachinformation zu Benlysta[®]

„5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA26

Wirkmechanismus

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien wurden Veränderungen bei Biomarkern beobachtet. Bei Patienten mit Hypergammaglobulinämie wurde bei 49 % der mit Benlysta und bei 20 % der mit Placebo behandelten Patienten in Woche 52 eine Normalisierung der IgG-Spiegel beobachtet.

Unter den Patienten mit Anti-dsDNA-Antikörpern waren in Woche 52 bei 16 % der mit Benlysta und 7 % der mit Placebo behandelten Patienten keine Anti-dsDNA-Antikörper mehr nachweisbar. Bei Patienten mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

niedrigen Komplement-Konzentrationen wurde eine Normalisierung der Werte für C3 und C4 in Woche 52 bei 38 % bzw. 44 % der mit Benlysta und bei 17 % bzw. 19 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.

Von den Anti-Phospholipid-Antikörpern wurde nur der Anti-Cardiolipin-Antikörper gemessen. Für den Anti-Cardiolipin-IgA-Antikörper wurde eine 37 %ige Reduktion in Woche 52 ($p=0,0003$) beobachtet, für Anti-Cardiolipin-IgG-Antikörper eine 26 %ige Reduktion in Woche 52 ($p=0,0324$) und für Anti-Cardiolipin-IgM-Antikörper eine 25 %ige Reduktion ($p=NS, 0,46$).

In Woche 52 wurde eine signifikante Reduktion der zirkulierenden B-Zellen registriert, einschließlich naiver, aktivierter Plasmazellen und der SLE-B-Zell-Subgruppe.

Immunogenität

Die Sensitivität von Untersuchungsverfahren auf neutralisierende Antikörper und unspezifische Anti-Drug-Antikörper (ADA) wird durch die Gegenwart des Wirkstoffs in den gewonnenen Proben eingeschränkt. Daher ist die tatsächliche Häufigkeit neutralisierender Antikörper und unspezifischer Anti-Drug-Antikörper in der Studienpopulation nicht bekannt.

In den beiden Phase-III-Studien fielen die Tests auf persistierende Anti-Belimumab-Antikörper bei 4 von 563 Patienten (0,7 %) in der Gruppe mit 10 mg/kg und bei 27 der 559 Patienten (4,8 %) in der Gruppe mit 1 mg/kg positiv aus.

Von den Patienten der Phase-III-Studien mit positivem Ergebnis für persistierende Antikörper erlitten 1/10 (10 %), 2/27 (7 %) und 1/4 (25 %) in den Gruppen unter Placebo bzw. 1 mg/kg und 10 mg/kg Benlysta an einem Verabreichungstag Infusionsreaktionen. Keine dieser Reaktionen war schwerwiegender Natur und ihr Schweregrad war in allen Fällen leicht bis mittelschwer. Nur wenige Patienten mit ADA berichteten über schwerwiegende/schwere unerwünschte Ereignisse. Die Häufigkeit von Infusionsreaktionen war bei Patienten mit positivem Ergebnis für persistierende Antikörper mit den entsprechenden Werten bei ADA-negativen Patienten vergleichbar [75/552 (14 %), 78/523 (15 %) und 83/559 (15 %) unter Placebo bzw. 1 mg/kg und 10 mg/kg Benlysta].

Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

Die Wirksamkeit von Benlysta wurde in 2 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei 1.684 Patienten mit der klinischen Diagnose SLE gemäß der Kriterien des „American College of Rheumatology“ untersucht. Die Patienten litten an aktivem SLE, definiert durch einen SELENA-SLEDAI-Score (SELENA=Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment; SLEDAI=Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) von ≥ 6 und positive Testergebnisse auf anti-nukleäre Antikörper (ANA, Titer $\geq 1:80$ und/oder positives Ergebnis auf Anti-dsDNA-Antikörper [≥ 30 Einheiten/ml]) beim Screening. Die Patienten erhielten eine stabile SLE-Behandlung, bestehend aus (allein oder in Kombination) Kortikosteroiden, Antimalariamitteln, NSARs oder anderen Immunsuppressiva. Die beiden Studien hatten ein vergleichbares Studiendesign, nur dass BLISS-76 über 76 Wochen und BLISS-52 über 52 Wochen lief. In beiden Studien wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt nach 52 Wochen beurteilt.

Patienten mit schwerer aktiver Lupusnephritis und Patienten mit schwerem aktiven Lupus des Zentralnervensystems (ZNS) waren von den Studien ausgeschlossen.

Die Studie BLISS-76 wurde vorwiegend in Nordamerika und Westeuropa durchgeführt. Hintergrundtherapien umfassten Kortikosteroide (76 %; $>7,5$ mg/Tag 46 %), Immunsuppressiva (56 %) und Antimalariamittel (63 %).

Die Studie BLISS-52 wurde in Südamerika, Osteuropa, Asien und Australien durchgeführt. Hintergrundtherapien umfassten Kortikosteroide (96 %; $>7,5$ mg/Tag 69 %), Immunsuppressiva (42 %) und Antimalariamittel (67 %).

Bei Studienbeginn zeigten 52 % der Patienten eine hohe Krankheitsaktivität (SELENA-SLEDAI-Score ≥ 10), 59 % der Patienten wiesen eine mukokutane, 60 % eine muskuloskelettale, 16 % eine hämatologische, 11 % eine renale und 9 % eine vaskuläre Organbeteiligung auf (BILAG A oder B bei Studienbeginn).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war ein zusammengesetzter Endpunkt (SLE-Responder-Index, SRI), bei dem diejenigen Patienten als Responder definiert waren, die in Woche 52 gegenüber dem Studienbeginn alle der folgenden Kriterien erfüllten:

- Reduktion des SELENA-SLEDAI-Score um ≥ 4 Punkte und
- keine neuen BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) A-Organsystembeteiligungen oder keine 2 neuen BILAG B-Organsystembeteiligungen sowie
- keine Verschlechterung (Anstieg um $>0,30$ Punkte) des PGA-Score (Physician Global Assessment)

Mithilfe des SLE-Responder-Index wird die Verbesserung der SLE-Krankheitsaktivität ohne Verschlechterung eines Organsystems oder des Allgemeinbefindens des Patienten beurteilt.

Tabelle 1: Ansprechrate in Woche 52

Ansprechen	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-76 und BLISS-52 gepoolt	
	Placebo* (n=275)	Benlysta 10 mg/kg* (n=273)	Placebo* (n=287)	Benlysta 10 mg/kg* (n=290)	Placebo* (n=562)	Benlysta 10 mg/kg* (n=563)
SLE-Responder-Index	33,8 %	43,2 % (p=0,021)	43,6 %	57,6 % (p=0,0006)	38,8 %	50,6 % (p<0,0001)
Beobachteter Unterschied zu Placebo		9,4 %		14,0 %		11,8 %
Odds-Ratio (95%-KI) vs. Placebo		1,52 (1,07; 2,15)		1,83 (1,30; 2,59)		1,68 (1,32; 2,15)
Einzelkomponenten des SLE-Responder-Index						
Prozentsatz der Patienten mit Reduktion des SELENA-SLEDAI-Score um ≥ 4 Punkte	35,6%	46,9 % (p=0,006)	46,0 %	58,3 % (p= 0,0024)	40,9 %	52,8 % (p<0,0001)
Prozentsatz der Patienten ohne Verschlechterung im BILAG-Index	65,1%	69,2 % (p=0,32)	73,2 %	81,4 % (p=0,018)	69,2 %	75,5 % (p=0,019)
Prozentsatz der Patienten ohne Verschlechterung im PGA-Score	62,9%	69,2 % (p=0,13)	69,3 %	79,7 % (p=0,0048)	66,2 %	74,6 % (p=0,0017)

* plus Standardtherapie/“Standard of Care“

In einer gepoolten Auswertung der beiden Studien betrug der prozentuale Anteil der Patienten, die bei Studienbeginn $>7,5$ mg/Tag Prednison (oder ein Äquivalent) erhalten hatten und deren durchschnittliche Kortikosteroid-Dosis in den Wochen 40 bis 52 um mindestens 25 % auf ein Dosisäquivalent von $<7,5$ mg Prednison/Tag verringert wurde, unter Benlysta 17,9 % und unter Placebo 12,3 % (p=0,0451).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SLE-Schübe wurden anhand des modifizierten SELENA-SLEDAI-SLE-Flare-Index erfasst. Die mediane Zeit bis zum ersten Schub war in der gepoolten Gruppe der mit Belimumab behandelten Patienten länger als in der Placebogruppe (110 vs. 84 Tage unter Belimumab, Hazard-Ratio=0,84; p=0,012). Schwere Schübe wurden über den Beobachtungszeitraum von 52 Wochen in der Benlysta-Gruppe bei 15,6 % beobachtet gegenüber 23,7 % in der Placebogruppe (beobachteter Behandlungsunterschied = -8,1 %; Hazard-Ratio=0,64; p=0,0011).

In der gepoolten Auswertung wurde für Benlysta gegenüber Placebo anhand der FACIT-Fatigue-Skala eine Besserung der Müdigkeit nachgewiesen. Die mittlere Änderung des Scores zwischen Studienbeginn und Woche 52 fiel unter Benlysta signifikant höher aus als unter Placebo (4,70 vs. 2,46; p=0,0006).

Die univariate und multivariate Analyse des primären Endpunkts in präspezifizierten Untergruppen zeigte, dass der größte Nutzen bei Patienten mit höherer Krankheitsaktivität erzielt wurde, z. B. bei Patienten mit einem SELENA-SLEDAI-Score von ≥ 10 , Patienten, die zur Kontrolle ihrer Erkrankung Steroide benötigten sowie bei Patienten mit niedrigen Komplement-Konzentrationen.

In der Post-hoc-Analyse wurden Untergruppen mit besonders gutem Ansprechen identifiziert, darunter Patienten mit niedrigen Komplement-Konzentrationen und positivem Anti-dsDNA-Test bei Studienbeginn, siehe Tabelle 2. Von diesen Patienten hatten 64,5 % bei Studienbeginn einen SELENA-SLEDAI-Score von ≥ 10 .

Tabelle 2: Patienten mit niedrigem Komplement und positivem Anti-dsDNA-Test bei Studienbeginn

Untergruppe	Anti-dsDNA UND niedriges Komplement	
	Placebo (n=287)	Benlysta 10 mg/kg (n=305)
Ansprechrate im SRI in Woche 52 (%)	31,7	51,5 (p<0,0001)
Beobachteter Behandlungsunterschied zu Placebo (%)		19,8
Ansprechrate im SRI (unter Ausschluss von Veränderungen bei Komplement und Anti-dsDNA-Test) in Woche 52 (%)	28,9	46,2 (p<0,0001)
Beobachteter Behandlungsunterschied zu Placebo (%)		17,3
Schwere Schübe im Verlauf von 52 Wochen		
Patienten mit schwerem Schub (%)	29,6	19,0
Beobachteter Behandlungsunterschied zu Placebo (%)		10,6
Zeit bis zu einem schweren Schub [Hazard-Ratio (95%-KI)]		0,61 (0,44; 0,85) (p=0,0038)
Prednison-Reduktion um ≥ 25 % gegenüber dem Studienbeginn auf $\leq 7,5$ mg/Tag in den Wochen 40 bis 52* (%)	(n=173) 12,1	(n=195) 18,5 (p=0,0964)
Beobachteter Behandlungsunterschied zu Placebo (%)		6,3
Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores zwischen Studienbeginn und Woche 52 (Mittelwert)	1,99	4,21 (p=0,0048)
Beobachteter Behandlungsunterschied zu Placebo (%)		2,21

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nur Studie BLISS-76	Placebo (n=131)	Benlysta 10 mg/kg (n=134)
Ansprechrate laut SRI in Woche 76 (%)	27,5	39,6 (p=0,0160)
Beobachteter Behandlungsunterschied zu Placebo (%)		12,1

- * Bei Patienten mit einer Prednison-Dosis von >7,5 mg/Tag bei Studienbeginn

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Benlysta von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Gruppierungen beim SLE zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Alter und ethnische Zugehörigkeit

An den kontrollierten klinischen Studien nahmen zu wenige Patienten über 65 Jahre und zu wenige schwarze/afroamerikanische Patienten teil, um aussagekräftige Schlussfolgerungen bezüglich der Auswirkungen der Faktoren Lebensalter und ethnische Zugehörigkeit auf den klinischen Behandlungserfolg zu ziehen.“

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Aktiver SLE	Optimierte Standardtherapie

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Der G-BA legte als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie fest, basierend auf den in Deutschland zur Behandlung des SLE zugelassenen Präparaten, Dosierungen und Applikationsformen.

Die „Standardtherapie“ des SLE erfolgt hochindividualisiert. In Leitlinien und der Versorgungsrealität sind die Grundbausteine Kortikosteroide, Antimalaria-Mittel, NSAR und bedarfsgesteuerte Immunsuppressiva, letztere auch außerhalb ihrer Zulassungen. Studien zum Nutznachweis der „(optimierten) Standardtherapie“ selbst oder einer zugelassenen Zusatztherapie in einem für Belimumab vergleichbaren Patientenkollektiv existieren nicht.

Die Patienten in den beiden Phase III-Zulassungsstudien mit Belimumab erhielten bereits zu Studienbeginn eine intensivierete Medikation, da es sich um ein selektiertes Kollektiv mit trotz Standardmedikation persistierender Krankheitsaktivität handelte. Gemäß klinischer Erfordernisse war eine weitere Optimierung der Therapie in definierten Grenzen im Verlauf erlaubt. Dies zeigte sich auch an hohen Ansprechraten in den Placebo-Armen. Gemessen an gültigen Empfehlungen und dem Versorgungsalltag bestand in beiden Studien eine „optimierte Standardtherapie“ als Basistherapie. Der Vergleich mit der als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehenen „optimierten Standardtherapie“ erfolgt daher für dieses Dossier innerhalb der Phase III-Zulassungsstudien mit Belimumab. Der Nutzen von Belimumab in den Zulassungsstudien entspricht dem Zusatznutzen. Die Subgruppe der Patienten mit ausschließlich in Deutschland für die SLE-Therapie zugelassener Medikation zeigte konsistente Ergebnisse zur Subgruppe der Patienten entsprechend der Zulassungsindikation.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der Zusatznutzen wird anhand verschiedener patientenrelevanter Endpunkte, die das Krankheitsgeschehen und die Organbeteiligungen, die Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit umfassen, dargestellt. Die Tabelle 1-8 zeigt die Ergebnisse des medizinischen Zusatznutzens von Belimumab (Benlysta®) als Zusatztherapeutikum zur Standardtherapie des aktiven, Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematoses (SLE) bei erwachsenen Patienten, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen („aktiver SLE“), gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „optimierte Standardtherapie“. Die Ergebnisse beziehen sich zentral auf die beiden vorliegenden, hinsichtlich Design und Patientenpopulation sehr ähnlichen, multizentrischen, plazebokontrollierten, randomisierten und doppelblinden Phase III Zulassungsstudien von Belimumab. Es wurde eine Meta-Analyse der Phase III Zulassungsstudien durchgeführt. Randomisierte, kontrollierte Studien, die die Untersuchung der Wirksamkeit der optimierten Standardtherapie (als der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie) zum Gegenstand gehabt hätten, konnten nicht identifiziert werden.

Tabelle 1-8: Zusammenfassende numerische Ergebnisse für den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE) - Ergebnisse der Meta-Analysen, Angaben jeweils Belimumab versus Placebo*

ENDPUNKTE	Ergebnisse der Meta-Analysen
SRI (SLE Responder Index)	OR: 2,70 (1,89 – 3,86) p<0,0001
SRI-Einzelkomponenten	
SELENA-SLEDAI (Abnahme ≥ 4)	OR: 2,58 (1,81 – 3,69) p<0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

BILAG (keine neuen 1A/2B)	OR: 1,84 (1,27 – 2,66) p=0,0012
PGA (keine Zunahme > 0,3)	OR: 1,89 (1,33 - 2,71) p=0,0004
Schübe (SLE Flare Index, SFI)	
SFI: Zeit bis zum ersten Schub	HR: 0,74 (0,61 - 0,89) p=0,0010
SFI: Zeit bis zum ersten schweren Schub	HR: 0,62 (0,44 - 0,86) p=0,0049
SFI: Schübe pro Patientenjahr	Inzidenz Ratio 0,68 (0,59 – 0,78) p<0,0001
SFI: schwere Schübe pro Patientenjahr	Inzidenz Ratio 0,58 (0,41– 0,81) p=0,0012
Schübe (BILAG)	
BILAG: Zeit bis zum ersten Schub (1A/2B)	HR: 0,57 (0,29 - 1,13) p=0,1083
BILAG: Schübe pro Patientenjahr	Inzidenz Ratio 0,55 (0,35 – 0,86) p=0,0096
Organbeteiligung	
Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI)	Keine Meta-Analyse durchgeführt Signifikantes Ansprechen unter Belimumab: <ul style="list-style-type: none"> • Gefäßsystem • Mukokutanes System • Immunsystem • Muskuloskelettales System
PGA im Zeitverlauf (mittlere absolute Abnahme)	Meta-Analyse zur Woche 52: Hedges' g: -0,33 (-0,56 ; -0,10) p=0,0050

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Prednisolon Dosisveränderungen	
Reduktion um $\geq 25\%$ auf $\leq 7,5$mg/Tag (Wo 40-52)	OR: 1,52 (0,65 – 3,55) p=0,3326
Reduktion auf $\leq 7,5$ mg/Tag	OR: 1,68 (0,86 – 3,28) p=0,1309
Erhöhung auf $> 7,5$ mg/Tag	OR: 0,59 (0,30 – 1,15) p=0,1213
Lebensqualität	
SF-36: Körperliche Gesundheit (PCS)	Hedges' g: 0,20 (0,01 - 0,38) p=0,0373
SF-36: Psychische Gesundheit (MCS)	Hedges' g: 0,11 (-0,05 - 0,27) p=0,1867
SF-36: Körperliche Funktionsfähigkeit	Hedges' g: 0,18 (0,02 - 0,35) p=0,0262
SF-36: Körperliche Rollenfunktion	Hedges' g: 0,06 (-0,11 - 0,22) p=0,5062
SF-36: Körperliche Schmerzen	Hedges' g: 0,24 (0,08 - 0,41) p=0,0031
SF-36: Allgemeine Gesundheit	Hedges' g: 0,12 (-0,04 - 0,29) p=0,1353
SF-36: Vitalität	Hedges' g: 0,23 (0,07 - 0,39) p=0,0057
SF-36: Soziale Funktionsfähigkeit	Hedges' g: 0,16 (-0,002 - 0,32) p=0,0531
SF-36: Emotionale Rollenfunktion	Hedges' g: 0,08 (-0,09 - 0,25) p=0,3614
SF-36: Psychisches Wohlbefinden	Hedges' g: 0,09 (-0,08 - 0,25) p=0,2958

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EQ-5D: Summenscore	Hedges' g: 0,15 (-0,12 - 0,41) p=0,2713
EQ-5D: Beweglichkeit/Mobilität	OR: 1,39 (0,84 – 2,28) p=0,1981
EQ-5D: Für sich selbst sorgen	OR: 2,54 (1,27 – 5,10) p=0,0084
EQ-5D: Allgemeine Tätigkeiten	OR: 1,04 (0,46 – 2,33) p=0,9349
EQ-5D: Schmerzen/Körperliche Beschwerden	OR: 1,48 (0,96 – 2,27) p=0,0724
EQ-5D: Angst/Niedergeschlagenheit	OR: 1,49 (0,95 – 2,32) p=0,0799
EQ-5D: visuelle Analogskala	Hedges' g: 0,08 (-0,17 - 0,36) p=0,5586
Fatigue (FACT)	Hedges' g: 0,23 (0,06 - 0,39) p=0,0059
Sicherheit/Verträglichkeit	
Unerwünschte Ereignisse	OR: 1,18 (0,63 – 2,22) p=0,6043
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	OR: 1,39 (0,89 – 2,05) p=0,9349
Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Studienmedikation führten	OR: 0,79 (0,42 – 1,51) p=0,4779
Todesfälle	OR: 2,18 (0,32 – 14,97) p=0,4285
Infektionen	OR: 1,21 (0,85 – 1,71) p=0,2887

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schwerwiegende Infektionen	OR: 0,71 (0,36 – 1,39) p=0,3123
-----------------------------------	--

*: Plazebo und Belimumab. Jeweils zusätzlich zur Basistherapie

Anmerkung: in Klammern ist (sofern nicht anders angegeben) jeweils das 95% Konfidenzintervall des Effektschätzers angegeben. Abkürzungen: OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Aktiver SLE	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die den Zusatznutzen belegenden Studien und Endpunkte sind wie folgt einzuschätzen:

Studienqualität:

Die vorliegenden Studien sind randomisierte doppelblinde Studien von hoher Qualität. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist jeweils gering.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle herangezogenen Endpunkte in den gewählten Operationalisierungen weisen jeweils nur geringes Verzerrungspotenzial auf und sind unmittelbar patientenrelevant. Der primäre Endpunkt (SRI) wurde prospektiv mit den Zulassungsbehörden FDA und EMA entwickelt (basierend auf den Ergebnissen der Phase II Interventionsstudie mit Belimumab LBSL02) und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

abgestimmt. Er setzt sich aus drei Einzelkomponenten zusammen, die ihrerseits jeweils validiert sind und klinisch relevante Änderungen umfassen müssen, um zu einem positiven SRI zu führen.

Alle weiteren zur Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte sind ebenfalls patientenrelevant und validiert.

Evidenzstufe:

Alle Nachweise von Nutzen und Zusatznutzen beruhen auf Studien des höchsten Evidenzgrades (randomisierte kontrollierte doppelblinde Studien). Der Nachweis erfolgte auf der Basis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (s. Abschnitt 3.1).

Da in beiden Phase III Zulassungsstudien mit Belimumab eine - gemessen an gültigen Empfehlungen und am Versorgungsalltag - „optimierte Standardtherapie“ verabreicht wurde, ist der in den Studien belegte „Nutzen“ von Belimumab versus Plazebo als Zusatztherapie zu dieser „optimierten Standardtherapie“ gleich dem Zusatznutzen gegenüber dieser optimierten Standardtherapie alleine.

Daher erfolgt der Vergleich mit der seitens des G-BA als „zweckmäßige Vergleichstherapie“ zu Belimumab angesehenen „optimierten Standardtherapie“ für dieses Dossier in der „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ und zwar mittels Meta-Analysen der beiden Einzelstudien. Folglich ist der Nutzen dem Zusatznutzen gleichzusetzen.

Die „Population mit Zusatznutzen: aktiver SLE“ der Phase III-Zulassungsstudien haben für Belimumab (10mg/kg), zusätzlich zur optimierten Standardtherapie verabreicht, eine konsistente und signifikante Reduktion der **Krankheitsaktivität** nachgewiesen. Dieser Nachweis erfolgte anhand unmittelbar patientenrelevanter Endpunkte (s. Abschnitt 4.3.1.3.4):

- SLE Responder Index (SRI) einschließlich seiner Einzelkomponenten:
 - Krankheitsaktivität gemessen mittels SELENA-SLEDAI Score
 - Krankheitsaktivität gemessen mittels BILAG Score
 - Krankheitsaktivität gemessen mittels PGA
- SLE-Schübe nach SFI (Zeit bis zum Auftreten und Anzahl)
- BILAG-Schübe (Anzahl)
- Organbeteiligung (SELENA-SLEDAI): Gefäßsystem, mukokutanes System, Immunsystem, muskuloskelettales System)

Zudem liegen Hinweise auf einen positiven Effekt auf die allgemeine gesundheitsbezogene **Lebensqualität** (SF-36, EQ-5D, FACIT) vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das beobachtete **Nebenwirkungs- und Verträglichkeitsprofil** gab keine Hinweise auf ein Schadenspotenzial (im Vergleich zu Plazebo zusätzlich zur optimierten Standardtherapie).

Die diesem postulierten Zusatznutzen zugrundeliegende Evidenz ist belastbar, da sie auf patientenrelevanten Endpunkten aus Studien des höchsten Evidenzgrades und mit niedrigem Verzerrungspotenzial beruht.

Der Zusatznutzen besteht damit in einer relevanten deutlichen Reduktion der Krankheitsaktivität und einer Verbesserung der Lebensqualität, ohne die Nebenwirkungslast gegenüber der Standardtherapie zu erhöhen.

Diese nachgewiesene, bisher nicht erreichte klinisch relevante Verbesserung rechtfertigt die Kategorisierung des Zusatznutzens als **erheblich**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Unter der aktuellen „Standardtherapie“ des SLE besteht weiterhin ein medizinischer Bedarf für neue Therapieoptionen bei Patienten mit

- a) weiterhin bestehenden Zeichen der Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschüben,
- b) Verträglichkeitsproblemen, die ein „Ausreizen“ der SLE-Therapie zur Kontrolle der Krankheitsaktivität begrenzen oder
- c) einem inakzeptabel hohen Steroid-Bedarf.

Folge dieser drei Situationen ist eine progrediente Organschädigung und/oder eine erhöhte Morbidität durch die Erkrankung selbst und/oder die Therapie.

Zielpopulation für die Therapie mit Belimumab ist die Population, für die die europäische Zulassung explizit erteilt wurde:

„Benlysta ist indiziert als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen.“

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

Die im Indikationstext beschriebene Population mit persistierend hoher Krankheitsaktivität schließt neben der exemplarisch genannten Subpopulation 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 ≥ 10 oder einem hohen Steroid-Bedarf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Aktuelle Therapieoptionen werden oft als inadäquat angesehen, weil sie mit gravierenden Nebenwirkungen assoziiert sind, toxische Effekte haben, zu Langzeitschäden an Organsystemen führen und dabei trotzdem nicht immer eine ausreichende Kontrolle der Krankheitsaktivität bewirken. Hohe Steroiddosierungen sind mit Komorbiditäten des SLE assoziiert, die ihrerseits häufige Todesursachen darstellen. Aus Patientensicht ist der SLE trotz „Standardtherapie“ mit physisch und psychisch beeinträchtigenden Symptomen behaftet, sowie der immerwährenden Angst vor einer Verschlechterung bzw. einem Krankheitsschub mit der Gefahr weiterer Einschränkungen bis zum Verlust von Organfunktionen.

Beim SLE besteht ein hoher medizinischer Bedarf für neue Therapieoptionen, die zielgerichtet in die Pathomechanismen der Erkrankung eingreifen, anhaltend die Krankheitsaktivität kontrollieren, Schübe reduzieren, Organschädigungen aufhalten und gleichzeitig gut verträglich sind. Ärzte und Patienten wünschen sich Medikamente, die:

- den Krankheitsprozess aufhalten
- Schübe und Langzeitschäden der Organe verhindern
- nicht das gesamte Immunsystem angreifen
- zuverlässig wirken, besonders bei den schwer zu behandelnden Patienten
- die Erkrankung und die damit assoziierten Symptome besser kontrollieren
- Steroide einsparen
- ein verbessertes Verträglichkeits- und Interaktionsprofil haben.

Die klinischen Zulassungsstudien mit Belimumab haben gezeigt, dass die zusätzliche Gabe von Belimumab bei allgemein guter Verträglichkeit besonders bei Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität trotz individuell optimierter Standardtherapie das Therapieansprechen erhöht, die Krankheitsaktivität senkt und Schübe reduziert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Aktiver SLE	7.044

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 0])

Ein Zusatznutzen von Belimumab besteht in der gesamten zugelassenen Indikation, d.h. für alle erwachsenen 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.

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Aktiver SLE	Erwachsene 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	erheblich	7.044

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro*
Kodierung ^a	Kurz- bezeichnung		
A	Aktiver SLE	Abgabe als Fertigarzneimittel Jahresarzneimittelkosten : <u>Jahr 1 (14 Gaben):</u> 21.738,36€ <u>Ab Jahr 2 (13 Gaben):</u> 20.185,62€ Kosten für die SLE- Basistherapie: 300,04 Euro Weitere GKV-Leistungen: 0 €	Abgabe als Fertigarzneimittel <u>Jahr 1 (14 Gaben):</u> 155.238.489,60€ <u>Ab Jahr 2 (13 Gaben):</u> 144.300.989,04€
		Abgabe als Zubereitung: (Zubereitungspauschale von 67€plus MwSt. nur einmal pro Zubereitung abrechenbar; folglich nur einmal pro Gabe kalkuliert) Jahresarzneimittelkosten : <u>Jahr 1 (14 Gaben):</u> 21.515,62€ <u>Ab Jahr 2 (13 Gaben):</u> 19.978,79€ Kosten für die SLE- Basistherapie: 300,04 Euro Weitere GKV-Leistungen: 0 €	Abgabe als Zubereitung: <u>Jahr 1 (14 Gaben):</u> 153.669.509,04€ <u>Ab Jahr 2 (13 Gaben):</u> 142.844.078,52€

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*: Bei dieser Angabe handelt es sich um die theoretisch denkbaren Jahrestherapiekosten, wenn alle Patienten in der Zielpopulation mit Belimumab behandelt würden. Da dies unrealistisch ist, werden für die Tabelle 1-14 realitätsnahe mögliche Szenarien an die Entwicklung der Zahl der Patienten dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
(theoretisch denkbare Jahrestherapiekosten für das 1. Jahr):*
Abgabe als Fertigarzneimittel: 155.238.489,60€
Abgabe als Zubereitung: 153.669.509,04€

*: Bei dieser Angabe handelt es sich um die theoretisch denkbaren Jahrestherapiekosten, wenn alle Patienten in der Zielpopulation mit Belimumab behandelt würden. Da dies unrealistisch ist, werden für die Tabelle 1-14 realitätsnahe mögliche Szenarien an die Entwicklung der Zahl der Patienten dargestellt.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Aktiver SLE	Erwachsene Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischen Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen	Abgabe als Fertigarzneimittel**: 21.738,36€ - 300,04€= 22.038,40€	Abgabe als Fertigarzneimittel: alle Patienten: 155.238.489,60€ 2% Versorgungsanteil* nach 1 Jahr: 3.104.769,79€ 5% Versorgungsanteil nach 3 Jahren: 7.761.924,48€ 10% Versorgungsanteil nach 5 Jahren: 15.523.848,96€
		Erwachsene Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischen Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen	Abgabe als Zubereitung**: 21.515,62€ - 300,04€= 21.815,66€	Abgabe als Zubereitung: alle Patienten: 153.669.509,04€ 2% Versorgungsanteil nach 1 Jahr: 3.073.390,18€ 5% Versorgungsanteil nach 3 Jahren: 7.683.475,45€ 10% Versorgungsanteil nach 5 Jahren: 15.366.950,90€
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

*: Zu den Annahmen, die der Versorgungsanteilsentwicklung zu Grunde liegen, siehe Abschnitt 3.3.6.

** : theoretisch denkbare Jahrestherapiekosten für das 1. Jahr; d.h. 14 Gaben von Belimumab

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Abgabe als Fertigarzneimittel:**
Alle Patienten: 155.238.489,60€
2% Versorgungsanteil nach 1 Jahr: 3.104.769,79€
5% Versorgungsanteil nach 3 Jahren: 7.761.924,48€
10% Versorgungsanteil nach 5 Jahren: 15.523.848,96€
Inkrementelle Kosten der Therapie mit Belimumab (als Zusatztherapie zur optimierten Standardtherapie):
2% Versorgungsanteil nach Jahr 1: 3.062.500,16 €
5% Versorgungsanteil nach Jahr 3: 7.656.250,39 €
10% Versorgungsanteil nach Jahr 5: 15.312.500,78 €
Abgabe als Zubereitung:**
Alle Patienten: 153.669.509,04€
2% Versorgungsanteil nach 1 Jahr: 3.073.390,18€
5% Versorgungsanteil nach 3 Jahren: 7.683.475,45€
10% Versorgungsanteil nach 5 Jahren: 15.366.950,90€
Inkrementelle Kosten der Therapie mit Belimumab (als Zusatztherapie zur optimierten Standardtherapie):
2% Versorgungsanteil nach Jahr 1: 3.031.120,55€
5% Versorgungsanteil nach Jahr 3: 7.577.801,36€
10% Versorgungsanteil nach Jahr 5: 15.155.602,73€

** : theoretisch denkbare Jahrestherapiekosten für das 1. Jahr; d.h. 14 Gaben von Belimumab

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Aktiver SLE	Optimierte Standardtherapie	Erwachsene Patienten mit aktivem, Autoantikörperpositivem systemischen Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen	300,04€* bzw. 996,35€*·§	2.113.481,76€** bzw. 7.018.289,40 €*·§
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

*: Zur genauen Bestimmung wird auf Abschnitt 3.3.5 verwiesen.

** : Die optimierte Standardtherapie setzt sich aus der aktuellen Versorgung von SLE-Patienten repräsentativ und mit den Verordnungsanteilen gewichtet zusammen. Daher erhalten alle Patienten die optimierte Standardtherapie (dargestellt nach G-BA Definition und nach Daten der Kerndokumentation) (vgl. Abschnitt 3.3.5).

§: Zusätzliche Darstellung der Kosten der optimierten Standardtherapie unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität nach Angaben der Kerndokumentation. Standardmäßig werden in der SLE-Therapie in Deutschland nicht für den SLE zugelassene Arzneimittel mit den Wirkstoffen Methotrexat und Mycophenolat Mofetil eingesetzt (vgl. Abschnitt 3.3)

Die vorstehend dargestellten Kosten der SLE-Therapie lassen andere, zusätzlich zur Standardtherapie eingesetzte Biologika ohne Zulassung für die SLE-Therapie unberücksichtigt. Diese Biologika werden vergleichbar wie Belimumab als Zusatztherapie zur optimierten Standardtherapie eingesetzt. Die Jahrestherapiekosten des Biologikums Rituximab (2 Zyklen) betragen nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte 14.146,72€

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anforderungen an Diagnostik und Qualifikation des medizinischen Fachpersonals

Für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben sich anhand der Fach- und Gebrauchsinformation keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik. Hinsichtlich der Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals sowie der Infrastruktur werden in der Fachinformation Hinweise in Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung gegeben.

Behandlungsdauer und notwendige Überwachungsmaßnahmen

Zur Behandlungsdauer und zu notwendigen kurz- oder langfristigen Überwachungsmaßnahmen werden im Abschnitt 4.2 (Dosierung, Art und Dauer der Anwendung) und im Abschnitt 4.9 (Überdosierung) der Fachinformation Hinweise gegeben.

Interaktionen

In Bezug auf mögliche Interaktionen sind in der Fachinformation in Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) und in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Hinweise aufgeführt. Diese Hinweise finden sich entsprechend in der Gebrauchsinformation in Abschnitt 2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Benlysta beachten?.

Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe CTD Module 1.8.2 unter 6. Risk Minimisation Plan und 7. Summary of the Risk Management Plan – Proposed risk minimisation activities in Modul 5/Dokumentation Zulassungsbehörden) sind in den Produktinformationstexten in verschiedenen Abschnitten aufgenommen worden, um Ärzte und medizinisches Fachpersonal adäquat zu informieren.

Folgende identifizierte Risiken sind in der Zusammenfassung des Risk Management Plans aufgeführt und werden in der Fachinformation zu Benlysta® in verschiedenen Abschnitten beschrieben:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Infusionsreaktionen
- Überempfindlichkeitsreaktionen
- Infektionen

Folgende potentielle Risiken werden in der Zusammenfassung des Risk Management Plans aufgeführt und werden in der Fachinformation zu Benlysta[®] in verschiedenen Abschnitten beschrieben:

- Malignome
- Immunogenität
- Effekt auf Immunisierung inklusive Interaktionen mit Lebendimpfstoffen
- Psychiatrische Vorfälle einschließlich Depression und Suizidalität

Folgende wichtige fehlende Daten werden in der Zusammenfassung des Risk Management Plans aufgeführt und werden in der Fachinformation zu Benlysta[®] in verschiedenen Abschnitten beschrieben:

- Begrenzte Daten bei schwangeren und stillenden Patienten
- Begrenzte Daten bei älteren Patienten
- Keine vorliegenden Daten bei pädiatrischen Patienten
- Fehlende Daten bei SLE-Patienten mit schwerer aktiver Lupusnephritis oder schwerem aktiven ZNS-Lupus