



# Tragende Gründe

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Belimumab (neues Anwendungsgebiet: Systemischer Lupus erythematodes, $\geq 5$ Jahre)**

Vom 14. Mai 2020

### **Inhalt**

<b>Tragende Gründe .....</b>	<b>1</b>
<b>1. Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Belimumab (Benlysta®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	5
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	10
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	11
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	11
2.4 Therapiekosten .....	11
<b>3. Bürokratiekosten .....</b>	<b>16</b>
<b>4. Verfahrensablauf .....</b>	<b>16</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Belimumab (Benlysta®) wurde am 15. August 2011 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 21. Oktober 2019 hat Benlysta® die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. November 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Belimumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Zusatztherapie bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Februar 2020 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Belimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen, sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Belimumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Belimumab (Benlysta®) gemäß Fachinformation**

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

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder und Jugendliche von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls der Vortherapie und der Krankheitsaktivität und unter Auswahl von folgenden Therapien:

- Hydroxychloroquin, Chloroquin
- nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs)
- Glukokortikoiden
- Azathioprin

### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Zur Behandlung des systemischen Lupus erythematoses kommen grundsätzlich als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel nicht steroidale Antirheumatika (NSAIDs) (u.a. Ibuprofen), systemische Glukokortikoide (u.a. Prednisolon), Azathioprin, Antimalaria-Wirkstoffe (Chloroquin, Hydroxychloroquin) und Belimumab infrage. Zur Behandlung der Lupus nephritis kommt zusätzlich Cyclophosphamid als zugelassenes Arzneimittel infrage.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist in dem Anwendungsgebiet nicht angezeigt.

zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

- Belimumab (Beschluss nach § 35a SGB V vom 02.08.2012)
- Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis (Beschluss vom 21. September 2017)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zur Behandlung des systemischen Lupus erythematoses stehen die zuvor genannten Wirkstoffe zur Verfügung.

Die systematische Recherche ergab, dass für das Anwendungsgebiet „Behandlung der juvenilen SLE“ zum jetzigen Zeitpunkt kein einheitlicher Therapiealgorithmus existiert. Patienten mit juveniler SLE werden patientenindividuell unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der potentiellen Vortherapie und der vorherrschenden Krankheitsaktivität therapiert. Die Überlegenheit einzelner zugelassener Wirkstoffe ist im Rahmen der vorhandenen Evidenz nicht abschließend ersichtlich.

Patienten werden in der Regel zunächst auf eine optimierte Behandlung mit Glukokortikoiden, Antimalariamitteln (Hydroxychloroquin oder Chloroquin) und zur symptomatischen Behandlung auf NSAID eingestellt.

Bei unzureichendem Ansprechen kommen Immunsuppressiva (wie Azathioprin) zum Einsatz. Bei anhaltender hoher Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) trotz Standardtherapie, war Belimumab als Zusatztherapie bisher ausschließlich für Erwachsene zugelassen.

Arzneimittel, die als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt werden, müssen gemäß § 6, Abs. 3, Nr. 1, 5. Kapitel der VerfO des G-BA grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. Von diesem Grundsatz kann abgewichen werden, wenn durch den G-BA eine Verordnungsfähigkeit eines Arzneimittels im Off-Label gemäß § 30 Abs. 1 des Abschnittes K der AM-RL im betreffenden Anwendungsgebiet gegeben ist. Durch den Beschluss vom 21.

September 2017 über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL) der Anlage VI - Off-Label-Use zu Mycophenolatmofetil/ Mycophenolensäure bei Lupus nephritis (betreffend Klasse III-V), wurde eine entsprechende Regelung für den Einsatz von Mycophenolatmofetil/ Mycophenolensäure bei Lupus nephritis getroffen.

Cyclophosphamid ist ausschließlich für schwere, progrediente Formen von Lupus Nephritis zugelassen.

Die Lupus Nephritis (LN) ist eine Verlaufsform bzw. Organmanifestation des Lupus erythematodes, welche mit schwerwiegenden Komplikationen assoziiert sein kann. Die Behandlung von Patienten mit einer schweren LN (Klasse III-V) wird gemäß Fachinformation von Belimumab derzeit nicht empfohlen, so dass Cyclophosphamid und Mycophenolatmofetil/ Mycophenolensäure nicht indiziert und damit nicht Bestandteil der zugrundeliegenden zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität kommen somit für juvenile SLE Patienten ab 5 Jahren folgende Wirkstoffe infrage: Hydroxychloroquin, Chloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide, Azathioprin. Es wird vorausgesetzt, dass die Standardtherapie im Rahmen einer Studie in beiden Armen eingesetzt wird.

Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht.

Eine weitere Differenzierung der Patientenpopulation, im Sinne von Patienten die auf Standardtherapie versagt haben, wird aufgrund fehlender abgrenzender Kriterien sowie fehlender einheitlicher Therapieempfehlungen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Belimumab wie folgt bewertet:

Kinder und Jugendliche von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Belimumab bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III PLUTO vorgelegt.

Die Studie PLUTO ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation vs. Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation. Die Studie PLUTO besteht aus 3 Teilen: dem randomisierten Teil der Studie (Teil A; 52 Wochen), der Extensionsphase mit der Gabe von Belimumab (Teil B) für alle Patienten, die Teil A vollendeten, und der Nachbeobachtung ohne Gabe von Belimumab oder Placebo (Teil C) für Patienten, deren Teilnahme in Teil A oder B abgebrochen wurde. Die Dosierung von Belimumab erfolgte entsprechend der Fachinformation.

Die Patienten der Studie PLUTO erhielten eine patientenindividuelle Begleittherapie zur Behandlung des SLE.

Die in der Studie PLUTO verabreichte Begleitmedikation umfasste auch Wirkstoffe, die in Deutschland nicht zur Behandlung des SLE zugelassen sind (z. B. Tacrolimus) oder nur gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Off-label Use) verordnungsfähig sind (Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis). Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Gesamtpopulation (ITT-Population; 53 vs. 40 Patienten) ergänzend dar und zieht die Ergebnisse der Teilpopulationen ITT-ZVT1 (32 vs. 25 Patienten) und ITT-ZVT2 (21 vs. 14 Patienten) zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Die ITT-ZVT1-Population entspricht der ITT-Population ohne die Patienten, die Wirkstoffe als Begleitmedikation erhalten hatten, die in Deutschland nicht zugelassen sind (Methotrexat, Tacrolimus, Leflunomid). Die ITT-ZVT2-Population entspricht der ITT-ZVT1-Population ohne die Patienten, die im Studienverlauf mindestens einmal Mycophenolat als Begleitmedikation erhalten hatten.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird in den vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewerteten Populationen am besten in der ITT-ZVT2 Population abgebildet. Demzufolge wird für die Nutzenbewertung nur die vorgelegte Teilpopulation ITT-ZVT2 herangezogen.

In die Studie PLUTO wurden insgesamt 93 Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis < 18 Jahren mit aktivem SLE unter einer Vorbehandlung eingeschlossen. In der ITT-ZVT2 Population wurden im Verum-Arm 21 und im Vergleichsarm 14 Kinder und Jugendliche eingeschlossen. Von den in die Studie PLUTO eingeschlossenen Patienten der ITT-ZVT2 Population waren etwa 90% im Alter von 12 bis < 18 Jahren und etwa 10% im Alter von 5 bis < 12 Jahren. Die Charakteristika der Patienten in der ITT-ZVT2-Population der Studie PLUTO sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Die Krankheitsdauer war im Mittel etwa 2,5 Jahre, während die mittlere Krankheitsaktivität gemäß SELENA-SLEDAI-Score etwa 9,5 Punkte betrug. Die Diagnose SLE wurde anhand der American College of Rheumatology Kriterien gestellt. Laut Einschlusskriterien musste die Krankheitsaktivität des SLE bei Studieneinschluss zunächst  $\geq 8$  gemäß Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment (SELENA)-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) betragen und wurde mit Amendment 4 zur Beschleunigung der Rekrutierung auf  $\geq 6$  reduziert, wobei  $\geq 50\%$  der Patienten eine Krankheitsaktivität  $\geq 8$  Punkten auf dem SELENA-SLEDAI aufweisen mussten. Es musste ein positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper oder ein niedriges Komplement vorliegen. Patienten, die eine Lupus Nephritis aufwiesen, waren in der ITT-ZVT2 Population nicht eingeschlossen.

Belimumab ist indiziert als „Zusatztherapie bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematosus (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen.“ Eine hohe Krankheitsaktivität ist gemäß den Angaben in der Fachinformation definiert als z. B. Vorliegen eines positiven Tests auf Anti-dsDNA-Antikörper und einem niedrigen Komplement.

Insgesamt lässt sich jedoch der Anteil der Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität in der ITT- bzw. ITT-ZVT2-Population der Studie PLUTO nur bedingt abschätzen. Anhand der vorliegenden Angaben ist weiterhin unklar, ob ein relevanter Anteil der Patienten bei Studieneinschluss keine hohe Krankheitsaktivität aufwies und somit nicht Teil der Zielpopulation ist. Aus dem Stellungnahmeverfahren sowie der mündlichen Anhörung ergab sich jedoch, dass dies die grundsätzliche Eignung der Studie PLUTO und damit der ITT-ZVT2-Population für die Nutzenbewertung nicht infrage stellt.

Die Patienten der Studie PLUTO wurden stratifiziert nach Alter (5 bis 11 Jahre vs. 12 bis < 18 Jahre) und SELENA-SLEDAI Wert (6 bis 12 vs.  $\geq 13$  Punkte) randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugeteilt. Die Verteilung der Patienten in der Intention to treat (ITT)-Population (53 vs. 40) erklärt sich dadurch, dass der Einschluss und die Randomisierung in 3 Kohorten erfolgten; dabei betrug das Randomisierungsverhältnis von Belimumab vs. Placebo in 2 Kohorten 5:1 und in 1 Kohorte 1:1.

Als primärer Endpunkt der Studie PLUTO wurde die „SLE Responder Index Ansprechrate“ erhoben. Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erhoben.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

In der Studie PLUTO traten keine Todesfälle auf.

#### Morbidität und Lebensqualität

In der Studie PLUTO wurden u.a. folgende patientenrelevante Endpunkte der Kategorie Morbidität erhoben: SLE Responder Index, körperliche Funktionsfähigkeit mittels PedsQL, Symptomatik mittels PedsQL und schwere Schübe nach SELENA-SLEDAI SLE Flare Index (SFI).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie PLUTO mittels PedsQL erfasst.

Die Patienten der Studie PLUTO erhielten eine patientenindividuelle Begleittherapie zur Behandlung des SLE. Patienten im randomisierten Teil der Studie PLUTO wurden als Patienten mit einem Therapieversagen gewertet, sofern eine Optimierung der patientenindividuellen Therapie erforderlich war. Diese Patienten, die eine Therapieoptimierung im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhielten, wurden in den Auswertungen für dichotome Endpunkte (außer unerwünschten Ereignissen) als Non-Responder gewertet. Für stetige Endpunkte wurden die nicht mehr erhobenen Werte durch den letzten beobachteten Wert vor Abbruch der Studienteilnahme ersetzt. Diese Art der Auswertung wird für die Nutzenbewertung kritisch gesehen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Verwendung verschiedener Wirkstoffe vorsieht. Dabei kann es erforderlich sein, dass die Patienten im Studienverlauf Optimierungen der bestehenden Therapie benötigen, z. B. durch Dosiserhöhungen oder Hinzunahme eines Wirkstoffs aus einer neuen Wirkstoffkategorie. Die Patienten, die eine Anpassung der Therapie erhielten, wurden im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt.

Aufgrund der fehlenden Zusatztherapie im Vergleichsarm, wird zudem vermutet, dass für die Patienten in der zu betrachtenden ITT-ZVT2-Population im Vergleichsarm häufiger eine Optimierung der bestehenden Therapie und Wertung als Therapieversager als im Belimumabarm erfolgte. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in der mündlichen Anhörung erhielten in der ITT-ZVT2-Population 5% im Belimumabarm vs. 29 % im Vergleichsarm eine Optimierung der bestehenden Therapie. Es kann deshalb nicht ausgeschlossen werden, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Auswertungen für Endpunkte der Kategorien Morbidität und Lebensqualität zum Nachteil des Vergleichsarmes ausfallen.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität SLE Responder Index, körperliche Funktionsfähigkeit mittels PedsQL, Symptomatik mittels PedsQL, schwere Schübe nach SFI und zum Endpunkt PedsQL der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität sind aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Art der Auswertungen jeweils nicht abschließend interpretierbar.

#### *Schwere Schübe nach SELENA-SLEDAI SLE Flare Index (SFI)*

Die Vermeidung von Schüben in der Behandlung des SLE ist patientenrelevant.

Der Endpunkt der Kategorie Morbidität „Schwere Schübe nach SFI“ wurde in der Studie PLUTO definiert als das Eintreten von einer aus mehreren Komponenten; darunter befinden sich auch Komponenten, die durch die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu

Ereignissen führen. Dies betrifft die Erhöhung der Prednison-Dosis oder die Hinzunahme neuer Wirkstoffe wie Antimalariamittel oder NSAID. Eine erforderliche Therapieoptimierung als mögliche Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird somit als ungünstiges Ereignis (Schub) gezählt.

Eine weitere Komponente bestand in der Erhöhung des SELENA-SLEDAI auf > 12 Punkte nach der ursprünglichen Definition des SFI. Dieses Vorgehen entspricht nicht der Einteilung nach dem modifizierten SFI gemäß Studienprotokoll der Studie PLUTO wonach Schübe, die ausschließlich das Kriterium einer Veränderung auf mehr als 12 Punkte im SELENA-SLEDAI-Score erfüllen, im modifizierten SFI nicht mehr als schwerer Schub kategorisiert werden.

Im Nachgang zur mündlichen Anhörung von Belimumab wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die jeweiligen Kriterien für einen schweren Schub nach SFI für Patienten der ITT-ZVT2 Population aufgelistet.

Bei einem relevanten Anteil der Patienten wurde allein die Erhöhung der Prednison-Dosis als Schub gewertet.

Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie des SLE, werden häufig Glukokortikoide sowohl zur Induktions- und Erhaltungstherapie als auch zur Behandlung von Schüben und schweren Schüben eingesetzt.

Grundsätzlich wird zwar davon ausgegangen, dass die Erhöhung einer Prednison-Dosis insbesondere bei Kindern und Jugendlichen in der Regel aufgrund einer klinischen Symptomatik (z.B. einem Schub) erfolgt. Allerdings kann im Umkehrschluss nicht davon ausgegangen werden, dass jedwede Steigerung einer Prednison-Dosis auf einen *schweren* Schub zurückzuführen ist.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer für den Endpunkt „Schwere Schübe nach SFI“ gewählte Operationalisierung wird für die Nutzenbewertung als kritisch angesehen, da zudem auch eine Dosiserhöhung von Antimalariamitteln und die Hinzunahme von NSAR als schwerer Schub gewertet wurden.

Es zeigt sich in der vom pU gewählten Analyse, welche jegliche Therapieanpassung und die Veränderung im SELENA-SLEDAI einschließt, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Belimumab.

Auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Daten wurden darüber hinaus zwei Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt schwere Schübe nach SFI durchgeführt. In diesen Sensitivitätsanalysen bleiben Patienten, bei denen allein eine Therapieanpassung als Schub gewertet wurde sowie zusätzlich Patienten, bei denen eine Erhöhung des SELENA-SLEDAI auf > 12 als Schub gewertet wurde, ohne Berücksichtigung. Es zeigt sich in keiner der beiden Analysen ein statistisch signifikanter Unterschied.

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse und Unsicherheiten bleibt fraglich, ob sich hieraus ein Vorteil ableiten lässt.

### Nebenwirkungen

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurde in der Studie PLUTO ein statistisch signifikanter Vorteil von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation gegenüber Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation festgestellt, der mit einem beträchtlichen Ausmaß bewertet wird.

Kein Patient brach in der Studie PLUTO die Therapie mit Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation ab. Im Vergleichsarm wurde die Behandlung mit Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation von einem Patienten wegen UE abgebrochen. Hieraus kann kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen abgeleitet werden.



Bei den spezifischen UEs wurde für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse (SOC)) ein statistisch signifikanter Vorteil von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation gegenüber Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation festgestellt.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau ein statistisch signifikanter Vorteil von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation gegenüber Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation.

### Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Belimumab bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III PLUTO vorgelegt.

Aus der Studie PLUTO ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen. Nur für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen wurden verwertbare Ergebnisse vorgelegt. Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität (schwere Schübe) sind nicht abschließend bewertbar und die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Art der Auswertung nicht interpretierbar.

In der Studie PLUTO traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau ein statistisch signifikanter Vorteil von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation gegenüber Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation. Der festgestellte positive Effekt von Belimumab in der Kategorie Nebenwirkungen bei den SUEs wird durch die nicht abschließend verwertbaren bzw. nicht interpretierbaren Daten zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht gänzlich infrage gestellt. Aufgrund der nicht abschließenden Bewertbarkeit der Daten zur Morbidität und der Nicht-Interpretierbarkeit der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der festgestellte Vorteil von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation gegenüber Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation in der Kategorie Nebenwirkungen nicht quantifizierbar.

In der Gesamtschau ergibt sich für Belimumab als Zusatztherapie bei Kindern und Jugendlichen von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Belimumab ist für SLE Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zugelassen. Anhand der Charakteristika der Patienten in der zu betrachtenden ITT-ZVT2-Population kann nicht abschließend beurteilt werden, ob alle Patienten bei Studieneinschluss eine hohe Krankheitsaktivität aufwiesen.

Aus der ursprünglich vorgelegten PLUTO Studie kann lediglich die ITT-ZVT-2 Population zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Da diese Population nur noch aus n=21 versus n=14 Patienten besteht, was eine deutlich geringere Anzahl an Patienten verglichen mit der Gesamtpopulation der PLUTO Studie ist, ist es gerechtfertigt die Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt herabzustufen.

Der differenzielle Ausschluss von Patienten, die eine Therapieoptimierung erhielten, führt für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen nicht dazu, dass diese nicht interpretierbar sind. Für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen der Studie PLUTO wird jedoch das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, da unklar ist wie hoch

der Anteil in der relevanten Teilpopulation ITT-ZVT2 der als Therapieabbrecher gewerteten Patienten ist, die nicht vollständig weiter beobachtet wurden. Angaben dazu wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nur für die ITT-Population vorgelegt.

Aufgrund der bestehenden Unsicherheiten lässt sich hinsichtlich der Aussagesicherheit lediglich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Belimumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

Belimumab ist indiziert als Zusatztherapie bei Kindern und Jugendlichen von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls der Vortherapie und der Krankheitsaktivität und unter Auswahl von folgenden Therapien: Hydroxychloroquin, Chloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoiden und Azathioprin bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Belimumab bei Patienten ab 5 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III PLUTO vorgelegt.

Aus der Studie PLUTO ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen. Nur für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen wurden verwertbare Ergebnisse vorgelegt. Die Ergebnisse zur Morbidität sind nicht abschließend bewertbar und die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Art der Auswertungen jeweils nicht abschließend interpretierbar.

In der Studie PLUTO traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau ein statistisch signifikanter Vorteil von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation gegenüber Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation. Der festgestellte positive Effekt von Belimumab in der Kategorie Nebenwirkungen wird durch die nicht verwertbaren Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht gänzlich infrage gestellt. Aufgrund der nicht abschließenden Bewertbarkeit der Daten zur Morbidität und der Nicht-Interpretierbarkeit der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der festgestellte Vorteil von Belimumab + patientenindividuelle Begleitmedikation gegenüber Placebo + patientenindividuelle Begleitmedikation im Endpunkt SUEs der Kategorie Nebenwirkungen nicht quantifizierbar.

In der Gesamtschau wird für Belimumab als Zusatztherapie bei Kindern und Jugendlichen von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der patientenindividuellen Therapie abgeleitet.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Kinder und Jugendliche von 5 bis 17 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt.

Die Angaben zur Anzahl der pädiatrischen Patienten mit SLE können insbesondere für die Obergrenze aufgrund der nicht geschlechts- und altersspezifischen Prävalenzanteile überschätzt sein. Des Weiteren bestehen Unsicherheiten inwiefern Patienten mit einem schubförmigen Verlauf des SLE in die Berechnung einfließen. Weiter ist unklar wie hoch der Anteil von Patienten mit schwerer LN ist, für die die Behandlung nicht empfohlen ist. Zusätzlich ist die Operationalisierung der hohen Krankheitsaktivität anhand des SLEDAI von  $\geq 6$  mit Unsicherheit behaftet. Insgesamt wird eine breite Spanne für die Anzahl der Patienten mit juveniler SLE angegeben, bei der davon ausgegangen werden kann, dass die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation darin zu erwarten ist und somit in einer plausiblen Größenordnung liegt.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Benlysta® (Wirkstoff: Belimumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. März 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/benlysta-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/benlysta-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Belimumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit SLE erfahrenen Fachärzten erfolgen.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2020).

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das

Körpergewicht (KG) wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Körpermaße der Bevölkerung“<sup>2</sup> zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von 5-Jährigen beträgt 20,8 kg, von 17-Jährigen 67 kg.

Eine kumulative Gesamtdosis von 50 g Chloroquin bei Erwachsenen und 1 g pro kg Körpergewicht bei Kindern sollte nicht überschritten werden. Ohne Berücksichtigung einer möglichen Gewichtszunahme ergibt dies 250 Behandlungstage für die derzeit minimal verfügbare Tagesdosis von 125 mg bei einem angenommenen minimalen Körpergewicht von 31,25 kg und 200 Behandlungstagen für die Tagesdosis von 250 mg.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Belimumab	alle 4 Wochen	13	1	13
<b>patientenindividuelle Standardtherapie</b>				
Hydroxychloroquin	täglich	365	1	365
Chloroquin	täglich	365	1	365
Ibuprofen <sup>3</sup>	täglich	patientenindividuell	1	patientenindividuell
Prednison	täglich	patientenindividuell	1	patientenindividuell
Prednisolon	täglich	patientenindividuell	1	patientenindividuell
Azathioprin	täglich	365	1	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Hydroxychloroquin	täglich	365	1	365
Chloroquin	täglich	365	1	365
Ibuprofen <sup>3</sup>	täglich	patientenindividuell	1	patientenindividuell
Prednison	täglich	patientenindividuell	1	patientenindividuell
Prednisolon	täglich	patientenindividuell	1	patientenindividuell
Azathioprin	täglich	365	1	365

<sup>2</sup> Statistische Bundesamt, Wiesbaden 2017: [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

<sup>3</sup> Beispielhaft für die Wirkstoffklasse der NSAID

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<b>Belimumab</b>					
5 Jahre (20,8 kg KG)	10 mg/kg KG	208 mg	2 x 120 mg	13	26 x 120 mg
17 Jahre (67,0 kg KG)	10 mg/kg KG	670 mg	1 x 400 mg 3 x 120 mg	13	13 x 400 mg 39 x 120 mg
<b>patientenindividuelle Standardtherapie</b>					
Hydroxychloroquin <sup>4</sup>	6,5 mg/kg KG	200 - 400 mg	1 x 200 mg 2 x 200 mg	365	365 x 200 mg 730 x 200 mg
Chloroquin	4 mg/kg KG	125 – 250 mg <sup>5</sup>	0,5 x 250 mg 1 x 250 mg	250 – 200	250 x 125 mg - 200 x 250 mg
Ibuprofen	Patientenindividuell unterschiedlich				
Prednison	Patientenindividuell unterschiedlich				
Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich				
Azathioprin	< 1mg – 3 mg/kg KG	Patientenindividuell unterschiedlich			
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Hydroxychloroquin <sup>5</sup>	6,5 mg/kg KG	200 - 400 mg	1 x 200 mg 2 x 200 mg	365	365 x 200 mg 730 x 200 mg
Chloroquin	4 mg/kg KG	125 – 250 mg <sup>6</sup>	0,5 x 250 mg 1 x 250 mg	250 – 200	250 x 125 mg - 200 x 250 mg
Ibuprofen	Patientenindividuell unterschiedlich				
Prednison	Patientenindividuell unterschiedlich				
Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich				
Azathioprin	< 1mg – 3 mg/kg KG	Patientenindividuell unterschiedlich			

<sup>4</sup> Laut Fachinformation von Hydroxychloroquin ist die 200 mg Tablette nicht für Kinder unter 6 Jahre (≤35 kg) geeignet.

<sup>5</sup> Chloroquin ist derzeit nur in der Wirkstärke 250 mg in 2 dosisgleiche Hälften teilbaren Tabletten verfügbar. Damit kann eine minimale tägliche Dosis von 125 mg erreicht werden.

### Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bezeichnung der Therapie		Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel						
Belimumab	120 mg	1 PIK	175,64 €	1,77 €	0,00 €	173,87 €
Belimumab	400 mg	1 PIK	559,75 €	1,77 €	0,00 €	557,98 €
patientenindividuelle Standardtherapie						
Hydroxychloroquin <sup>6</sup>	200 mg	100 FTA	27,97 €	1,77 €	1,34 €	24,86 €
Chloroquin <sup>6,7</sup>	250 mg	100 FTA	27,97 €	1,77 €	1,34 €	24,86 €
Ibuprofen <sup>6</sup>	200 mg	50 FTA	7,76 €	1,77 €	0,34 €	5,65 €
Prednison <sup>6</sup>	5 mg	100 TAB	16,47 €	1,77 €	0,43 €	14,27 €
	20 mg	100 TAB	29,01 €	1,77 €	1,42 €	25,82 €
Prednisolon <sup>6</sup>	5 mg	100 TAB	15,16 €	1,77 €	0,33 €	13,06 €
	20 mg	100 TAB	21,35 €	1,77 €	0,82 €	18,76 €
Azathioprin <sup>6</sup>	25 mg	100 FTA	29,50 €	1,77 €	1,46 €	26,27 €
	50 mg	100 FTA	40,40 €	1,77 €	2,32 €	36,31 €
	100 mg	100 FTA	57,74 €	1,77 €	3,69 €	52,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Hydroxychloroquin <sup>6</sup>	200 mg	100 FTA	27,97 €	1,77 €	1,34 €	24,86 €

<sup>6</sup> Festbetrag

<sup>7</sup> Chloroquin ist derzeit ausschließlich als Import-Arzneimittel auf dem deutschen Markt verfügbar.

Bezeichnung der Therapie		Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Chloroquin <sup>6,7</sup>	250 mg	100 FTA	27,97 €	1,77 €	1,34 €	24,86 €
Ibuprofen <sup>6</sup>	200 mg	50 FTA	7,76 €	1,77 €	0,34 €	5,65 €
Prednison <sup>6</sup>	5 mg	100 TAB	16,47 €	1,77 €	0,43 €	14,27 €
	20 mg	100 TAB	29,01 €	1,77 €	1,42 €	25,82 €
Prednisolon <sup>6</sup>	5 mg	100 TAB	15,16 €	1,77 €	0,33 €	13,06 €
	20 mg	100 TAB	21,35 €	1,77 €	0,82 €	18,76 €
Azathioprin <sup>6</sup>	25 mg	100 FTA	29,50 €	1,77 €	1,46 €	26,27 €
	50 mg	100 FTA	40,40 €	1,77 €	2,32 €	36,31 €
	100 mg	100 FTA	57,74 €	1,77 €	3,69 €	52,28 €
Abkürzungen: PIK: Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; FTA: Filmtablette; TAB: Tablette						

Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2020

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 11. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die

Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### 3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. September 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 14. November 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Belimumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. November 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Belimumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Februar 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Februar 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 9. März 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 24. März 2020 statt.

Mit Schreiben vom 24. März 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 24. April 2020 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 5. Mai 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 14. Mai 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. September 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. März 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung



Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	31. März 2020 14. April 2020 28. April 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	5. Mai 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	14. Mai 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken