

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Belimumab (Benlysta[®])

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK)

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: <<27.01.2012>>

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.3 Zulassungsstatus international	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	19
2.4 Referenzliste für Modul 2	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	17

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität
ADA	Anti-Drug-Antikörper
Anti-dsDNA	Antikörper gegen doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BLyS	B-Lymphozyten-Stimulator-Protein
BAFF	B-Zellen-aktivierender Faktor, der zur Familie der Tumornekrosefaktoren (TNF) zählt
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
C3	Komplementfaktor C3
C4	Komplementfaktor C4
CDC	Komplement-abhängige Zytotoxizität
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EMA	European Medicines Agency
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FDA	Food and Drug Administration
IgG1 λ	Immunglobulin G1 λ
MPA	Mycophenolsäure
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PGA	Physician Global Assessment
PZN	Pharmazentralnummer
SLE	systemischer Lupus erythematoses
SELENA	Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
TNFSF13B	Tumornekrosefaktor-Superfamilie (Ligand) 13B (B-Zellen-aktivierendes Protein, das zur Familie der Tumornekrosefaktoren zählt)
ZNS	Zentrales Nervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
8878021	EU/1/11/700/001	Benlysta® 120 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungs- konzentrats	1 Durchstechflasche
8878038	EU/1/11/700/002	Benlysta® 400 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungs- konzentrats	1 Durchstechflasche

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Belimumab (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 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 (¹Fachinformation Benlysta® (Belimumab)).

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

Der humane monoklonale Antikörper Belimumab ist der erste zugelassene Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der BlyS-spezifischen Inhibitoren (²Baker et al. 2003). Durch den beschriebenen neuen Wirkmechanismus, mit einem 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Biopharmazeutikum Belimumab einen Paradigmenwechsel in der Therapie des systemischen Lupus erythematodes (SLE) ein (³Kalunian, Merrill 2009). 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.

Die aktuell in Deutschland für die Behandlung zugelassenen bzw. in Teilen off-label eingesetzten Therapieoptionen des systemischen Lupus erythematodes umfassen Kortikosteroide (z. B. Prednisolon), Antimalariamittel (z. B. Hydroxychloroquin) und Immunsuppressiva (Azathioprin und bei bedrohlichem Verlauf Cyclophosphamid). Der Wirkmechanismus dieser Arzneimittel, wie u. a. in den Fachinformationen in Deutschland verfügbarer Arzneimittel beschrieben, unterscheidet sich grundlegend von dem des vorliegenden monoklonalen Antikörpers Belimumab (⁴Fachinformation Urbason[®] (Methylprednisolon); ⁵Fachinformation Decortin[®] (Prednison); ⁶Fachinformation Decortin[®] H (Prednisolon); ⁷Fachinformation Resochin[®] (Chloroquin); ⁸Fachinformation Quensyl[®] (Hydroxychloroquin); ⁹Fachinformation Imurek[®] (Azathioprin); ¹⁰Fachinformation Endoxan[®] (Cyclophosphamid)).

Keines dieser Präparate greift selektiv in den Pathomechanismus des SLE ein, wie es bei Belimumab der Fall ist (siehe oben):

Wirkmechanismus Kortikosteroide:

Glukokortikoide wie Methylprednisolon oder Prednison wirken rasch antiinflammatorisch (antiexsudativ und antiproliferativ) und verzögert immunsuppressiv. Hierbei wird die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, z. B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen gehemmt (⁴Fachinformation Urbason[®] (Methylprednisolon); ⁵Fachinformation Decortin[®] (Prednison)).

Wirkmechanismus Antimalariamittel:

Antimalariamittel vermitteln ihre immunmodulatorische Wirkung durch verschiedenste Mechanismen. Die Beeinträchtigung der Antigen-Entwicklung durch Erhöhung des lysosomalen pH-Wertes, die Modulation der Immunantwort durch den ‚Toll-like-Rezeptor 9‘ sowie die Verringerung der Makrophagen-vermittelten Cytokin-Produktion stellen wichtige pharmakologische Mechanismen dar (¹¹Ruiz-Irastorza, Khamashta 2008; ¹²Wallace 2001).

Wirkmechanismus Azathioprin:

Azathioprin unterdrückt die Immunantwort. Obwohl der genaue Mechanismus für diese Wirkung nicht bekannt ist, wurden folgende Mechanismen postuliert:

- Das freigesetzte 6-Mercaptopurin wirkt als Purin-Antimetabolit.
- Mögliche Blockade von SH-Gruppen durch Alkylierung.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Hemmung mehrerer Stufen der Nukleinsäuresynthese und dadurch Hemmung der Proliferation und Aktivität immunkompetenter Zellen (B- und T-Lymphozyten).
- Störung der Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Replikation durch Einbau der Purin-Thio-Analoga in die DNA.

Infolge dieser Mechanismen kann die therapeutische Wirkung von Azathioprin erst nach mehreren Wochen oder Monaten der Behandlung erkennbar sein (⁹Fachinformation Imurek® (Azathioprin)).

Wirkmechanismus Cyclophosphamid:

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

Die zytotoxische Wirkung von Cyclophosphamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Vernetzungen der DNS-Stränge bzw. DNS Proteinvernetzungen („cross-links“). Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht zellzyklusphasenspezifisch, aber zellzyklusspezifisch. Acrolein hat keine anti-neoplastische Aktivität, ist aber für die urotoxischen Nebenwirkungen verantwortlich. Außerdem wird eine immunsuppressive Wirkung von Cyclophosphamid diskutiert (¹⁰Fachinformation Endoxan® (Cyclophosphamid)).

Wirkmechanismus nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR):

Nichtsteroidale Antiphlogistika, wie Diclofenac oder Ibuprofen zeigen sich in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen über die Prostaglandinsynthesehemmung als wirksam. Beim Menschen reduzieren Diclofenac oder Ibuprofen entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber (¹³Fachinformation Aktren® (Ibuprofen); ¹⁴Fachinformation Voltaren® (Diclofenac)).

Aus den beschriebenen Wirkmechanismen wird deutlich, dass es sich bei den bisher in Deutschland für die Behandlung des SLE zugelassenen Therapieoptionen um Präparate handelt, die wenig selektiv wirken, sondern vergleichsweise breit und ungezielt in zelluläre Prozesse eingreifen. Diese Medikamente werden bei sehr unterschiedlichen Krankheitsbildern eingesetzt, bei denen ein antientzündlicher und/oder immunsuppressiver Effekt gewünscht wird. Durch die geringe Selektivität dieser Präparate werden nicht nur die Zielgewebe bzw. -zellen getroffen, sondern oft sind ganz erhebliche Nebenwirkungen durch Begleit-Effekte in Kauf zu nehmen. Die kurz- oder langfristige Verträglichkeit ist zumeist kritisch und nicht selten Therapie-limitierend (³Kalunian, Merrill 2009; ¹⁵Manson et al. 2009).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Neben diesen zugelassenen Therapieoptionen werden in Deutschland (¹⁶Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e.V. 2011; ¹⁷DRFZ data on file 2011) und weltweit jedoch auch einige für den SLE nicht zugelassene immunsuppressive Präparate standardmäßig für selektive Patientenkollektive eingesetzt (siehe auch Abschnitt 3.1.2 Unterpunkte 1 und 3).

Wirkmechanismus Methotrexat

Methotrexat gehört als Folsäure-Analogon in die Reihe der Antimetaboliten. Es hemmt kompetitiv das Enzym Dihydrofolat-Reduktase und inhibiert die DNS- und RNS-Synthese. Bisher ist nicht geklärt, ob die Wirksamkeit von Methotrexat bei der rheumatoiden Arthritis auf einem antiphlogistischen oder immunsuppressiven Effekt beruht. Bei der Psoriasis vulgaris ist die Produktionsrate von Epithelzellen der Haut stark erhöht gegenüber der normalen Haut. Diese unterschiedliche Proliferationsrate bildet die Basis für die Anwendung von Methotrexat zur Kontrolle des psoriatischen Prozesses (¹⁸Fachinformation Lantarel® (Methotrexat)).

Wirkmechanismus Mycophenolat-Mofetil

Mycophenolat-Mofetil ist der 2-Morpholinoethylester von MPA (Mycophenolsäure). MPA ist ein hoch wirksamer, selektiver, nicht kompetitiver und reversibler Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase und hemmt daher den De-novo -Weg der Guanosis-Nucleotidsynthese, ohne in die DNA eingebaut zu werden. Da für die Proliferation von T- und B-Lymphozyten die De-novo -Synthese von Purinen unerlässlich ist, während andere Zellarten den Wiederverwertungsstoffwechsel benutzen können, wirkt MPA stärker zytostatisch auf Lymphozyten als auf andere Zellen (¹⁹Fachinformation CellCept® (Mycophenolat-Mofetil)).

Wirkmechanismus Rituximab

Rituximab bindet spezifisch an das Transmembran-Antigen CD20, ein nicht glykosyliertes Phosphoprotein, das auf Prä-B- und reifen B-Lymphozyten lokalisiert ist. Das Antigen wird auf $\geq 95\%$ aller Zellen von Non-Hodgkin-Lymphomen des B-Zell-Typs exprimiert. CD20 ist sowohl auf gesunden als auch auf malignen B-Zellen zu finden, nicht jedoch auf hämatopoetischen Stammzellen, frühen Vorläuferzellen der B-Zellen, normalen Plasmazellen oder anderem normalem Gewebe (²⁰Fachinformation Mabthera® (Rituximab)).

Nach der Antikörperbindung wird CD20 nicht internalisiert oder von der Zellmembran in die Umgebung abgegeben. CD20 zirkuliert nicht als freies Antigen im Plasma und konkurriert somit nicht um die Bindung des Antikörpers. Das Fab-Fragment von Rituximab bindet an das CD20-Antigen auf B-Lymphozyten, und das Fc-Fragment kann immunologische Reaktionen bewirken, die eine B-Zell-Lyse vermitteln. Mögliche Mechanismen dieser Effektor-vermittelten Zell-Lyse beinhalten eine Komplement-abhängige Zytotoxizität (CDC), die aus der C1q-Bindung resultiert, eine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC), die durch einen oder mehrere der Fc γ -Rezeptoren auf der Oberfläche von Granulozyten, Makrophagen und NK-Zellen vermittelt wird. Es konnte auch gezeigt werden, dass die

Bindung von Rituximab an das CD20-Antigen auf B-Lymphozyten einen durch Apoptose vermittelten Zelltod auslöst.

Während also unter den beim SLE off-label eingesetzten Präparaten Methotrexat noch relativ unspezifisch in zelluläre Prozesse eingreift, was wiederum entsprechende Implikationen für die Verträglichkeit hat, ist die Selektivität von Mycophenolat bereits etwas höher, indem es vor allem auf lymphozytäre Zellreihen (B und T) wirkt. Der Wirkmechanismus des monoklonalen Antikörpers Rituximab geht noch einen Schritt weiter, indem tatsächlich selektiv und direkt eine Zellreihe (bestimmte Wachstumsstufen der B-Lymphozyten) beeinflusst wird, die im pathogenetischen Prozess des SLE wirklich eine Rolle spielt. Da auch Belimumab seine Wirkung auf bestimmte Entwicklungsstufen der B-Zellen entfaltet, besteht hier zumindest ein vergleichbarer Ansatzpunkt für den Wirkmechanismus. Im Gegensatz zu Belimumab ist diese Wirkung bei Rituximab aber direkt, so dass eine nahezu komplette und über ein halbes Jahr lang anhaltende B-Zell-Depletion ausgelöst wird (²¹Merrill et al. 2010).

Bei Patienten mit SLE und einigen anderen Autoimmunerkrankungen werden erhöhte Spiegel des B-Lymphozyten-stimulierenden Proteins (BLYS) gemessen (¹Fachinformation Benlysta® (Belimumab)). BLYS ist ein Zytokin, das über drei verschiedene Oberflächenrezeptoren auf der B-Zelle eine entscheidende Rolle in der B-Zell-Reifung und ihrem Überleben spielt (²Baker et al. 2003). Durch die BLYS-„getriggerte“ Aktivierung autoreaktiver B-Zellen, die in einem gesunden Organismus nicht heranreifen würden, durchlaufen beim SLE auch diese Zellen ihren Reifungsprozess zu Antikörper-produzierenden Plasmazellen (²²Cancro et al. 2009). Benlysta® ist ein monoklonaler Antikörper, damit ein hochspezifisches Therapeutikum und hat genau einen Angriffspunkt. Es blockiert ganz gezielt die Bindung von löslichem BlyS an seine Rezeptoren auf den B-Zellen und hemmt so indirekt das Überleben dieser Zellen (²Baker et al. 2003). Durch die Verhinderung der Aktivierung der autoreaktiven B-Zellen und ihrer Ausdifferenzierung zu Autoantikörper-bildenden Plasmazellen können diese dann die physiologisch eigentlich für sie vorgesehene Apoptose durchlaufen (²³Kanakaraj et al. 2001; ²⁴Do et al. 2000). Dieser hochspezifische Wirkmechanismus ist aufgrund des sehr gezielten Angriffs an nur einem Ziel erwartungsgemäß sehr gut verträglich. Soweit dies bisher beurteilt werden kann, gibt es bei Belimumab keinerlei Sicherheitssignale und die Verträglichkeit lag in den klinischen Studien auf dem Niveau der Vergleichsarme, die statt Belimumab Plazebo zusätzlich zu ihrer Standardtherapie erhalten hatten (²⁵Navarra et al. 2011; ²⁶Furie et al. 2011). Auch in dieser Hinsicht besteht also ein großer Unterschied zu den anderen beim SLE eingesetzten Therapeutika.

Im Gegensatz zu den bisherigen zugelassenen Therapieoptionen, handelt es sich damit bei dem Wirkmechanismus von Benlysta® um einen Eingriff bzw. eine Korrektur der molekularen Veränderungen, die der Erkrankung zu Grunde liegen (³Kalunian, Merrill 2009).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	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: Fortlaufende 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 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 Lupus Nephritis 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 muskuloskeletale, 16 % eine hämatologische, 11 % eine renale und 9 % eine vaskuläre Organbeteiligung auf (BILAG A oder B bei Studienbeginn).

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:

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- 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).

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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)
BLISS-76 und BLISS-52 gepoolt		
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
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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.“
(¹Fachinformation Benlysta® (Belimumab))

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

Fachinformation Benlysta® (Belimumab) (¹Fachinformation Benlysta® (Belimumab)).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

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

Nicht zutreffend

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
Länder der europäischen Union (EMA)	Benlysta ist indiziert als 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 (siehe Abschnitt 5.1).	13.07.2011	A
Österreich	EMA-Zulassung	13.07.2011	A
Belgien	EMA-Zulassung	13.07.2011	A
Bulgarien	EMA-Zulassung	13.07.2011	A
Zypern	EMA-Zulassung	13.07.2011	A
Tschechische Republik	EMA-Zulassung	13.07.2011	A
Dänemark	EMA-Zulassung	13.07.2011	A
Estland	EMA-Zulassung	13.07.2011	A
Finnland	EMA-Zulassung	13.07.2011	A
Frankreich	EMA-Zulassung	13.07.2011	A
Griechenland	EMA-Zulassung	13.07.2011	A
Irland	EMA-Zulassung	13.07.2011	A
Italien	EMA-Zulassung	13.07.2011	A
Lettland	EMA-Zulassung	13.07.2011	A
Litauen	EMA-Zulassung	13.07.2011	A
Luxemburg	EMA-Zulassung	13.07.2011	A
Malta	EMA-Zulassung	13.07.2011	A
Niederlande	EMA-Zulassung	13.07.2011	A
Polen	EMA-Zulassung	13.07.2011	A
Portugal	EMA-Zulassung	13.07.2011	A
Rumänien	EMA-Zulassung	13.07.2011	A
Slowenien	EMA-Zulassung	13.07.2011	A
Slowakei	EMA-Zulassung	13.07.2011	A
Schweden	EMA-Zulassung	13.07.2011	A
Spanien	EMA-Zulassung	13.07.2011	A
Ungarn	EMA-Zulassung	13.07.2011	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland	EMA-Zulassung	13.07.2011	A
Liechtenstein	Entsprechend der EMA-Zulassung	13.07.2011	A
Island	Entsprechend der EMA-Zulassung	13.07.2011	A
Norwegen	Entsprechend der EMA-Zulassung	13.07.2011	A
USA	Benlysta ist ein spezifischer Inhibitor des B-Lymphozyten-Stimulator-Proteins (BlyS) indiziert für die Behandlung bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematodes, die eine Standardtherapie erhalten.	09.03.2011	A
Kanada	Benlysta ist indiziert als Zusatztherapie, um die Krankheitsaktivität bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematodes, die eine Standardtherapie erhalten, zu reduzieren.	06.07.2011	A
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben zum Zulassungsstatus International beruhen auf internen Informationen mit Stand der Information vom 01.12.2011. Die Zulassungsdaten werden seitens des GSK Hauptsitzes zusammengetragen und werden intern entsprechend aktualisiert (²⁷GSK/HGS data on file 2011).

Die Angaben zum Zulassungsstatus sind auch öffentlich auf den Homepages der entsprechenden Behörden einsehbar.

- Die Angaben zur Zulassung von Benlysta in der EU finden sich auf der Homepage der Europäischen Kommission:

<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h700.htm> (²⁸European Commission 2011)

- Die Angaben zur Zulassung von Benlysta in den USA finden sich auf der Homepage der FDA:

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/> (²⁹FDA - Food and Drug Administration 2011)

- Die Angaben zur Zulassung von Benlysta in Kanada finden sich auf der Homepage der kanadischen Zulassungsbehörde:

<http://webprod3.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition.do?lang=eng/> (³⁰Health Canada 2011)

Informationen zu den zugelassenen Anwendungsgebieten sind den jeweiligen Produktinformationen zu entnehmen:

- Länder der European Economic Area:
Produktinformation Benlysta EU (³¹European Commission 2011)
- USA:
Produktinformation Benlysta USA (³²GSK/HGS 2011)
- Kanada:
Produktinformation Benlysta Kanada (³³GSK/HGS data on file 2011)

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

- 2.1

- 2.1.1

Die Angaben beruhen auf der deutschen Fachinformation Benlysta[®].

- 2.1.2

Die Suche nach den Fachinformationen wurde über die online-Version von „Rote Liste“ (www.rote-liste.de) durchgeführt. Dabei erfolgte die Suche über die Substanznamen basierend auf dem Zulassungsstatus, den uns bekannten Informationen zur gängigen und empfohlenen SLE-Therapie (z. B. aus Leitlinien) sowie der Aufstellung der in den BLISS-Studien tatsächlich eingesetzten begleitenden Medikamente.

Die Angaben beruhen auf der deutschen Fachinformation Benlysta[®], sowie den Fachinformationen anderer in Deutschland zugelassener Arzneimittel in der Indikation systemischer Lupus erythematodes. Zusätzlich wurde der im

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zulassungsverfahren eingereichte Clinical Overview (CTD Abschnitt 2-5) herangezogen, um weitere Quellen zur Beschreibung der Wirkmechanismen zu identifizieren.

Bei GSK Deutschland existiert zur Indikation SLE ein umfangreiches Literaturarchiv. Es enthält unter anderem die Arbeiten, die wir in früheren Literaturrecherchen (z. B. über PubMed) zu unterschiedlichsten Fragestellungen gefunden haben, Arbeiten, die in Publikationen zitiert oder auf Kongressen präsentiert wurden und Publikationen, die unsere Materialien stützen. Auf der Suche nach Arbeiten zum Wirkmechanismus von Antimalariamitteln konnten wir über den Suchbegriff „Antimalarial“ direkt auf eine der Publikationen zugreifen, die zweite wurde in einer anderen vorliegenden Arbeit zitiert.

- 2.2

- 2.2.1

Der Wortlaut der Indikation wurde entsprechend der deutschen Fachinformation von Benlysta[®], Stand Juli 2011 übernommen. Da im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation ein Verweis auf den Punkt „5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften“ enthalten ist, wurde der Abschnitt 5.1 der Fachinformation zu Benlysta[®] ebenfalls aufgeführt. Die Fachinformation enthält behördlich zugelassene Informationen zum Anwendungsgebiet, auf die sich dieses Dossier bezieht.

- 2.2.2

Nicht zutreffend

- 2.2.3

Die Angaben zum Zulassungsstatus International beruhen auf internen Informationen mit Stand der Information vom 01.12.2011. Die Zulassungsdaten werden seitens des GSK Hauptsitzes zusammengetragen und werden intern entsprechend aktualisiert.

Die Zulassungsdaten wurden zusätzlich den öffentlich zugänglichen Homepages der entsprechenden Zulassungsbehörden entnommen.

Der Wortlaut der Indikation ist der jeweiligen Fachinformation / Produktinformation entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

Referenzliste

1. GSK 13-7-2011, "Fachinformation Benlysta® (Belimumab)"
2. Baker, K. P., Edwards, B. M., Main, S. H., Choi, G. H., Wager, R. E., Halpern, W. G., Lappin, P. B., Riccobene, T., Abramian, D., Sekut, L., Sturm, B., Poortman, C., Minter, R. R., Dobson, C. L., Williams, E., Carmen, S., Smith, R., Roschke, V., Hilbert, D. M., Vaughan, T. J., Albert, V. R. 2003, "Generation and characterization of LymphoStat-B, a human monoclonal antibody that antagonizes the bioactivities of B lymphocyte stimulator", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 48, no. 11, pp. 3253-3265.
3. Kalunian, K., Merrill, J. 2009, "New directions in the treatment of systemic lupus erythematosus", *Curr.Med Res Opin.*, vol. 25, no. 6, pp. 1501-1514.
4. Sanofi Aventis 2010, "Fachinformation Urbason® (Methylprednisolon)"
5. Merck 2010, "Fachinformation Decortin® (Prednison)"
6. Merck 2010, "Fachinformation Decortin® H (Prednisolon)"
7. Bayer 2008, "Fachinformation Resochin® (Chloroquin)"
8. Sanofi Aventis 2008, "Fachinformation Quensyl® (Hydroxychloroquin)"
9. Aspen 2009, "Fachinformation Imurek® (Azathioprin)"
10. Baxter Oncology 2008, "Fachinformation Endoxan® (Cyclophosphamid)"
11. Ruiz-Irastorza, G., Khamashta, M. A. 2008, "Hydroxychloroquine: the cornerstone of lupus therapy", *Lupus*, vol. 17, no. 4, pp. 271-273.
12. Wallace, D. J. 2001, "Antimalarials the real advance in lupus", *Lupus*, vol. 10, no. 6, pp. 385-387.
13. Bayer 2009, "Fachinformation Aktren® (Ibuprofen)"
14. Novartis 2010, "Fachinformation Voltaren® (Diclofenac)"

15. Manson, S. C., Brown, R. E., Cerulli, A., Vidaurre, C. F. 2009, "The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use", *Respir Med*, vol. 103, no. 7, pp. 975-994.
16. Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e.V. 2011, "Schmetterling", *Schmetterling* no. 94.
17. DRFZ data on file. Daten der Kerndokumentation 2009. 2011.
Ref Type: Slide
18. Pfizer 2010, "Fachinformation Lantarel® (Methotrexat)"
19. Roche 2009, "Fachinformation CellCept® (Mycophenolat-Mofetil)"
20. Roche 2011, "Fachinformation Mabthera® (Rituximab)"
21. Merrill, J. T., Neuwelt, C. M., Wallace, D. J., Shanahan, J. C., Latinis, K. M., Oates, J. C., Utset, T. O., Gordon, C., Isenberg, D. A., Hsieh, H. J., Zhang, D., Brunetta, P. G. 2010, "Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 62, no. 1, pp. 222-233.
22. Cancro, M. P., D'Cruz, D. P., Khamashta, M. A. 2009, "The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus", *J Clin Invest*, vol. 119, no. 5, pp. 1066-1073.
23. Kanakaraj, P., Migone, T. S., Nardelli, B., Ullrich, S., Li, Y., Olsen, H. S., Salcedo, T. W., Kaufman, T., Cochrane, E., Gan, Y., Hilbert, D. M., Giri, J. 2001, "BLyS binds to B cells with high affinity and induces activation of the transcription factors NF-kappaB and ELF", *Cytokine*, vol. 13, no. 1, pp. 25-31.
24. Do, R. K., Hatada, E., Lee, H., Tourigny, M. R., Hilbert, D., Chen-Kiang, S. 2000, "Attenuation of apoptosis underlies B lymphocyte stimulator enhancement of humoral immune response", *J Exp.Med*, vol. 192, no. 7, pp. 953-964.
25. Navarra, S. V., Guzman, R. M., Gallacher, A. E., Hall, S., Levy, R. A., Jimenez, R. E., Li, E. K., Thomas, M., Kim, H. Y., Leon, M. G., Tanasescu, C., Nasonov, E., Lan, J. L., Pineda, L., Zhong, Z. J., Freimuth, W., Petri, M. A. 2011, "Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial", *The Lancet*, vol. 377, no. 9767, pp. 721-731.
26. Furie, R., Petri, M., Zamani, O., Cervera, R., Wallace, D. J., Tegzova, D., Sanchez-Guerrero, J., Schwarting, A., Merrill, J. T., Chatham, W. W., Stohl, W., Ginzler, E. M., Hough, D. R., Zhong, Z. J., Freimuth, W., van Vollenhoven, R. F. 2011, "A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 63, no. 12, pp. 3918-3930.
27. GSK/HGS data on file 2011, *Benlysta® - worldwide marketing authorisation status.*

28. European Commission 2011, *Community register of medicinal products for human use.*
29. FDA - Food and Drug Administration 2011, "FDA Approved Drug Products"
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/> (eingesehen am 24-6-2011)
30. Health Canada 16-12-2011, "Drug Product Database Online - Benlysta®"
<http://webprod3.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition.do?lang=eng> (eingesehen am 16-12-2011)
31. European Commission 2011, *Benlysta® Kommissionsentscheidung Annex I-II-III EN 2011-07-13.*
32. GSK/HGS 2011, *Benlysta® - USA - Approval Labelling.*
33. GSK/HGS data on file 2011, *Benlysta® - Product Monograph Canada.*