

IQWiG-Berichte – Nr. 128

**Belimumab –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A12-05
Version: 1.0
Stand: 26.04.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Belimumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.02.2012

Interne Auftragsnummer:

A12-05

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- PD Dr. med. Christof Iking-Konert, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Natalia Wolfram
- Kirsten H. Hermann
- Tatjana Janzen
- Thomas Kaiser
- Stefan K. Lhachimi
- Christoph Schürmann

Schlagwörter: Belimumab, systemischer Lupus erythematodes, Nutzenbewertung

Keywords: Belimumab, Systemic Lupus Erythematosus, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	5
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	5
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	6
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	7
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	8
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1).....	8
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	9
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	9
2.7.2.2 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	11
2.7.2.2.1 Informationsbeschaffung.....	11
2.7.2.2.2 Studienpool	12
2.7.2.3 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	18
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	19
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	19
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	19
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	19

2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	20
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	20
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	20
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	20
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	21
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	21
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	21
3	Kosten der Therapie	22
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	22
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	22
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz.....	22
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	23
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	24
3.2.1	Behandlungsdauer	24
3.2.2	Verbrauch	24
3.2.3	Kosten.....	24
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	25
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	25
3.2.6	Versorgungsanteile	27
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	27
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	28
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	28
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	28
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	28
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	30

5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	30
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	30
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35
6	Literatur	37
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	40

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Tabelle 2: Beispielrechnungen für ausgewählte Arzneimittel der Wirkstoffgruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und die resultierenden Jahrestherapiekosten bei kontinuierlicher Gabe der minimalen und maximalen empfohlenen Dosierung bei SLE (tagesgenau ohne Verwurf)	26
Tabelle 3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	30
Tabelle 4: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	32

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung der Vorgaben zur Standardtherapie in den Studien BLISS52 und BLISS76 [†]	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANA	antinukleäre Antikörper
anti-dsDNA	Autoantikörper mit Spezifität für Doppelstrang-DNA (Desoxyribonukleinsäure)
anti-C1q	Autoantikörper mit Spezifität für die Komplementkomponente C1q
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group of SLE Clinics
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DDD	Defined Daily Dose
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
FuG	Fach- und Gebrauchsinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSAID	Non steroidal anti inflammatory drugs (nicht-steroidale Antirheumatika)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
SELENA	Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus – National Assessment
SLE	systemischer Lupus erythematoses
SLEDAI	The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SGB	Sozialgesetzbuch
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 01.02.2012 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Belimumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG mit Schreiben vom 01.02.2012 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitt 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitt 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitt 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat mit Schreiben vom 01.02.2012 das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Belimumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG mit Schreiben vom 01.02.2012 übermittelt.

Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Belimumab wurde gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet für die folgende Indikation durchgeführt: Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen.

Die Nutzenbewertung erfolgte gegenüber einer optimierten Standardtherapie (Chloroquin/Hydroxychloroquin, NSAID, Glukokortikoide, Azathioprin) unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus der Wirkstoffe bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

Ergebnisse

Die vom pU in den Studienpool eingeschlossenen Studien (BLISS52 und BLISS76) sind aus Sicht des Instituts für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Dies ist wie folgt begründet:

Laut Festlegung vom G-BA muss die zweckmäßige Vergleichstherapie optimiert eingesetzt werden. Optimierung der Standardtherapie bedeutet, dass die Therapie für jeden einzelnen Patienten individuell definiert wird und ggf. nach Verträglichkeit und Wirkung und je nach Krankheitsaktivität im Laufe der Behandlung angepasst (optimiert) wird. Die durch die jeweilige Zulassung vorgegebenen Anwendungsmöglichkeiten sind dabei zu beachten. Dosisanpassungen sollen nicht über die Vorgaben in der Fachinformation hinaus beschränkt werden. Die in den Studien BLISS52 und BLISS76 verwendete Standardtherapie wurde entgegen der Festlegung für die zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA nicht optimiert eingesetzt, da ihre Anpassung, insbesondere die Gabe von Glukokortikoiden, im Therapieverlauf beschränkt wurde. Aus den Ausführungen des pU wird deutlich, dass diese Protokollvorgaben mit dem Ziel erfolgten, die Verdeckung der Effekte von Belimumab durch Behandlungseffekte der Standardtherapie zu minimieren. Daraus folgt, dass das Studiendesign dieser Studien für die Zulassung (Nachweis therapeutischer Wirksamkeit und Unbedenklichkeit) angelegt war und dafür auch geeignet ist, allerdings nicht für die Bewertung des Zusatznutzens. Dies ist nicht durch die Placebogabe, sondern dadurch begründet, dass die Anpassung der Standardtherapie nur eingeschränkt möglich war.

Im Gegensatz dazu handelt es sich bei der vom pU explizit ausgeschlossenen Studie LBSL02 um eine für die Bewertung des Zusatznutzens relevante Studie, da die Anwendung der Standardtherapie im Studienverlauf nach tatsächlichem Bedarf angepasst werden durfte. Dementsprechend ist die Studie geeignet, die Frage zu beantworten, ob Belimumab als Zusatztherapie zur Standardtherapie einen Zusatznutzen gegenüber der alleinigen Optimierung der Standardtherapie hat. Die Begründung des pU zum Ausschluss der LBSL02-Studie aus der Bewertung ist aus Sicht des Instituts inadäquat.

Insgesamt wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien durch den pU vorgelegt.

Aus der vom pU im Dossier präsentierten Bewertung ergibt sich daher kein Beleg für einen Zusatznutzen von Belimumab im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Belimumab wie folgt bewertet:

- Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen.

Bezüglich Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen lautet das Ergebnis wie folgt:

- Es gibt keine Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen belegt ist.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Belimumab wurde gemäß Zulassung [3] für die folgende Indikation durchgeführt: Zusatztherapie von erwachsenen Patienten mit aktivem Autoantikörper-positiven systemischem Lupus erythematodes, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen.

Der pU benennt in Übereinstimmung mit der Festlegung des G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung mit Belimumab eine optimierte Standardtherapie (Chloroquin/Hydroxychloroquin, NSAID, Glukokortikoide, Azathioprin, ggf. Cyclophosphamid) unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus der Wirkstoffe.

Da Belimumab allerdings bei den Patienten mit schwerer aktiver Lupusnephritis nicht zugelassen ist [3] und Cyclophosphamid nur über eine Zulassung bei Patienten mit schwerer progredienter Form einer Lupusnephritis verfügt [4], wurde Cyclophosphamid als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Nutzenbewertung vom Institut nicht weiter berücksichtigt.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Bis zum 15.06.2011 abgeschlossene Studien des pU zu Belimumab (Studienliste des pU).
- Ergebnisse einer Recherche in Studienregistern zu Belimumab (letzte Suche 14.06.2011, Recherchen des pU).
- Eine eigene Recherche seitens des Instituts zu Belimumab in Studienregistern zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU bis zum 16.02.2012. Hierdurch wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.
- Überprüfung der Informationsbeschaffung des pU unter Anwendung der vom Institut festgelegten Einschlusskriterien, welche insbesondere hinsichtlich der Optimierung der Standardtherapie maßgeblich von denen des pU abwichen. Hierdurch wurde eine für die Fragestellung relevante Studie (LBLS02) identifiziert.

Die Studie LBLS02 wurde vom pU explizit aus der Bewertung ausgeschlossen. Die vom pU in den Studienpool eingeschlossenen Studien (BLISS52 und BLISS76) sind aus Sicht des Instituts für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Dies ist wie folgt begründet:

Die in den Studien BLISS52 und BLISS76 verwendete Standardtherapie wurde entgegen der Festlegung für die zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA nicht optimiert eingesetzt, da ihre Anpassung, insbesondere die Gabe von Glukokortikoiden, im Therapieverlauf beschränkt wurde. Aus den Ausführungen des pU wird deutlich, dass diese Protokollvorgaben mit dem Ziel erfolgten, die Verdeckung der Effekte von Belimumab durch Behandlungseffekte der Standardtherapie zu minimieren. Daraus folgt, dass das Studiendesign dieser Studien für die Zulassung (Nachweis therapeutischer Wirksamkeit und Unbedenklichkeit) angelegt war und dafür auch geeignet ist, allerdings nicht für die Bewertung des Zusatznutzens. Dies ist nicht durch die Placebogabe, sondern dadurch begründet, dass die Anpassung der Standardtherapie nur eingeschränkt möglich war.

Im Gegensatz dazu handelt es sich bei der LBSL02-Studie um eine für die Bewertung des Zusatznutzens relevante Studie, da die Anwendung der Standardtherapie im Studienverlauf nach tatsächlichem Bedarf angepasst werden durfte. Dementsprechend ist die Studie geeignet, die Frage zu beantworten, ob Belimumab als Zusatztherapie zur Standardtherapie einen Zusatznutzen gegenüber der alleinigen Optimierung der Standardtherapie hat. Die Begründung des pU zum Ausschluss der LBSL02-Studie aus der Bewertung ist aus Sicht des Instituts inadäquat. Der pU hat im Dossier keine Analysen für diese Studie gemäß den in den Dossierunterlagen beschriebenen Anforderungen vorgelegt.

Eine detaillierte Erläuterung zum Studienpool des pU ist Abschnitt 2.7.2.2.2 der vorliegenden Bewertung zu entnehmen.

Insgesamt wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien durch den pU vorgelegt.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung sowie zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2, 4.2.3 sowie 4.3.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1, 2.7.2.2 sowie 2.7.2.2.1, 2.7.2.2.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da vom pU keine relevanten Studien für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Belimumab im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der eine Bewertung anhand der Ergebnisse der von ihm ausgewählten Studien (BLISS52 und BLISS76) durchführt und hieraus insgesamt einen Zusatznutzen für Belimumab ableitet.

Weitere Informationen zu den Ergebnissen zum Zusatznutzen befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3 sowie Anhang 4-1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Belimumab im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Nutzen ableiten lässt.

Diese Gesamtbewertung weicht maßgeblich von der des pU ab. Der pU beansprucht für Belimumab anhand der Ergebnisse der von ihm gewählten Studien (BLISS52 und BLISS76) einen erheblichen Zusatznutzen.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4. des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU in seinem Dossier keine relevanten Studien vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen von Belimumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermitteln lässt.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitte 3.1.1 und 3.1.2) des Dossiers.

Der pU schließt sich formal der Festlegung des G-BA an und benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet von Belimumab eine optimierte Standardtherapie unter Verwendung der folgenden Therapien:

- Chloroquin/Hydroxychloroquin,
- NSAID,
- Glukokortikoide,
- Azathioprin,
- ggf. Cyclophosphamid

unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus der Wirkstoffe.

Dieser Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU wird seitens des Instituts gefolgt. Da Belimumab bei Patienten mit schwerer aktiver Lupusnephritis nicht zugelassen ist [3] und Cyclophosphamid nur über eine Zulassung bei Patienten mit schwerer progredienter Form einer Lupusnephritis verfügt [4], wurde Cyclophosphamid als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom Institut nicht weiter berücksichtigt. Die Formulierung des G-BA („ggf. Cyclophosphamid“) zeigt auch auf, dass Cyclophosphamid im Gegensatz zu den anderen genannten Wirkstoffen nicht als regelhafter Bestandteil einer optimierten Standardtherapie angesehen wird. Diesbezüglich deutet der pU in Abschnitt 3.1.2 des Dossiers auch richtigerweise darauf hin, dass Belimumab für die Behandlung von Patienten mit schwerer aktiver Lupusnephritis nicht vorgesehen sei. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Nichtberücksichtigung von Cyclophosphamid die Bewertung der Relevanz der vom pU vorgelegten Studien in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht beeinflusst hat.

In den weiteren Ausführungen in Abschnitt 3.1 des Dossiers begründet der pU sein methodisches Vorgehen bei der Darstellung des Zusatznutzens in Modul 4 des Dossiers. Insbesondere begründet der pU 2 Kernelemente seines Vorgehens:

- 1) Darstellung der Ergebnisse unter Einschluss auch derjenigen Patienten, die andere als die oben genannten Wirkstoffe im Rahmen der optimierten Standardtherapie erhalten hatten; diese Analyse sieht der pU als Hauptanalyse an. Die ebenfalls dargestellten Ergebnisse unter Berücksichtigung der Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreibt der pU als „Sensitivitäts-Subgruppenanalyse“.

- 2) Grundsätzliche Eignung der placebokontrollierten Zulassungsstudien zum Nachweis des Zusatznutzens, da Belimumab als Zusatztherapie zu einer Standardtherapie zugelassen wurde und damit kein Vergleich Belimumab-Monotherapie vs. Standardtherapie angestellt werden kann.

Beide Punkte führen nicht zu einer Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Ausführungen des pU werden jedoch bei den Kommentaren zur Eignung der von ihm vorgelegten Studien berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.7.2.2.2).

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die vorliegende Bewertung berücksichtigt die nachfolgende zweckmäßige Vergleichstherapie und prüft die entsprechende Datenverfügbarkeit im Dossier: optimierte Standardtherapie (Chloroquin / Hydroxychloroquin, NSAID, Glukokortikoide, Azathioprin) unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus der Wirkstoffe.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

Wie in Abschnitt 2.3 erwähnt, basiert das Dossier der pU auf Studien, in denen die zweckmäßige Vergleichstherapie entgegen der Festlegung vom G-BA nicht optimiert eingesetzt wurde (BLISS52 und BLISS76). Die Studie LBSL02, die für die Bewertung relevant gewesen wäre, wurde vom pU in die Bewertung nicht aufgenommen. Der pU hat daher in seinem Dossier keine relevanten Studien bzw. Analysen vorgelegt. Daher sind seine Ausführungen zu Studienergebnissen nicht relevant (siehe Abschnitt 2.7.2.2.2). Damit ist das vorliegende Dossier inhaltlich unvollständig. Im Folgenden werden solche Abschnitte des Dossiers ausführlich kommentiert, die für die Festlegung der inhaltlichen Unvollständigkeit von Bedeutung sind (Abschnitt 2.7.1 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, Abschnitt 2.7.2.1 zur Fragestellung / Einschlusskriterien und Abschnitt 2.7.2.2 zur Methodik und Ergebnissen der Informationsbeschaffung). Auf ausführliche Kommentierung weiterer methodischer Aspekte des Dossiers sowie der Ergebnisse der vom pU in die Bewertung herangezogenen Studien wird verzichtet.

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu den Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU richtet sich auf die Patientenpopulation, die gemäß Zulassung für eine Zusatztherapie mit Belimumab (d. h. Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Standardtherapie) infrage kommt.

Das seitens des pU gewählte Einschlusskriterium zur Patientenpopulation umfasst ausschließlich die Patienten mit hoher SLE-Krankheitsaktivität, die wie folgt operationalisiert wird: SELENA-SLEDAI-Score ≥ 6 und positive antinukleäre Antikörper (ANA, anti-

dsDNA). Es ist unklar, warum der pU ausgerechnet diese Operationalisierung für die Feststellung einer hohen Krankheitsaktivität wählt, zumal er an anderen Stellen im Dossier eine andere Operationalisierung heranzieht (z. B. wird in Modul 3 zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sowie in Abschnitt 4.3.1.2.1 in Modul 4 des Dossiers „Patienten mit anti-dsDNA und niedrigem C3/C4-Komplementspiegel“ als Operationalisierung verwendet). Diese Inkonsistenz wird vom pU nicht begründet. In der Literatur finden sich mehrere Vorgehensweisen zur Bestimmung der Krankheitsaktivität des SLE, wie z. B. der Nachweis verschiedener immunologischer Marker (z. B. anti-dsDNA, niedriges Komplement C3/C4 [5-7], anti-C1q [5,6] u. a.) oder der Einsatz von Skalen (z. B. BILAG [5,8,9], SLEDAI [5,10] u. a.). Die europäische Zulassungsbehörde EMA sieht validierte Skalen als mögliches Instrument für die Festlegung der Krankheitsaktivität an, auch wenn diese in der klinischen Praxis nicht weitverbreitet sind [11]. Insgesamt kann aber keiner der Biomarker oder Instrumente als Goldstandard bezeichnet werden [12-14], weshalb es sinnvoll erscheint, die Definition einer hohen Krankheitsaktivität für den Studieneinschluss nicht derart eng zu fassen, wie es der pU vorgenommen hat, sondern stattdessen die Definition einer hohen Krankheitsaktivität in den einzelnen Studien zu prüfen und die Studien in Abhängigkeit davon begründet ein- oder auszuschließen.

Als Bestandteile der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die auch Basis für die Anwendung von Belimumab ist, gibt der pU Kortikosteroide, Antimalaria-Mittel, NSAID und / oder Immunsuppressiva an. Mit dieser Formulierung weicht der pU insofern von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Abschnitt 3.1.2 des Dossiers ab, als er nicht darauf hinweist, dass die optimierte Standardtherapie gemäß jeweiligem Zulassungsstatus angewendet werden musste.

Außerdem betrachtet der pU eine mangelnde Kontrolle der Begleitmedikation als Ausschlusskriterium der Studien aus der Nutzenbewertung, da damit aus Sicht des pU keine „optimierte Standardtherapie“ gegeben ist. Der pU führt aus, dass ohne Beschränkung der Begleittherapie keine gesicherte Vergleichbarkeit der Wirksamkeits- und Verträglichkeits-Ergebnisse bestehe, da die Ergebnisse mit den Behandlungseffekten der Begleitmedikation interferieren können. Dieser Argumentation des pU kann sich das Institut nicht anschließen. Optimierung der Standardtherapie bedeutet, dass die Therapie für jeden einzelnen Patienten individuell definiert wird und ggf. nach Verträglichkeit und Wirkung und je nach Krankheitsaktivität im Laufe der Behandlung angepasst (optimiert) wird [15]. Die durch die jeweilige Zulassung vorgegebenen Anwendungsmöglichkeiten sind dabei zu beachten. Dosisanpassungen sollen nicht über die Vorgaben in der Fachinformation hinaus beschränkt werden. Der pU vermengt in seiner Argumentation regulatorische Anforderungen zum Nachweis der Wirksamkeit (keine gesicherte Vergleichbarkeit der Wirksamkeits- und Verträglichkeits-Ergebnisse bei Freigabe der Vergleichstherapie) mit den Anforderungen an eine Bewertung des Zusatznutzens. Mit seiner Interpretation der optimierten Standardtherapie geht der pU nicht von der obigen Definition aus. Damit schließt der pU in den Studienpool solche Studien ein, in denen die Standardtherapie entgegen der Festlegung der zweckmäßigen

Vergleichstherapie durch den G-BA nicht optimiert eingesetzt wurde. Weitere Ausführungen zur Anwendung der Standardtherapie in den vom pU eingeschlossenen Studien finden sich in Abschnitt 2.7.2.2.2.

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die seitens des pU vorgenommene Operationalisierung einer hohen Krankheitsaktivität wird bei der Selektion des Studienpools nicht als einschränkendes Kriterium verwendet.
- Bei der Studienselektion wird berücksichtigt, dass Basistherapie und Vergleichstherapie den jeweiligen Zulassungsstatus erfüllen müssen.
- Bei der Studienselektion wird geprüft, ob die Vergleichstherapie optimiert eingesetzt werden konnte.

Da die Einschlusskriterien der Nutzenbewertung maßgeblich von denen des pU abwichen, war eine eigene Nachselektion der Informationsbeschaffung durch das Institut notwendig (siehe Abschnitt 2.7.2.2.2 für die Ergebnisse der Überprüfung des Studienpools).

2.7.2.2 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.2.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, Anhang 4-B) des Dossiers.

Studienliste des pU

Der pU hat eine Liste der Studien vorgelegt, deren Stand (d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird) entgegen den Anforderungen der Dossievorlagen mehr als 3 Monate vor Einreichung des Dossiers zurückliegt (Angabe des pU: 15.06.2011). Es ist unklar, ob sich der Status einzelner Studien seit dem 15.06.2011 geändert hat oder inzwischen weitere Studien begonnen wurden.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Belimumab war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Der pU hat richtigerweise auf die Durchführung einer bibliografischen Recherche verzichtet.

Studienregister

Die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCT] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurde vom pU durchgeführt.

Aus der Prüfung dieser Suche ergaben sich Inkonsistenzen bei der Dokumentation der relevanten Studien (Tabelle 4-9) und dem resultierenden Studienpool (Tabelle 4-10). So wurden durch den pU in Tabelle 4-9 auch nicht relevante (d. h. nicht den Einschlusskriterien des pU entsprechende) Studien aufgeführt (z. B. LBSL01).

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde durch das Institut eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, dem ICTRP Search Portal sowie dem Studienregister „Clinical Trial Register“ von GlaxoSmithKline durchgeführt. Eine Überprüfung des Studienregisters ClinicalStudyResults.org durch das Institut war nicht möglich, da dieses online nicht mehr zu erreichen ist. Hieraus ergaben sich keine zusätzlichen relevanten Studien.

Zu weiteren inhaltlichen Mängeln der Studienselektion und Konsequenzen für die Nutzenbewertung siehe Abschnitt 2.7.2.2.2.

2.7.2.2.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der im Dossier dargestellte Studienpool enthält 2 aus Sicht des pU relevante eingeschlossene Studien (BLISS52 und BLISS76) für den direkten Vergleich von Belimumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.1 dargestellt, basiert dieser Studienpool jedoch zum einen auf einem inadäquaten Ausschlusskriterium zur „Kontrolle der optimierten Standardtherapie“, zum anderen weichen die Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung auch an anderer Stelle wesentlich von denen des pU ab.

Aus diesem Grund waren eine eigene Recherche und eine inhaltliche Nachselektion der Informationsbeschaffung (Durchsicht der Studienliste des pU und Studienregistersuche) durch das Institut notwendig, um den vom pU angegebenen Studienpool zu überprüfen.

Aus diesen Bewertungsschritten ergab sich eine für die Nutzenbewertung relevante Studie mit Belimumab (LBSL02), die in der Studienliste des pU zwar genannt ist, allerdings nachfolgend von ihm aus der Bewertung explizit ausgeschlossen wurde. Im Gegensatz dazu sind die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Studien (BLISS52 und BLISS76) aus Sicht des Instituts mit Blick auf die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung (Bewertung des Zusatznutzens von Belimumab) nicht relevant.

Der pU begründet seine Wahl des Studienpools im Dossier. Dabei benennt er insbesondere folgende Argumente:

- Kontrolle der Veränderungen der Standardtherapie
- Entwicklung von Belimumab im Einklang mit regulatorischen Anforderungen
- Unterschiede bei Patientenpopulation und Endpunkten zwischen den BLISS-Studien und der LBSL02-Studie

Kontrolle der Veränderungen der Standardtherapie

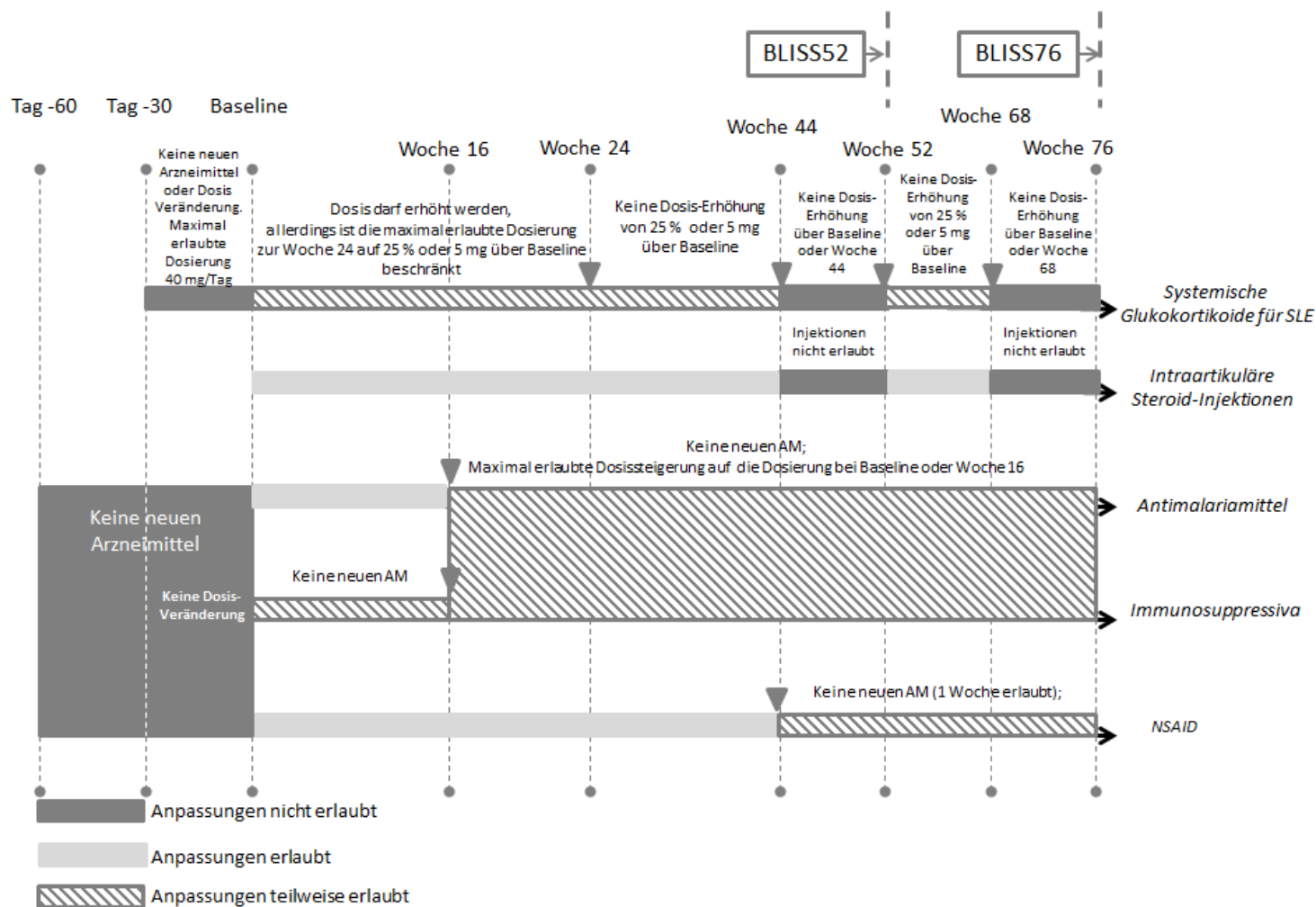
Zur Begründung seines Studienpools adressiert der pU insbesondere den Aspekt der Kontrolle der Veränderungen der Standardtherapie. Wie in Abschnitt 2.7.1 dargestellt, wird in diesem Zusammenhang nachfolgend die Argumentation des pU aus Modul 3, Abschnitt 3.1.2 mitberücksichtigt.

Der pU beschreibt im Dossier, dass die Anpassung der Begleittherapie in der LBSL02-Studie ohne Restriktionen möglich war. Der pU argumentiert hierzu, dass dadurch in der LBSL02-Studie höhere Unterschiede der mittleren Steroid-Dosis im Studienverlauf und der Raten der Patienten, deren Steroid-Dosis im Studienverlauf auf $> 7,5\text{mg/d}$ erhöht wurde, zwischen der Interventionsgruppe (Belimumab plus Standardtherapie) und der Kontrollgruppe (optimierte Standardtherapie plus Placebo) beobachtet wurden als in den BLISS-Studien. Der Behandlungseffekt von Belimumab sei in der LBSL02-Studie laut pU viel stärker über Veränderungen der Begleitmedikation abgebildet als in den BLISS-Studien. In den BLISS-Studien war die Anpassung der Begleittherapie strengeren Restriktionen unterworfen, dadurch wurde laut pU „der Behandlungseffekt von Belimumab (vs. Placebo) direkter im primären Wirksamkeitsendpunkt abbildbar“.

Zunächst ist erneut anzumerken, dass die Restriktionen in der Anpassung der Standardtherapie aus Sicht des Instituts für die Fragestellung der vorliegenden Bewertung kritisch anzusehen sind (siehe Abschnitt 2.7.2.1). Obwohl keine etablierte Definition einer optimierten Standardtherapie des SLE existiert, ist in diesem Zusammenhang mit Blick auf die hohe Variabilität der Erkrankung und deren schubweisen Verlauf [16] zu verstehen, dass sie für jeden einzelnen Patienten individuell definiert wird und ggf. nach Verträglichkeit und Wirkung und je nach Krankheitsaktivität im Laufe der Behandlung angepasst (optimiert) wird [15].

Einen wichtigen Bestandteil der Standardtherapie bilden Glukokortikoide [17], deren Einsatz gemäß der Krankheitsaktivität von zentraler Bedeutung ist [15,16,18]. In der LBSL02-Studie war die Anpassung der Standardtherapie jederzeit im Behandlungsverlauf möglich [19]. In den BLISS-Studien war dagegen insbesondere die Gabe von Glukokortikoiden eingeschränkt: ab Studienwoche 24 musste die Steroid-Dosis in einem engen Bereich bleiben, und die Dosis-Erhöhung wurde 8 Wochen vor der Endpunkt-Erhebung nicht mehr erlaubt (ab Woche 44 in beiden Studien und zusätzlich ab Woche 68 in der BLISS76-Studie) [20,21(S.31-32; S.42),22]. Die Restriktionen betrafen aber auch die Gabe von anderen Wirkstoffen, die die

Krankheitsaktivität beeinflussen können und den Effekt von Belimumab reduzieren können [20], wie Immunomodulatoren (keine neuen Medikamente im Studienverlauf und ab Woche 16 keine Dosis-Erhöhung über Baseline oder Woche 16), Antimalariamitteln (ab Woche 16 keine neuen Medikamente und keine Dosis-Erhöhung über Baseline oder Woche 16) und NSAID (keine neuen Medikamente ab Woche 44) [20,21(S.33-35),22]. Die nachfolgende Abbildung 1 zeigt die Vorgaben für die Standardtherapie in den Studien BLISS52 und BLISS76 in der Übersicht.



†: Vorgaben zur Steroidgabe für andere Indikationen als SLE sowie Tagesdosen von Acetylsalicylsäure sind nicht abgebildet. Die Beschriftungen betreffen nur die Beschränkungen in der Standardtherapieanpassung. Erlaubte Anpassungen (Gabe neuer Medikamente oder Dosis-Veränderung) wurden nicht detailliert dargestellt.

AM: Arzneimittel

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Vorgaben zur Standardtherapie in den Studien BLISS52 und BLISS76†.

Es folgt aus den beschriebenen Studiencharakteristika, dass, obwohl die Anpassung der Begleittherapie in den BLISS-Studien in einem gewissen Rahmen erlaubt wurde, eine optimierte Behandlung mit der Standardtherapie durch diese Protokollvorgaben nicht mehr sichergestellt war. Damit wurden die BLISS-Studien nicht gegenüber der für die vorliegende Bewertung definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt, da das Kriterium der Optimierung dieser Therapie nicht mehr erfüllt wird.

Dass in den BLISS-Studien nicht unbedingt von einer optimierten Therapie auszugehen ist, wird auch durch Daten aus den BLISS-Studien gestützt: Anstieg der Abbruchrate nach Woche 24 [21(S.41)], höhere Raten der Patienten, die aufgrund der nicht protokollkonformen Medikamentengabe in der Vergleichsgruppe im Vergleich zu Belimumab als Protokollversager definiert wurden und dadurch gemäß Protokollvorgaben aus der Studie genommen werden mussten [20,21(S.29),23]. Die Patienten sind primär aufgrund von unerlaubter Modifikation der Steroidtherapie vom Protokoll abgewichen (Modul 3, Tabelle 3-7 des Dossiers), was darauf hindeutet, dass es einen großen Bedarf der Anpassung dieser Medikamente gab, der durch die Protokollvorgaben offensichtlich nicht gedeckt werden konnte. Es ist grundsätzlich möglich, dass die Patienten, die Protokollverletzer waren, einen höheren individuellen Nutzen oder Schaden hätten erreichen können, wenn deren Basistherapie uneingeschränkt hätte optimiert werden könnte. Die vom pU durchgeführte Robustheitsanalyse des primären Wirksamkeitsendpunktes ist aus Sicht des Instituts für die Klärung dieses Punktes nur unzureichend geeignet. Bei dieser Analyse wurden alle Patienten, die als Therapieversager aufgrund unerlaubter Gabe der Begleitmedikation definiert wurden, als Therapieansprecher gezählt, wenn sie ansonsten alle Response-Kriterien erfüllten. Aufgrund des Studiendesigns lässt sich aber nicht sicherstellen, dass die Protokollvorgaben nicht bereits vor dem Zeitpunkt der Protokollverletzung die individuelle Therapie maßgeblich im Sinne fehlender Optimierung beeinflusst haben.

Auch in der Screening-Phase der BLISS-Studien war die Gabe der Standardtherapie durch Ein- und Ausschlusskriterien eingeschränkt. Dadurch ist es denkbar, dass ein Teil der eingeschlossenen Patienten schon zu Studienbeginn keine optimierte Standardtherapie erhalten hat. Im Zulassungstext von Belimumab wird allerdings nicht die Vorbehandlung mit einer optimierten Standardtherapie gefordert. Aus Sicht des Instituts lässt sich daraus schließen, dass die Anwendung von Belimumab als Zusatztherapie bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, bei denen die Standardtherapie schon optimiert oder noch nicht optimiert ist, möglich ist. Dieses breite Patientenkollektiv wurde in die BLISS-Studien tatsächlich eingeschlossen, allerdings finden sich im Dossier des pU keine differenzierenden Aussagen für diese beiden Therapiesituationen.

Insgesamt ergibt sich, dass die BLISS-Studien darauf ausgelegt waren, die Bewertung der therapeutischen Wirksamkeit und Verträglichkeit gemäß Zulassungsanforderungen nachzuweisen, für den Nachweis des Zusatznutzens jedoch ungeeignet sind. Grund ist dabei nicht die Placebogabe, sondern die Tatsache, dass die Standardtherapie in der

Vergleichstherapie nicht individuell optimiert werden konnte. Im begleitenden Editorial zur Vollpublikation der BLISS52-Studie im Lancet wird hierzu treffend geschrieben (übersetzt):

„Der finale Schlüssel zum Erfolg war die Vorgabe angemessener Restriktionen der immunmodulatorischen Begleittherapie. In Studien bei immunmedierten Erkrankungen werden die Behandlungseffekte der Begleittherapie oft übersehen“ [24].

Im Gegensatz zu den BLISS-Studien konnte in der LBSL02-Studie die Standardtherapie nach tatsächlichem Bedarf im Studienverlauf optimiert werden [19]. Dementsprechend steht mit der LBSL02-Studie eine direkt vergleichende Zusatznutzen-Studie zur Verfügung. Die obigen Ausführungen des pU zu höheren Unterschieden in der Begleittherapie in den Studienarmen der LBSL02-Studie im Gegensatz zu den BLISS-Studien unterstützen dies.

Entwicklung von Belimumab im Einklang mit regulatorischen Anforderungen

In Modul 3, Abschnitt 3.1.2 und Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1 des Dossiers führt der pU Folgendes aus: (1) Die Protokollvorgaben hinsichtlich der Rahmenbedingungen für die erlaubte und nicht erlaubte Begleittherapie seien im Einklang zu den FDA-Richtlinien entwickelt; (2) die LBSL02-Studie besetze u. a. aufgrund geringer Kontrolle der Basismedikation im Zulassungsverfahren einen unterstützenden Wert, während BLISS-Studien pivotal und hypothesenprüfend seien, und verweist auf den CHMP-Bericht.

Dass die FDA-Richtlinien in den Protokollvorgaben zur Begleittherapie in den BLISS-Studien umgesetzt wurden und die Studie LBSL02 einen hypothesengenerierenden Wert für das Zulassungsverfahren hatte, ist für die Einschätzung der Relevanz dieser Studien für die Bewertung des Zusatznutzens zunächst unerheblich. Die Richtlinien und Schlussfolgerungen der Zulassungsbehörden werden durch die vorliegende Nutzenbewertung auch nicht infrage gestellt. Die jeweiligen Vorgehensweisen des Instituts und der regulatorischen Behörden sind primär von den gesetzlich festgeschriebenen Aufgaben und den zu bearbeitenden Fragestellungen abhängig. Es ist ein Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung zu beurteilen, ob Belimumab als Zusatztherapie zur Standardtherapie einen Zusatznutzen gegenüber alleiniger Optimierung der Standardtherapie hat. Mit dem Ausschluss der LBSL02-Studie und dem Einschluss der BLISS-Studien führt der pU die Informationsbeschaffung und die Bewertung primär mit Blick auf die von ihm aufgeworfene Fragestellung zum Nachweis von therapeutischer Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Belimumab durch, ohne die eigentlich relevante Fragestellung des Zusatznutzens gegenüber der optimierten Standardtherapie zu adressieren.

Unterschiede bei Patientenpopulation und Endpunkten zwischen den BLISS-Studien und der LBSL02-Studie

Der pU erwähnt im Dossier, dass eine andere (im Vergleich zu den BLISS-Studien) Population in die LBSL02-Studie eingeschlossen wurde, beschreibt aber nicht, worin die Unterschiede bestanden und inwiefern dies die Studie als irrelevant einstufen lässt. Auch die Aussage des pU, dass aufgrund unterschiedlicher Studienpopulationen eine metaanalytische

Zusammenfassung der Studien nicht sinnvoll wäre, spricht nicht gegen den Studieneinschluss. Wenn die BLISS-Studien relevant wären, hätte der pU beschreiben können, worin die Unterschiede zwischen den Populationen bestehen, und ggf. unterschiedliche Aussagen für unterschiedliche Patientengruppen auf Basis der BLISS-Studien einerseits und auf Basis der LBSL02-Studie andererseits ableiten können. Eine metaanalytische Zusammenfassung aller 3 Studien ist hierfür nicht erforderlich. Dem widerspricht auch nicht, dass in die LBSL02-Studie auch Patienten außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets von Belimumab eingeschlossen wurden (mit geringerem Schweregrad). Denn dies trifft auch für die BLISS-Studie zu, und der pU hat dies durch entsprechende Analysen der Zulassungspopulation der BLISS-Studien adressiert. Dies wäre auch für die LBSL02-Studie möglich gewesen.

Als weiteres Argument zum Ausschluss der LBSL02-Studie benennt der pU unterschiedliche Definitionen der primären Wirksamkeitsendpunkte. Das Institut folgt dem pU diesbezüglich nicht. Zunächst ist darauf hinzuweisen, dass sich der pU bei den Einschlusskriterien nicht auf eine bestimmte Operationalisierung der Endpunkte beschränkt, sondern beispielsweise allgemein „Krankheitsaktivität“ als patientenrelevant angibt. Dessen ungeachtet ist es für den Studieneinschluss nicht ausschlaggebend, welche Endpunkte in den Studien als primäre Endpunkte erhoben wurden, sondern ob sie patientenrelevant sind. Es soll grundsätzlich die Patientenrelevanz aller untersuchten Endpunkte überprüft werden.

Darüber hinaus wäre, wie oben erwähnt, eine separate Darstellung der Studienergebnisse der LBSL02-Studie und der BLISS-Studien denkbar.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Insgesamt kann das Institut der Auswahl der Studien vom pU mit Blick auf die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht folgen. Als Konsequenz ergibt sich daraus, dass der vom pU dargestellte Studienpool für die Beantwortung der Fragestellung nicht relevant ist, eine relevante Studie des pU von ihm jedoch ohne ausreichende Begründung ausgeschlossen wurde. Dies spiegelt sich in der Einschätzung zum Zusatznutzen von Belimumab wider (siehe Abschnitte 2.4 und 2.5).

2.7.2.3 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Der pU hat keine Studien in die Bewertung aufgenommen, in denen die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung vom G-BA optimiert eingesetzt wurde. Daher wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise nicht kommentiert.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Methodik der Beschreibung des Studiendesigns und Patientencharakteristika sind nachvollziehbar. Da der pU in seinem Dossier keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien bzw. Analysen vorgelegt hat und damit auch die Ausführungen des pU zu Studienergebnissen nicht relevant sind, wird an dieser Stelle auf Kommentare zu Endpunkten verzichtet.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Da die statistische Methodik für die Bewertung des Dossiers nicht relevant ist, wird sie nicht kommentiert.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Eine unmittelbare Konsequenz für die Nutzenbewertung ergibt sich nicht.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Der pU schließt keine relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie in die Bewertung ein, daher sind auch die Ausführungen des pU zu Studienergebnissen nicht relevant. Damit entfallen weitere Kommentare zu Studiendesign, Verzerrungspotenzial, Population etc.

Für die Nutzenbewertung ergibt sich daraus die Konsequenz, dass keine Ergebnisse vorliegen, aus denen sich ein Zusatznutzen von Belimumab gegenüber der Vergleichstherapie ableiten lässt.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Belimumab eingesetzt.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Belimumab herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Belimumab herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU schließt keine relevanten Studien mit Belimumab im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (optimierten Standardtherapie) in die Bewertung ein. Die im Dossier getroffenen Aussagen zur Aussagekraft der Nachweise beziehen sich ausschließlich auf Studien, in denen die Standardtherapie nicht optimiert eingesetzt wurde.

Für die Nutzenbewertung ergibt sich daraus die Konsequenz, dass die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise für die vorliegende Nutzenbewertung irrelevant sind.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU schließt keine relevanten Studien mit Belimumab im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (optimierten Standardtherapie) in die Bewertung ein. Die Aussagen, die im Dossier zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens bzw. zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen getroffen werden, beziehen sich ausschließlich auf Studien, in denen die Standardtherapie nicht optimiert eingesetzt wurde.

Aus den Angaben des pU zum Zusatznutzen einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ergeben sich insgesamt keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Belimumab eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Belimumab herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.6) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung wird vom pU nachvollziehbar und sehr ausführlich beschrieben.

Die vom pU beschriebene Zielpopulation ist laut Fach- und Gebrauchsinformation [3] eine erwachsene Patientenpopulation mit aktivem Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematodes, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweist.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt den therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung verständlich und nachvollziehbar. Belimumab wirke laut Angaben des pU als Zusatztherapie besonders bei Patienten mit Zeichen einer hohen Krankheitsaktivität trotz individueller Basismedikation. Die Ansprechrate auf die Therapie wird bei dieser Personengruppe gemäß pU erhöht, die Krankheitsaktivität gesenkt, Schübe reduziert, Steroide eingespart sowie die Lebensqualität der Patienten verbessert.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Zielpopulation

Der pU gibt an, dass es keine verlässlichen Daten aus Deutschland gibt. Aus diesem Grund hat der pU Studien aus europäischen Ländern herangezogen, um daraus Zahlen für Deutschland abzuleiten. Der pU verwendet als Grundlage für die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz 9 Studien aus 8 europäischen Ländern [25-33]. Die Punktschätzer dieser Studien variieren für die Inzidenz zwischen 0,2 bis 0,5 pro 10 000 und für die Prävalenz zwischen 2,1 bis 6,8 pro 10 000. Der pU führt diese 9 Studien anhand einer Meta-Analyse zusammen, um einen Wert für Deutschland zu bestimmen. Dieser Wert beträgt für die Prävalenz 3,8 pro 10 000 mit einem Konfidenzintervall von 3,0 bis 4,7 pro 10 000. Für die Inzidenz führt der pU keine Meta-Analyse durch.

Ausgehend von einer Bevölkerung von 68 291 300 über 18- Jährigen [34] und einer Prävalenz von 3,8 pro 10 000 geht der pU von 25 951 erwachsenen SLE-Patienten in Deutschland aus. Bei diesen Patienten geht der pU auf Grundlage einer Marktforschungsstudie [35] von 58 % chronisch aktiven SLE-Patienten aus. Von diesen chronischen aktiven Patienten haben laut pU 52 % der Patienten eine hohe Krankheitsaktivität (positive Anti-dsDNA und niedriges

Komplement) (aktiver SLE) [36]. Somit geht der pU von einer Zielpopulation von 7827 Patienten in Deutschland aus.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU geht für die nächsten 5 Jahre von einer stabilen Inzidenz und Prävalenz aus. Diese Einschätzung ist aus Sicht des Instituts plausibel.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU geht davon aus, dass 90 % [34] der Bevölkerung in Deutschland gesetzlich krankenversichert sind, und gibt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielgruppe mit 7044 Patienten an. Aus Sicht des Instituts kann dieser Wert sowohl über- als auch unterschätzt sein.

Bewertung

Das Institut teilt die Auffassung des pU, dass die Datenlage zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland schlecht ist. Bei der Verwendung von Zahlen aus anderen europäischen Ländern diskutiert der pU jedoch nicht hinreichend, inwieweit die Übertragbarkeit auf Deutschland gegeben ist. Insbesondere, da in den Studien unterschiedliche Krankheitsdefinitionen verwendet wurden (Johnson et al. [29] und Nightingale [30]). Zudem sind die Prävalenzschätzer der einzelnen Studien nicht in allen Fällen altersstandardisiert und beziehen sich nicht nur, wie in der Herleitung des pU angenommen, auf die Bevölkerung der über 18-Jährigen. Mithin sind der vom pU errechnete Punktschätzer und auch die Anteilsschätzer für den Anteil der Patienten mit chronischer Erkrankung bzw. mit hoher Krankheitsaktivität mit hoher Unsicherheit behaftet, welche der pU nicht hinreichend berücksichtigt.

Die tatsächliche Zahl der GKV-Zielpopulation konnte durch das Institut nicht geschätzt werden, jedoch kann die Spannweite der Punktschätzer der 9 verwandten Studien einen Anhaltspunkt für die Größenordnung der Unsicherheit geben. Ausgehend von dieser Spannweite von 2,1 pro 10 000 [26] bis 6,8 pro 10 000 [25] und unter Verwendung der Anteilsschätzer für den Anteil der Patienten mit chronischer Erkrankung bzw. mit hoher Krankheitsaktivität resultiert eine Spannweite für die GKV-Zielpopulation von 4600 bis 14 800 erwachsenen Patienten.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde das Ausmaß des Zusatznutzens von Belimumab auf Basis der Daten als „Zusatznutzen nicht belegt“ eingestuft (siehe Abschnitte 2.4 und 2.5). Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen gemäß § 35a SGB V wird daher vom Institut nicht ausgewiesen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.7) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU für die Behandlungsdauer des zu bewerteten Arzneimittels, im Jahr 1 werden 14 Behandlungen pro Jahr verabreicht und ab Jahr 2 werden 13 Behandlungen pro Jahr verabreicht, sind korrekt [3].

Die Behandlungsdauer der optimierten Standardtherapie wird vom pU als kontinuierlich, d. h. 365 Tagen pro Jahr, angegeben. Dies erscheint aus der Sicht des Instituts plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für Belimumab sind korrekt. Belimumab ist jedoch als Zusatztherapie zu einer bereits laufenden Therapie indiziert, hierzu fehlen weitere Angaben.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie geht der pU von einer Gabe von 365 Defined Daily Dose (DDD) pro Jahr für jeden Wirkstoff aus. Es gilt zu beachten, dass DDDs zur Bestimmung des tatsächlichen Verbrauchs bei einer optimierten Standardtherapie nur bedingt aussagekräftig sind. Denn bei einer Optimierung wird der regelhafte Verbrauch durch individuelle Dosisanpassung und / oder Kombination von Wirkstoffen an den jeweiligen Patienten angepasst.

3.2.3 Kosten

Die Angaben der Kosten für Belimumab sind in ihrer Größenordnung plausibel. Jedoch fehlen Angaben zu den Kosten für die Begleittherapie, da Belimumab lediglich eine Zusatztherapie darstellt.

Die vom GBA vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie ist die optimierte Standardtherapie (Chloroquin/Hydroxychloroquin, NSAID, Glukokortikoide, Azathioprin, ggf. Cyclophosphamid) unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen des jeweiligen Zulassungsstatus (siehe Abschnitt 2.2). Jedoch geht der pU bei der Auswahl der Wirkstoffe für die Kalkulation der Kosten (Tabelle 3-29 im Dossier) über die vom G-BA vorgeschlagene zweckmäßige Vergleichstherapie hinaus.

Aus Sicht des Instituts sollten, wo möglich, Preise der Festbetragsgruppen statt der Preise einzelner Arzneimittel herangezogen werden. Ansonsten sind stellvertretend, wie vom pU getan, ausgewählte Arzneimittel der jeweiligen Wirkstoffgruppe für die Kostenberechnung heranzuziehen. Der pU hat jedoch einen gewichteten Gesamtpreis für die zweckmäßige

Vergleichstherapie angegeben, indem er die von ihm betrachteten Wirkstoffe mit Verbrauchsanteilen gewichtet. Die genaue Herleitung und Übertragbarkeit der verwendeten Gewichte auf die Zielpopulation kann das Institut nur bedingt nachvollziehen. Zudem wird durch dieses Vorgehen ein synthetischer Patient konstruiert, der in der Zielpopulation nicht existiert. Aufgrund dieser inhärenten Problematik muss die vom pU gewählte Methode kritisch gesehen werden, zumal dieser gewichtete Gesamtpreis u. a. auch Wirkstoffe enthält, welche nicht Teil der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Aus Sicht des pU fallen bei einer regelhaften Anwendung von Belimumab keine weiteren fachinformationsgetriebenen GKV-Zusatzleistungen an. Diese Darstellung ist aus Sicht des Instituts nach der derzeitigen Fassung der Fachinformation [3] plausibel. Das Institut gibt jedoch zu bedenken, dass es laut Fach- und Gebrauchsinformation bei der Verabreichung von Belimumab zu Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen kommen kann und Belimumab daher in einer Einrichtung verabreicht werden muss, in der die notwendigen Voraussetzungen für die sofortige Behandlung derartiger Reaktionen gegeben sind.

Nach Darstellung des pU entstehen keine zusätzlichen GKV-Leistungen gemäß Fachinformation aufseiten der optimierten Standardtherapie. Diese Darstellung ist aus Sicht des Instituts plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Darstellung der Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel durch den pU ist unvollständig. Belimumab ist als Zusatztherapie zu einer bereits laufenden Therapie indiziert, jedoch fehlen hierzu weitere Angaben.

Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie verwendet der pU einen gewichteten Gesamtpreis, indem er die von ihm betrachteten Wirkstoffe mit Verbrauchsanteilen gewichtet. Dies ist aus Sicht des Institutes kritisch zu sehen (siehe Abschnitt 3.2.3).

Bei den nachfolgenden Angaben des Instituts zu den Jahrestherapiekosten sind, wo möglich, Preise der Festbetragsgruppen statt der Preise einzelner Arzneimittel herangezogen worden bzw. es sind stellvertretend ausgewählte Arzneimittel der jeweiligen Wirkstoffgruppe für die Kostenberechnung herangezogen worden. Aufgrund der patientenindividuellen Variabilität in der Dosierung einer optimierten Standardtherapie können die folgenden Angaben des Instituts lediglich eine Orientierung darstellen, denn bei einer optimierten Standardtherapie wird nicht nur die Wirkstoffmenge angepasst, sondern es werden auch häufig Kombinationen von Wirkstoffen gegeben. Daher geht das Institut in seinen Berechnungen einmal von der minimalen und der maximalen empfohlenen Gabe des jeweiligen Wirkstoffs bei SLE aus, um somit eine Spannweite als Orientierung zu berichten. Dies kann jedoch die Versorgungsrealität eines einzelnen Patienten nicht abbilden, zumal die tatsächliche Erhaltungsdosis von

bestimmten Wirkstoffen unterhalb der minimalen empfohlenen Dosis liegen kann. Ein unterer Orientierungswert der Jahrestherapiekosten bei der minimalen, kontinuierlichen Gabe des günstigsten Wirkstoffes (NSAID) liegt bei 36,74 €

Tabelle 2: Beispielrechnungen für ausgewählte Arzneimittel der Wirkstoffgruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und die resultierenden Jahrestherapiekosten bei kontinuierlicher Gabe der minimalen und maximalen empfohlenen Dosierung bei SLE (tagesgenau ohne Verwurf)

Wirkstoffgruppe	Stellvertretendes Arzneimittel (Pharmazentralnummer in Klammern)	Preis der Festbetragsstufe in Euro	Empfohlene tägliche Dosierung laut FuG in mg	Empfohlene tägliche Dosierung laut FuG in DDD	Jahrestherapiekosten bei täglicher Gabe in Euro	
					Minimale empfohlene Dosierung	Maximale empfohlene Dosierung
Glukokortikoide	Prednisolon AL [®] 5mg N100, Tabl. (P4208358)	14,18	40–100 (während eines Krankheits-schubes)	4–10 (während eines Krankheits-schubes)	414,06 (während eines Krankheits-schubes)	1035,14 (während eines Krankheits-schubes)
			5–15 (Erhaltungsdosis)	0,5–1,5 (Erhaltungsdosis)	51,76 (Erhaltungsdosis)	155,27 (Erhaltungsdosis)
	Prednison Hexal [®] 5mg Tabl. N3 100 St. (P2461136)	15,52	40–100 (während eines Krankheits-schubes)	4–10 (während eines Krankheits-schubes)	453,18 (während eines Krankheits-schubes)	1132,96 (während eines Krankheits-schubes)
			5-15 (Erhaltungsdosis)	0,5-1,5 (Erhaltungsdosis)	56,65 (Erhaltungsdosis)	169,94 (Erhaltungsdosis)
NSAID	Ibuprofen CT [®] 600 mg N3, 100 St. (P4190902)	17,31	1200-2400	1–2	126,36	252,73
	Diclofenac 100 retard Heumann [®] Tabl. 100 St, N3 (P3540754)	20,13	50–100	0,5–1	36,74	73,47

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Beispielrechnungen für ausgewählte Arzneimittel der Wirkstoffgruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und die resultierenden Jahrestherapiekosten bei kontinuierlicher Gabe der minimalen und maximalen empfohlenen Dosierung bei SLE (tagesgenau ohne Verwurf) (Fortsetzung)

Wirkstoffgruppe	Stellvertreten des Arzneimittel (Pharmazentralnummer in Klammern)	Preis der Festbetragsstufe in Euro	Empfohlene tägliche Dosierung laut FuG in mg	Empfohlene tägliche Dosierung laut FuG in DDD	Jahrestherapiekosten bei täglicher Gabe in Euro	
					Minimale empfohlene Dosierung	Maximale empfohlene Dosierung
Hydroxychloroquin / Chloroquin	Quensyl [®] Tabl. 200 mg 100 St, N3 (P4596863)	28,31	200–400	0,3–0,6	103,33	206,66
	Resochin [®] Tabl. 250 mg, 100 St, N3 (P4342341)	28,31	125–375	0,3–0,5	51,67	155,00
Azathioprin	Azathioprin Hexal [®] 75 mg 100 St, N3 (P7504413)	56,29 01.08.2011 Zu diesem Datum erstmalig Festbetrag	75–225	5–15	205,46	616,38

FuG: Fach- und Gebrauchsinformation; DDD: Defined Daily Dose

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU stellt die möglichen Versorgungsanteile von Belimumab anhand eines vergleichenden Markteintritts der ersten Biologika dar und schätzt die Marktdynamik ähnlich ein. Die Angaben in diesem Bereich sind sehr spekulativ und können aus Sicht des Instituts sowohl eine Über- als auch Unterschätzung darstellen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Aus den Kritikpunkten ergeben sich folgende Konsequenzen: Es ist deutlich, dass sowohl die Prävalenz- als auch Inzidenzraten mit einer sehr hohen Unsicherheit behaftet sind. Die Zielpopulation kann daher durchaus niedriger als auch höher als angenommen liegen.

Die Darstellungen des pU zu den Kosten der Therapie sind unvollständig und nur bedingt nachvollziehbar.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Bei den allgemeinen Angaben zum Arzneimittel beschreibt der pU den Wirkmechanismus von Belimumab und vergleicht diesen in nachvollziehbarer Weise mit den Wirkmechanismen anderer in Deutschland zugelassener sowie „off-label“ angewendeten Wirkstoffen. Für die Nutzenbewertung ergibt sich hieraus keine Konsequenz.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Der pU stellt neben dem für Deutschland gültigen Zulassungsstatus auch den internationalen Zulassungsstatus dar. Es lagen keine Zulassungen vor, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Als Konsequenz für die Nutzenbewertung ergab sich, dass zur Identifizierung von relevanten Studien zu Belimumab keine bibliografische Recherche erforderlich war.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Abschnitt 3.4.1 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus der Fach- oder Gebrauchsinformation ergeben. Die seitens des pU gemachten Angaben sind jedoch insbesondere im Abgleich mit den Inhalten von Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation von Belimumab [3] nicht umfassend. Es befinden sich dort z. B. Angaben zu Überwachungsmaßnahmen, welche in Abschnitt 3.4.1 des Dossiers nicht dargestellt werden.

Abschnitt 3.4.3. des Dossiers soll Angaben zu vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans sowie Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen beinhalten. Die in Dossier des pU gemachten Angaben sind aber unvollständig. Über die Routine Pharmakovigilanz hinausgehende Maßnahmen werden nicht benannt, sind der für diesen Abschnitt geforderten Quelle jedoch zu entnehmen. Es wäre der Vollständigkeit des Abschnitts dienlich, auch die

Pharmakovigilanzaktivitäten vollständig auszuführen und somit eine Transparenz z. B. hinsichtlich der geplanten Studien zu schaffen.

Er ergibt sich keine unmittelbare Konsequenz für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Belimumab 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.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die durch den pU in die Bewertung herangezogenen Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (optimierte Standardtherapie: Chloroquin/Hydroxychloroquin, NSAID, Glukokortikoide und Azathioprin unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus der Wirkstoffe) nicht relevant. Für Belimumab ergaben sich demzufolge auch keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten. Es gibt daher keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Belimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Aufgrund der schlechten Datenlage in Deutschland zieht der pU Vergleichsdaten aus anderen europäischen Ländern heran. Jedoch diskutiert der pU nicht hinreichend, inwieweit die Übertragbarkeit auf Deutschland gegeben ist. Mithin sind die vom pU verwandten Punktschätzer mit hoher Unsicherheit behaftet, welche der pU nicht hinreichend berücksichtigt. Ein Anhaltspunkt für die Größenordnung der Unsicherheit kann in der Spannweite der Prävalenzschätzer der Studien gesehen werden (2,1 bis 6,8 SLE-Patienten pro 10 000): Diese führt zu einer Spannweite für die GKV-Zielpopulation von 4600 bis 14 800 Patienten.

Tabelle 3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Belimumab	7044 [†]	Die Vorgehensweisen des pU zur Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation und somit auch das Ergebnis sind mit großer Unsicherheit behaftet. Der Hersteller gibt keine Spannweite an und führt keine Sensitivitätsanalyse durch. Aus Sicht des Instituts ist eine halb, aber auch doppelt so große Zielpopulation möglich.
[†] : Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer		

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Die Berechnungen des pU zu den Jahrestherapiekosten sind aufgrund der in Abschnitt 3.2 angeführten Mängel fehlerhaft.

Bei den Angaben des Instituts zu den Jahrestherapiekosten sind, wo möglich, Preise der Festbetragsgruppen statt der Preise einzelner Arzneimittel herangezogen worden bzw. es sind stellvertretend ausgewählte Arzneimittel der jeweiligen Wirkstoffgruppe für die Kostenberechnung herangezogen worden. Aufgrund der patientenindividuellen Variabilität in der Dosierung einer optimierten Standardtherapie können die folgenden Angaben des Instituts lediglich eine Orientierung darstellen, denn bei einer optimierten Standardtherapie wird nicht nur die Wirkstoffmenge angepasst, sondern es werden auch häufig Kombinationen von Wirkstoffen gegeben. Daher geht das Institut in seinen Berechnungen einmal von der minimalen und der maximalen kontinuierlich empfohlenen ganzjährigen Gabe des jeweiligen Wirkstoffs bei SLE aus, um somit eine Spannbreite als Orientierung zu berichten. Dies kann jedoch die Versorgungsrealität eines einzelnen Patienten nicht abbilden, zumal die tatsächliche Erhaltungsdosis von bestimmten Wirkstoffen unterhalb der minimalen empfohlenen Dosis liegen kann. Ein unterer Orientierungswert der Jahrestherapiekosten bei der minimalen, kontinuierlichen Gabe des günstigsten Wirkstoffes (NSAID) liegt bei 36,74 €

Tabelle 4: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (Angaben pU)	Kommentar des Instituts
Belimumab	Erwachsene 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	Abgabe als Fertigarzneimittel Jahr 1 21 738,36 [†] Ab Jahr 2 20 185,62 [†] Abgabe als Zubereitung Jahr 1 21 515,62 [†] Ab Jahr 2 19 978,79 [†]	Die Jahrestherapiekosten für die Abgabe als Fertigarzneimittel belaufen sich im Apothekenverkaufspreis für Jahr 1: 24 900,96 € nach Abzug der Rabatte 21 783,72 € [‡] . Für Jahr 2: 23 122,32 € [‡] und nach Abzug der Rabatte 20 227,74 € [‡] . Die geringfügigen Abweichungen entstehen durch Unterschiede in den zugrunde gelegten Rabatten.

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (Angaben pU)	Kommentar des Instituts
Zweckmäßige Vergleichstherapie (optimierte Standardtherapie)	s. o.	300,04–996,35 [†]	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind nur bedingt nachvollziehbar, u. a. stellen die ausgewiesenen Jahrestherapiekosten pro Patient ein nach Versorgungsanteilen gewichtetes Mittel dar. Die hier wiedergegebenen Kosten für das einzelne Medikament geben nur den Anteil dieses Medikaments an den vom pU ausgewiesenen Jahrestherapiekosten pro Patient wieder. Als Orientierung berichtet das Institut nachfolgend die resultierenden Jahrestherapiekosten bei kontinuierlicher, d .h. ganzjähriger Gabe der minimalen und maximalen empfohlenen Dosierung bei SLE (tagesgenau ohne Verwurf). Dies kann jedoch die Versorgungsrealität eines einzelnen Patienten nicht abbilden, zumal die tatsächliche Erhaltungsdosis von bestimmten Wirkstoffen unterhalb der minimalen empfohlenen Dosis liegen kann.
Glukokortikoide	s. o.	Prednison [®] (4 * N3 und 40,2 % Versorgungsanteil): 21,45 [†]	€453,18–1132,96‡ (während eines Krankheitsschubes) 56,65–169,94 (Erhaltungsdosis)
		Prednisolon [®] (4 * N3 und 26,8 %): 12,21 [†]	€414,06–1035,14‡ (während eines Krankheitsschubes) €51,76–155,27 (Erhaltungsdosis)

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (Angaben pU)	Kommentar des Instituts
NSAID	s. o.	Ibuprofen [®] (8 * N3 und 17 %): 20,64 [†]	€126,36–252,73 [‡]
		Diclofenac [®] (4 * N3 und 21 %): 10,78 [†]	€36,74–73,47 [‡]
Hydroxychloroquin/ Chloroquin	s. o.	Quensyl [®] (8 * N3 und 36 %): 75,20 [†]	€103,33–206,66 [‡]
		Resochin [®] (4 * N3 und 12 %): 10,43 [†]	€51,67–155,00 [‡]
Azathioprin	s. o.	Azathioprin [®] (8 * N3 und 21 %): 87,48 [†]	€205,46–616,38 [‡]
[†] : Angaben des pU, [‡] : Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3 GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer, DDD: Defined Daily Doses			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen.

„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:

- *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“*

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelneuordnungsgesetz - AMNOG). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(67): 2262-2277.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 20.01.2011 [Zugriff: 30.01.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-577/VerfO_2011-01-20_2011-12-17.pdf.
3. GlaxoSmithKline. Benlysta 120 mg/400 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats: Fachinformation [online]. 07.2011 [Zugriff: 03.02.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Baxter Oncology. Endoxan: Fachinformation [online]. 11.2008 [Zugriff: 03.02.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(2): 195-205.
6. Schneider M. EULAR-Empfehlungen zur Behandlung des systemischen Lupus erythematosus. *Z Rheumatol* 2009; 68(7): 578-583.
7. Tseng CE, Buyon JP, Kim M, Belmont HM, Mackay M, Diamond B et al. The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54(11): 3623-3632.
8. Food and Drug Administration. Guidance for industry: systemic lupus erythematosus; developing medical drugs for treatment [online]. 06.2010 [Zugriff: 02.04.2012]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072063.pdf>.
9. Hay EM, Bacon PA, Gordon C, Isenberg DA, Maddison P, Snaith ML et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1993; 86(7): 447-458.
10. Mosca M, Bombardieri S. Assessing remission in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(6 Suppl 43): S100-S104.
11. European Medicines Agency. Benlysta: European Public Assessment Report; assessment report [online]. 2011 [Zugriff: 29.03.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002015/WC500110152.pdf.

12. Petri M, Singh S, Tesfasyone H, Malik A. Prevalence of flare and influence of demographic and serologic factors on flare risk in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *J Rheumatol* 2009; 36(11): 2476-2480. PMID: 19833757.
13. Alexander T, Biesen R, Jacobi A, Hoyer B, Bruns A, Hiepe F. Systemischer Lupus erythematosus: Zielkriterien der Behandlung. *Z Rheumatol* 2009; 68(1): 23-29.
14. Illei GG, Tackey E, Lapteva L, Lipsky PE. Biomarkers in systemic lupus erythematosus; II: markers of disease activity. *Arthritis Rheum* 2004; 50(7): 2048-2065.
15. Ioannou Y, Isenberg DA. Current concepts for the management of systemic lupus erythematosus in adults: a therapeutic challenge. *Postgrad Med J* 2002; 78(924): 599-606.
16. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. *Arthritis Rheum* 1999; 42(9): 1785-1796.
17. Zink A, Minden K, List SM. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Berlin: Robert Koch-Institut; 2010. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Band 49). URL: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/red8yNOhcqG2/PDF/221RfeT2UwYJ.pdf.
18. Aringer M, Hiepe F. Systemischer Lupus erythematosus. *Z Rheumatol* 2011; 70(4): 313-323.
19. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61(9): 1168-1178.
20. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377(9767): 721-731.
21. GlaxoSmithKline. Belimumab (Benlysta): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV; Modul 3 A; Zweckmäßige Vergleichstherapie; Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen; Kosten der Therapie für die GKV; Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. [Demnächst verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung>].
22. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011; 63(12): 3918-3930.
23. Center for Drug Evaluation and Research. Benlysta: application number 125370; statistical review(s) [online]. 09.03.2011 [Zugriff: 15.03.2012]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/125370Orig1s000StatR.pdf.
24. Stone JH. BLISS: lupus learns its lessons. *Lancet* 2011; 377(9767): 693-694.

25. Stahl-Hallengren C, Jönsen A, Nived O, Sturfelt G. Incidence studies of systemic lupus erythematosus in Southern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestations and good prognosis. *J Rheumatol* 2000; 27(3): 685-691.
26. Voss A, Green A, Junker P. Systemic lupus erythematosus in Denmark: clinical and epidemiological characterization of a county-based cohort. *Scand J Rheumatol* 1998; 27(2): 98-105.
27. Gourley IS, Patterson CC, Bell AL. The prevalence of systemic lupus erythematosus in Northern Ireland. *Lupus* 1997; 6(4): 399-403.
28. Alamanos Y, Voulgari PV, Siozos C, Katsimpri P, Tsintzos S, Dimou G et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Northwest Greece 1982-2001. *J Rheumatol* 2003; 30(4): 731-735.
29. Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England: relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum* 1995; 38(4): 551-558.
30. Nightingale AL, Farmer RD, De Vries CS. Incidence of clinically diagnosed systemic lupus erythematosus 1992-1998 using the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15(9): 656-661.
31. Nightingale AL, Farmer RD, De Vries CS. Systemic lupus erythematosus prevalence in the UK: methodological issues when using the General Practice Research Database to estimate frequency of chronic relapsing-remitting disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16(2): 144-151.
32. Govoni M, Castellino G, Bosi S, Napoli N, Trotta F. Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in a district of North Italy. *Lupus* 2006; 15(2): 110-113.
33. López P, Mozo L, Gutiérrez C, Suárez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a Northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. *Lupus* 2003; 12(11): 860-865.
34. Statistisches Bundesamt. Tabellen zur Krankheitskostenrechnung mit methodischer Beschreibung des Rechensystems für die Jahre 2002, 2004, 2006 und 2008; Fachserie 12 Gesundheit, Reihe 7.2 Krankheitskosten [online]. 11.08.2010 [Zugriff: 02.04.2012]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankheitskosten/Krankheitskosten2120720089004.pdf?__blob=publicationFile.
35. Double Helix. Benlysta market sizing: GLOBAL survey [unveröffentlicht]. 2010.
36. GlaxoSmithKline. Efficacy and safety of belimumab in a subgroup of systemic lupus erythematosus (SLE) patients with higher disease activity (anti-dsDNA positive and low complement): a pooled analysis of the HGS1006-C1056 (BLISS-52) and HGS1006-C1057 (BLISS-76) studies; synoptic clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Iking-Konert, Christof	ja	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Winkler-Rohlfing, Borgi; Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e. V.	nein	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?