

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Belimumab

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. März 2010
von 11:19 Uhr bis 12:23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Carnarius

Frau Unmüßig

Frau Schöning

Frau Fischer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Karnthaler

Herr Dr. Diwischek

Angemeldeter Teilnehmer des **Kinderreumazentrums Sankt Augustin:**

Herr Prof. Dr. Horneff

Angemeldete Teilnehmerin der **Charité Berlin:**

Frau Prof. Dr. Minden

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:19 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses – heute virtuell –, § 35 a-Verfahren. Wir beschäftigen uns mit Belimumab. Die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Februar 2019 ist die Basis. Wir sprechen heute über die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen zwischen fünf und 18 Jahren. Wir haben eine Reihe von Stellungnahmen zu dieser Dossierbewertung des IQWiG, namentlich vom pharmazeutischen Unternehmer GlaxoSmithKline, von der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie, von Herrn Prof. Schwarting, Universitätsmedizin Mainz, von Herrn Prof. Horneff, Klinik Sankt Augustin, Initiative „Das rheumakranke Kind“, von Frau Prof. Dr. Minden von der Charité, von anderen pharmazeutischen Unternehmern: von AbbVie, Medac und Novartis sowie vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Wir führen die Anhörung heute unter etwas anderen Bedingungen durch, als es normalerweise der Fall ist. Ich kann Ihnen aber sagen, dass die vorangegangene Anhörung sehr gut geklappt hat. Wir machen es so, wie es normal üblich ist: Wir führen ein Wortprotokoll. Deshalb ist es wichtig, dass Sie vor Ihren Redebeiträgen jeweils Ihren Namen nennen. Wenn Sie Wortmeldungen haben, heben Sie bitte die virtuelle Hand. Die befindet sich unten rechts bei der Teilnehmerliste. Eben wurde teilweise gewunken. Es ist immer nett, wenn sich Leute zuwinken, aber das gewährleistet nicht, dass wir jeden sehen, der gerade winkt. Insgesamt werden wir aber relativ gut zurechtkommen.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für GlaxoSmithKline müssten Frau Dr. Carnarius, Frau Unmüßig, Frau Schöning und Frau Fischer da sein, ja, für Novartis Frau Dr. Karnthaler und Herr Dr. Diwischek, ja. Herr Prof. Dr. Horneff müsste da sein, ja. Herr Dr. Rasch, Sie waren eben da und sind jetzt auch wieder da. Herr Prof. Schwarting müsste da sein. – Er ist nicht da. Frau Prof. Minden müsste da sein, ja. Wunderbar, dann haben wir alle. Seien Sie herzlich willkommen.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen und zu den wesentlichen Punkten bezogen auf die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Dezember 2019 Stellung zu nehmen. Wer möchte das für den pU machen? – Frau Carnarius, bitte schön.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Als erstes stelle ich Ihnen das heutige GSK-Team vor: Frau Unmüßig leitet bei uns den Bereich Market Access für die Therapeutika. Frau Fischer ist auch in dem Bereich Market Access, und Frau Schöning hat seitens der Biostatistik die Dossiererstellung betreut. Ich bin die zuständige Medizinerin für die Rheumatologie und damit für Belimumab. Nach einer kurzen Einleitung zum Krankheitsbild Juveniler SLE, systemischer Lupus erythematoses, und Belimumab gehe ich auf die beiden zentralen Punkte ein.

Aus unserer Sicht hat die PLUTO-Studie das richtige Patientenkollektiv mit dem richtigen Studiendesign untersucht und erlaubt deshalb die Ableitung des Zusatznutzens von Belimumab für diese Patienten. Seit 2011 ist Belimumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten zugelassen, der G-BA sah einen beträchtlichen Zusatznutzen. 500 bis 600 Patienten haben in Deutschland eine SLE-Erstmanifestation im Kindesalter. Die Zielpopulation für diese Nutzenbewertung liegt bei etwa 125 Kindern und Jugendlichen. Lupus gilt als die klassische Autoimmunerkrankung, die jedes Organsystem betreffen kann. Die fehlerhafte Bildung spezifischer Antikörper gegen körpereigene Strukturen löst Entzündungsreaktionen aus, die unter narbigem Umbau und damit allmählichem Funktionsverlust der Organe verheilen.

Die Kausalkette ist einfach: Krankheitsaktivität, also Antikörperproduktion, führt zu Schüben, die vor allem den Einsatz von Glucocorticoiden erfordern. Zusammen mit der Krankheit selbst ist sie aber das maßgebliche Element für die Kumulation von Organschäden. Die wiederum sind linear mit der noch

immer hohen Mortalität assoziiert. Kinder und Erwachsene haben grundsätzlich dieselbe Erkrankung, nur erkrankten Kinder zwar wesentlich seltener, dann aber mittelschwer und mit mehr schweren Beteiligungen kritischer Organe wie Nieren und ZNS, insgesamt aggressiveren Verläufen und frühen Organschäden. Der hohe therapeutische Bedarf führt zu einem breiten Off-Label-Use. Dabei ist das so früh und sehr konsequent verfolgte Ziel, den Krankheitsverlauf bei jedem Kind mit allen Mitteln so gut wie irgend möglich zu beruhigen, um ihm ein so normales und langes Leben wie möglich zu bahnen.

Eine frühe stabile Remission verbessert die Prognose im späteren Leben, weil die reduzierte Krankheitsaktivität der erste Schritt für alle nachgeschalteten Therapieziele ist, wie die Prävention von Schüben und Organschäden. Die therapeutischen Möglichkeiten reichen von Anti-Malaria-Mitteln über schnellwirksame Glucocorticoide bis zu immungerichteten Präparaten. Die oft schweren Nebenwirkungen machen die SLE-Therapie zu einer ständigen Gratwanderung aus Wirksamkeit und Verträglichkeit. Gerade Kinder und Jugendliche leiden immens unter der Toxizität zum Beispiel von Glucocorticoiden mit Folgen wie Wachstumsstörungen, die sie oft nie wieder aufholen.

Kinder brauchen dringend langfristig stabilisierende Präparate, die sie auch vertragen, Medikamente, die ihre Erkrankung so früh und so gut wie irgend möglich beruhigen. Benlysta ist das erste SLE-Medikament, das für Kinder ab fünf Jahren auf der Basis einer soliden Evidenz zugelassen wurde. Es greift erstmals zielgerichtet in die Lupus-Pathogenese ein, verringert die Antikörperproduktion und nimmt der Erkrankung so ein zentrales pathogenetisches Korrelat. Die pädiatrische Zulassungsstudie PLUTO war randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert und mit 52 Wochen ausreichend lang, um zu zeigen, dass Belimumab helfen kann, die Krankheit zu beruhigen. Es wurden positive Ergebnisse in verschiedenen patientenrelevanten Morbiditätspunkten gezeigt, vor allem eine signifikante Reduktion schwerer Schübe. Es ist dabei wirksam, ohne die Nebenwirkungslast weiter zu erhöhen, was gerade für das pädiatrische Patientenkollektiv eine enorme Relevanz hat.

Kommen wir zu den zentralen Themen aus der IQWiG-Bewertung: Erstens: Was ist eine hohe Krankheitsaktivität beim pädiatrischen SLE und hatten die PLUTO-Patienten diese? Benlysta ist für Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität zugelassen, wobei die Fachinformation dafür nur exemplarisch die Kriterien Anti-Doppelstrang-DNA-Positivität und Komplementverbrauch benennt. Krankheitsaktivität ist jedoch kein klinisch eindeutig definierter Begriff. Jeder Versuch der Eingrenzung über Laborwerte oder Instrumente ist zu restriktiv. Das gilt umso mehr für die aggressiven und schweren Verläufe bei Kindern, bei denen jedes aufkommende Symptom sofort therapiert wird, um Schlimmeres zu verhindern. Die ärztliche Bewertung der Krankheitsaktivität ist immer situativ, individuell und ein Gesamtbild, das sich in der daraus resultierenden Therapieentscheidung widerspiegelt. Dabei wird nicht gewartet, bis die Scores durch neubeteiligte Organsysteme bestimmte Werte erreichen.

Die PLUTO-Studie ist die Basis der EMA-Zulassung für ein pädiatrisches Kollektiv mit hoher Krankheitsaktivität. Eingeschlossen wurde ein dringend therapieintensivierungsbedürftiges Patientenkollektiv von fünf bis 17 Jahren. Über ein Mittel von fast zweieinhalb Jahren war es nicht gelungen, die Erkrankung mit der Standardtherapie In- und Off-Label zu beruhigen. Alle waren ANA- oder Anti-Doppelstrang-DNA-positiv. 95 % brauchten Steroide im Mittel 11 Milligramm pro Tag, was für Kinder wirklich viel ist. 81 % hatten Anti-Malaria-Mittel, zwei Drittel Immunsuppressiva, und trotzdem bestand bei 86 % von ihnen noch ein SELENA-SLEDAI von mindestens acht Punkten, und 71 % hatten sogar interventionsbedürftige BILAG-Schübe. Die Rheumatologen hatten somit schwerkranke Kinder und Jugendliche mit mehreren akut beteiligten Organsystemen trotz massiver SLE-Medikation vor sich. Sie in eine doppelblinde Placebo-kontrollierte klinische Studie einzuschließen, ist eine erhebliche Belastung, die illustriert, dass die Gesamtaktivität der Erkrankung nicht als moderat anzusehen ist und der Behandlungsbedarf mit den vorhandenen Optionen nicht gut in den Griff zu bekommen wäre.

Im zweiten Punkt der IQWiG-Bewertung geht es um die erlaubte Begleitmedikation in PLUTO. Das IQWiG kritisiert deren Einschränkung in der zweiten Hälfte der Studie. So werde die Anpassung der zVT, insbesondere der Steroide, als Therapieversagen gewertet, und darüber hinaus im Endpunkt SFI auch noch als Schub. Deshalb wollen wir diesen Sachverhalt im Folgenden noch einmal erklären:

In der Lupus-Therapie kann man zwei Phasen unterscheiden: die Induktion und die Erhaltung. In der Induktionsphase von circa vier bis sechs Monaten braucht man eine intensive und flexible Therapie, um die Krankheitsaktivität zu durchbrechen und den Patienten in Remission zu bringen. In PLUTO hatten die Ärzte einen großen therapeutischen Spielraum für die individualisierte Induktionstherapie.

In der Erhaltungsphase aber soll ein Patient klinisch stabil sein. Medikamente werden minimiert, Steroide möglichst ausgeschlichen. Braucht ein Patient jetzt wieder mehr Medikation, ist er nicht mehr stabil. Dann hat er einen neuen Schub und damit per se ein Therapieversagen der Erhaltungstherapie. Deshalb hatten die Ärzte im zweiten Halbjahr der PLUTO-Studie Beschränkungen für weitere Erhöhungen der Begleitmedikation. Jeder Mehrbedarf, insbesondere an Steroiden, wurde dann als genau das gewertet, was er im klinischen Alltag auch ist, nämlich ein Schub bzw. ein Therapieversagen, und zwar im Kontroll- und im Verumarm.

Diese Rahmenbedingungen zur Medikation waren fast identisch zu den Zulassungsstudien bei Erwachsenen. Wir haben gerade diese Thematik bei der mündlichen Anhörung 2012 ausführlich diskutiert. Der G-BA hat in seinen tragenden Gründen festgehalten, dass ein maximaler Einsatz der Begleitmedikation in der Erhaltungstherapie keine Therapieoptimierung darstellt. Der damals bestätigte Zusatznutzen wurde unter anderem aus der Reduktion schwerer Schübe nach dem SFI abgeleitet.

Mit PLUTO liegt eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie bei Juvenilem SLE vor, die erste Studie mit einem so hohen Evidenzgrad in diesem Patientenkollektiv überhaupt. Die PLUTO-Studie ist die Datengrundlage für die Ausweitung der Indikation auf Kinder und Jugendliche ab fünf Jahren mit hoher Krankheitsaktivität. Um die Versorgungsrealität mit einem breiten Off-Label-Use und im Kontrast dazu die In-Label-zVT bestmöglich abzubilden, haben wir drei Kollektive dargestellt. Bis in die kleinste dieser Gruppen mit nur 35 Patienten zeigen wir konsistente, statistisch signifikante Vorteile für Belimumab. Eine signifikante Reduktion schwerer Schübe, kombiniert mit einer signifikanten Reduktion schwerer unerwünschter Ereignisse ist das, was man diesem risikobehafteten und fragilen Patientenkollektiv mit seiner hohen Krankheitsaktivität wünscht. Belimumab kann den SLE beruhigen, so Schübe verhindern, und bei Erwachsenen dürften wir schon ziemlich sicher sein, dass dies auch in einen Organschutz mündet und damit das prognostisch zentrale Therapieziel erreicht. Belimumab ist für Kinder und Jugendliche mit SLE eine dringend benötigte, effektive und verträgliche Therapieoption. Auf der Basis der signifikant positiven Effekte kann ein erheblicher Zusatznutzen für Belimumab bei pädiatrischen Patienten abgeleitet werden.

Jetzt freuen wir uns auf die Diskussion mit Ihnen. Vielen Dank für die Gelegenheit, die für uns wichtigen Punkte noch einmal zusammenzufassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Carnarius, für diese Einführung. Ich will sofort an verschiedene Punkte, die Sie erwähnt haben, anknüpfen. Sie haben bezogen auf die Definition dessen, was hohe Krankheitsaktivität ist, darauf hingewiesen, dass hier nur exemplarisch bestimmte Fallkonstellationen genannt werden und dass das in der Versorgung eher situativ definiert wird. Deshalb die Frage an Herrn Prof. Horneff und Frau Prof. Minden: Wie würden Sie in der Versorgungspraxis die hohe Krankheitsaktivität bei Juveniler SLE definieren? Entspricht es dem, was Frau Dr. Carnarius gesagt hat?

Frau Dr. Carnarius hat sich über die PLUTO-Studie und über die Operationalisierung des Endpunktes Schub nach SELENA-SLEDAI eingelassen. Halten Sie die Operationalisierung dieses Endpunktes für adäquat? Das ist, glaube ich, eine wichtige Frage.

Dann habe ich die Frage, wie eine patientenindividuelle Therapie für Kinder mit SLE, die unzureichend auf Standardtherapien ansprechen, in der Versorgung jetzt gemeinhin ausgestattet ist. Was sollte eine solche patientenindividuelle Therapie umfassen?

Last, but not least: Auch das ist von Frau Dr. Carnarius kurz adressiert worden, das müsste aber aus Ihrer Sicht bestätigt werden: Wann spricht man in der Versorgung von einem Therapieversagen?

Ich weiß nicht, wer beginnen möchte, Herr Horneff oder vielleicht Frau Minden? – Frau Minden, Sie haben sich gemeldet, bitte.

Frau Prof. Dr. Minden (Charité Berlin): Ich kann anfangen und würde gern etwas zum Punkt Krankheitsaktivität aus klinischer Sicht sagen. Ich stimme Frau Carnarius zu. Wir haben in der Klinik keinen einzelnen Parameter, der uns eine klare Aussage in die Hand gibt, ob das Kind eine hohe Krankheitsaktivität hat. Das sind weder die Doppelstrang-DNA-Antikörper, obwohl die Höhe natürlich mit der Aktivität korreliert, aber wir müssen bedenken, dass bis zu 40 % der Kinder keine Doppelstrang-DNA-Antikörper trotz Lupus haben. Das ist ein Parameter. Auf der anderen Seite wissen wir, dass alle zwar auch für Kinder evaluierten Krankheitsaktivitätsinstrumente wie SLEDAI, wie ECLAM, uns nicht wirklich eine Aussage über die Höhe der Aktivität geben können, zumal es keine evaluierten cut-offs gibt, die wir da ansetzen können.

Aber ich glaube, ich kann Ihnen gut vermitteln, wie unser übliches Patientenkollektiv aussieht: Wenn wir uns die cut-offs anschauen, die in der Tabelle 9 der Dossierbewertung angesetzt worden sind, wissen Sie mit Sicherheit, dass es in der Kinderrheumatologie eine bundesweite Dokumentation gibt, in der Kinder mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen erfasst werden. Das sind jedes Jahr 1 400 an 60 Einrichtungen. Darunter sind auch Lupus-Patienten. Die machen zwar nur 2 % dieses Kollektivs aus, aber wir erfassen jedes Jahr über 220 Patienten mit einem SLE. Das heißt, wir können relativ gut sagen, wie aktiv diese Patienten sind. Wir haben nicht alle Parameter in dieser Dokumentation, aber das Arztglobalurteil und ein Aktivitätstool – das ist im Moment der ECLAM –, aber wir haben in einem Jahr auch schon den SLEDAI mit eingesetzt.

Wenn wir uns anschauen, wie unsere Patienten im Vergleich zu denen in der PLUTO-Studie sind, sieht man, dass, wenn wir uns das Arztglobalurteil anschauen, dass das in der Studie einen Durchschnittswert von 1,3, 1,4 hatte, dann liegt das bei unseren Patienten bei 0,5. In Zahlen ausgedrückt: Patienten zwischen eins und 2,5 waren in der PLUTO-Studie 80 %. Das sind in der Kinderkerndokumentation 10 %. Wenn wir uns den SLEDAI und Werte ab acht anschauen, waren das etwa 80 % der Patienten in der Studie. Im klinischen Alltag sind es 15 %. Das heißt, nur etwa 10 bis 15 % aller Patienten, die wir sehen, sind in etwa so aktiv, wie die Patienten in der Studie. Das ist aus unserer Sicht praktisch das Ende des Spektrums. Das sind wirklich Patienten mit hoher Krankheitsaktivität.

Das zeigt sich auch in den medikamentösen Therapien. Bei uns wird zum Beispiel nur jeder zweite mit Glucocorticoiden behandelt. In der PLUTO-Studie waren das über 90 %. Für uns ist eine hohe Glucocorticoid-Therapie – das steht auch im Statement der Fachgesellschaft – immer ein Kriterium dafür, dass die Kinder eine hohe Aktivität haben, die wir mit Basismedikamenten, diesen immunmodulierenden Medikamenten nicht ausreichend einstellen konnten. Ziel ist, mit jedem Diemat, das wir dazugeben, ob das MTX oder Azathioprin ist, das Cortison möglichst herunterzunehmen, weil das die Langzeitfolgen bei den Patienten entscheidend bestimmt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Minden. – Vielleicht ergänzend Herr Horneff.

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderrheumazentrum Sankt Augustin): Was ist eine hohe Krankheitsaktivität? Das ist eine nicht akzeptable Krankheitsaktivität. Kinder mit einem Lupus leben quasi auf einem Pulverfass. Diese Erkrankung kann jederzeit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und die Lebenserwartung bedrohender Organmanifestationen führen. Kinder entwickeln viel häufiger – ich hatte das in der Publikation von Frau Brunner mitgeben – Organmanifestationen. Das heißt, es gibt eigentlich keine parable Krankheitsaktivität, die keine therapeutische Intervention benötigt.

Wenn man sich den genannten SLEDAI ansieht, da gibt es die Grenze, die von Lexy genannt wurde. Die schaffen Sie nur, wenn Sie mehrere klinische Manifestationen haben, oder Sie müssten alle Laborparameter, die Sie haben, positiv haben. Jede Sechs erfordert eine Kombination aus vorhandenen klinischen Manifestationen plus Laboraktivität. Das ist etwas, was meiner Einschätzung nach nicht tolabel ist.

Eine Schubdefinition ist genaugenommen jedes Neuauftreten einer Manifestation, auch eine signifikante Erhöhung der Aktivitätsmarker, der Komplementspiegel. Das ist sozusagen aus der Praxis. Es ist so, dass ich, denke ich, einer der größten Versorger in der deutschen Kinderrheumatologie bin, und das ist das praktische Vorgehen.

Was ist Therapieversagen? Kortikosteroide sind für Kinder mit einer besonderen Toxizität behaftet, nicht nur, weil sie das Wachstum hemmen, sondern weil sie auch Infektionsraten erhöhen. Kinder haben eine viel längere Lebenserwartung, was bedeutet, dass sie all diese Substanzen, auch Kortikosteroide, Jahrzehnte länger einnehmen werden, als wenn man erst im höheren Erwachsenenalter erkrankt. – Das waren die beiden Punkte, die ich mir notiert hatte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Horneff. – Ich habe Herrn Vervölgyi. Bitte schön, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich knüpfe an den Punkt zur Krankheitsaktivität an. Ich habe dazu eine Frage an die Kliniker. Wir haben in der Dossierbewertung versucht, uns von verschiedenen Seiten zu nähern, weil offensichtlich in verschiedene Grade der Krankheitsaktivität unterschieden wird. Das macht auch die Zulassung. Die sagt nicht umsonst, dass das nur für Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zugelassen ist. Aus der Literatur lässt sich das entnehmen. Da spricht man auch von niedriger und hoher Krankheitsaktivität. Deshalb war für uns die Frage in der Dossierbewertung: Wie kann man das für die Patienten in der Studie gut abgrenzen? Das habe ich jetzt mehrfach gehört, und es ist der Literatur zu entnehmen, dass es eigentlich keinen Goldstandard gibt, dass es kein einheitliches Maß gibt.

Der Hersteller hat in seiner Stellungnahme darauf hingewiesen, dass es eine Gesamteinschätzung des Arztes ist. Das habe ich auch den Äußerungen von Herrn Horneff und Frau Minden entnommen. Aber man muss vielleicht trennen zwischen der klinischen Praxis und wie es in der Studie umgesetzt ist. Wenn man versucht, die Patienten zu identifizieren, muss man sich dem irgendwie nähern. Wir haben versucht, die Kriterien heranzuziehen, die man in der Literatur findet. Wenn man sich die anschaut, ist es so, dass ein großer Anteil der Patienten nicht in den Bereich fällt, der in der Literatur zur Krankheitsaktivität genannt ist bzw. sind das die gleichen Kriterien, die der Hersteller in seinem Dossier genannt hat.

Was ich mich fragen würde, ist: Die globale Arzteinschätzung ist in der Studie auch erhoben worden. Wenn man sich das in der Literatur anschaut, ist ein Wert von über 2,1 mit einer hohen Krankheitsaktivität assoziiert. Dazu gibt es keine Daten in der Studie. Der Hersteller hat sie mit der Stellungnahme auch nicht nachgereicht.

Ich habe eine Frage an Frau Minden: Sie haben das Register erwähnt, in dem verschiedene Patienten mit Autoimmunerkrankungen erfasst werden, auch Patienten mit Lupus erythematoses. Worum es hier geht, ist nicht, wie die globale Population mit Lupus ist, sondern welche Patienten die sind, die für Belimumab infrage kommen. Deshalb ist meine Frage: Kommen die Patienten in dem Register alle für Belimumab infrage, oder ist es auch das obere Spektrum? Dann ist noch die Frage: Welche sind das genau? Anhand welcher Kriterien – das muss man in der Praxis wahrscheinlich auch machen – orientiert man sich, um sich für einen Patienten zu überlegen, ob er im Sinne der Krankheitsaktivität für Belimumab geeignet ist oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Frau Prof. Minden, bitte, als Erste. Wenn andere darauf replizieren möchten, dann gerne. Jetzt zunächst Frau Minden.

Frau Prof. Dr. Minden (Charité Berlin): Ich versuche, darauf zu antworten. Das ist nicht einfach, weil man aus meiner Sicht auf keinen Fall anhand der Registerdaten sagen kann, welcher Patient für Belimumab geeignet ist. Das muss jeder Arzt individuell entscheiden, weil da extrem viele Faktoren hineinspielen: Welche Organmanifestation hat der Patient? Welche Krankheitslast? Wie sehen die Laborparameter aus? Unser Ziel ist, dass der Patient eine inaktive Erkrankung erreicht. Wir würden eine minimal aktive tolerieren. Das spiegeln die Daten ganz gut wider. Wir setzen alles ein, was wir zur Verfügung haben, um das zu erreichen und Glucocorticoide einzusparen. Wenn wir uns die Registerdaten anschauen, haben zwei Drittel der Patienten – darin sind auch neue, die noch nicht so gut sein können – diesen Zustand erreicht. Da wollen wir hin, und da setzen wir alle Medikamente ein, je nach Toleranz, auch vonseiten des Patienten und je nach Krankheitsaktivität. Ich kann sonst keine Kriterien nennen. Das muss man immer individuell bei jedem Patienten überlegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Minden. – Vielleicht ergänzend Herr Horneff.

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderrheumazentrum Sankt Augustin): Grundsätzlich bin ich der Auffassung, dass in der PLUTO-Studie die Krankheitsaktivität viel höher ist, als in unserem täglich zu versorgenden Kollektiv. Im täglich zu versorgenden Kollektiv würde ich schätzen, sind es maximal 20 % der Patienten, die trotz der Basistherapie, trotz der Begleittherapie, die wir machen, eine Therapie mit Belimumab erhalten würden. Das ist eine sehr kleine Zahl von Patienten, bei denen wir tatsächlich in die Versorgungsnotwendigkeit kommen würden. Das sind all diejenigen, bei denen es zu dieser residualen Krankheitsaktivität kommt oder bei denen es unter einer bestehenden Dauertherapie zu einer Verschlechterung kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi noch einmal. Bitte, Herr Vervölgyi-

Herr Dr. Vervölgyi: Das bedeutet aber, dass das täglich zu versorgende Kollektiv und das Kollektiv in dem Register eigentlich nicht repräsentativ für die Population sind, um die es hier gerade geht, nämlich um die Patienten, die Belimumab benötigen, jetzt, wo es für die Kinder und Jugendlichen zugelassen ist. Ich bin mir nicht sicher, ob man das gut übertragen kann, weil die Frage immer noch ist: Welche Patienten kommen dafür infrage, auch wenn man das anhand von einzelnen Kriterien nicht kann? Das ist schon richtig. Aber in die Studie sind erst einmal nur Patienten eingeschlossen worden, die einen aktiven SLE hatten. In den Einschlusskriterien steht erst einmal noch nichts in von hochaktivem SLE. Auch die Zulassungsbehörde hat sich in ihrem Zulassungsverfahren Daten angeschaut, die verschiedene Krankheitsaktivitäten, zum Beispiel anhand des SLEDAI oder des PGA miteinander verglichen

haben, um zu schauen, ob es für dieses Patientenkollektiv angemessen ist, das Belimumab zuzulassen. Das verleitet mich eher dazu, zu denken, dass nicht alle Patienten in der Studie eine hohe Krankheitsaktivität haben.

Das ist auch nicht der Punkt. Das haben wir in der Dossierbewertung geschrieben, es geht nicht darum, die möglichst genau zu isolieren und noch eine kleinere Population zu machen, in der von mir aus noch 10 Patienten verglichen werden, sondern einfach zu verstehen, was es bedeutet, wenn man verschiedene Krankheitsaktivitäten in der Studie hat und was das für das Ergebnis bedeutet.

Meine Frage an den Hersteller wäre: Wenn man sich das eine Maß anschaut, nämlich die Gesamteinschätzung des Arztes, und zwar genau den PGA, der in der Studie erhoben wurde, wie viele Patienten in der relevanten Population hatten einen PGA größer 2,1? Haben Sie dazu Daten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann das für den pU machen? – Frau Carnarius, bitte.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline): Wir haben tatsächlich keine Daten für einen PGA oberhalb von 2,5, da dieser ein wirklich sehr hoch aktives Kollektiv definiert. Das ist sozusagen die Spitze des Eisberges, die noch weit jenseits dessen ist, was man als hohe Krankheitsaktivität ansehen würde. Diese Grenze im PGA wurde für Erwachsene definiert. Es gibt einige cut-offs und Grenzbereiche, die für Erwachsene gesehen wurden. Die Parameter, die in der Fachinformation von Benlysta benannt werden, sind wiederum andere. Es gibt keine soliden Hinweise dafür, dass diese cut-offs für Kinder nutzbar, das heißt übertragbar sind. Gerade wenn man in den EPAR schaut, sieht man den Forest-Plot, der gerade solche Parameter untersucht und nahelegt, dass das keine Trennbereiche sind, die für Kinder tatsächlich sinnvollerweise angewendet werden können.

Das heißt, die Frage ist eigentlich: Was ist eine hohe Krankheitsaktivität? Wir haben uns bemüht, dass im Dossier jenseits dieser Grenzwerte zu erklären, die einmal für Erwachsene definiert worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Carnarius. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Mir ging es nicht um 2,5, sondern um 2,1. Das hatten wir auch so in die Dossierbewertung geschrieben. Das ist auf das Maß des PGA noch eine andere Schwelle. Die Daten haben Sie? Sie könnten nachschauen, wie viele Patienten das sind, oder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Carnarius.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline): Frau Unmüßig macht das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Unmüßig.

Frau Unmüßig (GlaxoSmithKline): Wir können die Daten auf jeden Fall nachreichen. Wir haben sie nicht vorliegen, aber wenn das Interesse daran besteht – wir haben die Ausführung gehört, warum wir das in dem Falle nicht gemacht haben –, besteht die Möglichkeit der Nachreichung auf jeden Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Bitte bis Ende der Woche. – Herr Horneff.

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderrheumazentrum Sankt Augustin): Ich habe schon ausgeführt, dass nach Einschätzung aus der Klinik die Kombination aus aktiver Klinik und aktivem Labor – das haben Sie, wenn Sie sechs Fehlerpunkte haben – eine hohe Krankheitsaktivität und damit einen Therapiebedarf mit sich bringt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Horneff. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine Rückfrage an Herrn Horneff. In der Studie war zunächst ein SLEDAI von Größe 8 vorgesehen. Das musste aufgrund von Rekrutierungsproblemen geändert werden. Jetzt

sagen Sie, dass ein SLEDAI von größer 6 automatisch eine hohe Krankheitsaktivität bedingt. Widerspricht das nicht irgendwie dem, dass es kein einheitliches Maß gibt? Zweitens: Wenn das Ziel in der Studie ursprünglich war, besonders schwer aktive Patienten zu identifizieren und das mit größer 8 nicht gelang, wäre dann nicht eigentlich mindestens 8 der cut-off gewesen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Horneff.

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderrheumazentrum Sankt Augustin): Was wir feststellen konnten, ist, dass es sich um eine seltene Erkrankung handelt, dass die Studiendauer fast sechs Jahre war, und nicht einmal 100 Patienten in zehn Ländern an 27 Einrichtungen zu identifizieren waren. Das heißt, es ist eine seltene Erkrankung. Es ist schwierig, Patienten zu finden, wenngleich es die in der täglichen Praxis gibt. Die Frage sechs oder acht ist in gewisser Weise akademisch. Sie bekommen zum Beispiel, wenn Sie Mundgeschwüre haben, nur zwei Punkte und wenn Sie Gelenkentzündungen haben, vier Punkte. Für den Patienten ist beides eine klinische Aktivität. Tatsache ist, dass Sie mindestens zwei klinische oder aber beide wesentlichen Laborparameter und eine klinische Manifestation brauchen, um 6 zu haben. Damit haben Sie eine Indikation eines aktiven Lupus, der eine Behandlungsindikation darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Horneff. – Frau Carnarius dazu ergänzend.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline): Ich möchte dazu gern ergänzen, dass wir davon ausgegangen waren, ein höher aktives Patientenkollektiv einzuschließen. Es war die erste Studie ihrer Art. Wir haben tatsächlich viel daraus gelernt. Wir haben in Abstimmung mit der EMA im PIP einen höheren cut-off als bei Erwachsenen gewählt. Wir haben dann gesehen, dass die Werte, die die Patienten zum Beispiel im SLEDAI erreichen, nicht so hoch sind. Das wiederum haben wir uns in Rücksprache mit den Experten erklären lassen, weil das für uns eine Überraschung war. Da haben wir gelernt, dass die Patienten angesichts dieser hohen Aktivität früh und konsequent behandelt werden.

Selbst der cut-off von 8, den wir initial angesetzt hatten, hat noch nicht zu einer ausreichenden Rekrutierung geführt. In Abstimmung mit den Zulassungsbehörden ist der PIP noch zweimal verändert worden. Das heißt, die Rekrutierungszeit wurde um zwei Jahre verlängert. Der Eingangs-SLEDAI ist reduziert worden, und Jahre später wurde auch noch die Anzahl der Patienten gesenkt, um diese Studie fertigstellen zu können. Das heißt man kann davon ausgehen, dass man hier das höchst aktive Kollektiv definiert hat, das aber noch jenseits der akuten Nierenbeteiligung ist, die dann anders behandelt werden müsste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Danke schön. – Gibt es Wortmeldungen? Fragen? – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte auf einen zweiten Punkt eingehen, was die Auswertbarkeit der Studiendaten angeht. In der Dossierbewertung haben wir geschrieben, dass es nicht darum geht, dass es für die Patienten Therapieeinschränkungen gab. Im Protokoll ist beschrieben, dass die Patienten so behandelt werden sollten, wie es ihre Umstände bedürfen. Das Problem ergibt sich deshalb nicht aus der zVT, also aus der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das ist der Grund, warum wir gesagt haben, diese Studie ist grundsätzlich geeignet. Das Problem entsteht eher dadurch, dass Patienten, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt wurde, als Therapieversager gewertet und dann nicht weiter beobachtet wurden. Wären die Patienten weiter beobachtet worden und hätte man die Daten weiter erhoben und hätte man die weiter auswerten können, hätten wir, was diesen Punkt angeht, kein Problem gehabt.

Man sieht, dass das so notwendig war, weil im Vergleichsarm knapp ein Viertel der Patienten einer solchen Therapieanpassung bedurften. Der Hersteller hat in seiner Stellungnahme geschrieben, dass

der Korridor, in dem die Patienten sein durften, relativ breit war. Ich glaube, der Umstand, dass es für ein Viertel der Patienten nicht ausgereicht hat, zeigt, dass der Korridor nicht weit genug war. Die konkrete Frage an den Hersteller, die wir in der Dossierbewertung schon gestellt haben, ist: Wie viele Patienten wurden aus der ITT-zVT2-Population wegen Therapieversagens aus der Studie ausgeschlossen und dann in die weiterführende Studie aufgenommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schöning, bitte.

Frau Schöning (GlaxoSmithKline): Ich würde bei dieser Frage mit den Zahlen beginnen. Frau Carnarius wird sicher im Anschluss noch einmal die medizinische Rationale dazu liefern, warum wir diese Bewertung so gewählt haben. In der zVT2-Population wurden vier Kinder in dem Kontrollarm – das entspricht circa 29 % – als Therapieversager gewertet. Ein Kind – das entspricht etwa 5 % – ist im Benlysta-Arm als Therapieversager gewertet worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Carnarius.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline): Ich möchte noch einmal betonen, was ich schon im Eingangstatement gesagt habe. Man muss die Induktionsphase mit großzügiger Therapie von der Erhaltungsphase klar trennen. Wir haben das im Rahmen der Erwachsenenbewertung detailliert besprochen. Es gibt im Wortprotokoll diverse Statements von Fachgesellschaften und Experten, dass jeder Mehrbedarf in dieser Phase ein Therapieversagen ist und der Patient somit in eine neue Induktionsphase eintritt. Zur Bewertung dessen haben wir einen etablierten und validierten Score genutzt, nämlich den SFI, in den verschiedene Kriterien einfließen, die das abbilden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi noch einmal.

Herr Dr. Vervölgyi: Sie haben gerade gesagt, dass die Patienten in eine neue Induktionsphase kommen. Das wäre wahrscheinlich – das wäre eine Frage an die Kliniker – in der Praxis auch so. Nichtsdestotrotz geht es hier darum, zu vergleichen, wie sich die Patienten unter der Zugabe von Belimumab im Vergleich zu der Behandlung ohne Belimumab verhalten. Auch da würde man versuchen, die Patienten so lange wie möglich zu beobachten, um zu schauen, welche Auswirkung die neue Induktionsphase auf die Symptomatik und die Aktivität des SLE hat. Das ist in der Studie dadurch nicht mehr gewährleistet, dass die Patienten die Studie abbrechen mussten, sobald die Therapie aus diesem Korridor heraus ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte von den Klinikern? – Frau Prof. Minden oder Herr Horneff? – Herr Horneff.

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderrheumazentrum Sankt Augustin): Genaugenommen handelt es sich bei Studien immer darum, dass man primär einen Endpunkt formuliert. Der Endpunkt ist der Endpunkt. Natürlich kann ein Patient, dem es schlechter geht, im Verlauf wieder Phasen haben, in denen es besser wird, aber das ist Wissenschaft. Das ist in der Klinik anders. Da wird man Patienten noch einmal sehen können. Hier geht es um eine Studie und Studiendaten. Da gibt es einen Endpunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Minden ergänzend.

Frau Prof. Dr. Minden (Charité Berlin): Was ich noch ergänzen würde: Es ist in klinischen Studien üblich, dass man gerade die Therapieversager herausnimmt. Es ist ethisch kaum vertretbar, wenn ich Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität ohne andere Intervention weiterlaufen lasse. Das Cortison wäre in diesem Sinn keine Option, weil wir das vermeiden wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi erneut. Herr Vervölgyi ist heute hartnäckig.

Herr Dr. Vervölgyi: Es ist richtig, dass es hier darum geht, Endpunkte zu erheben. Aber es gibt nicht nur einen Endpunkt, sondern eine ganze Reihe von Endpunkten. Dazu gehören auch die Nebenwirkungen. Dazu gehören nicht nur der SFI, sondern, wie gesagt, auch andere Endpunkte, die man weiter beobachten muss. Deshalb ist es wichtig, in der klinischen Studie die Patienten weiter zu beobachten, um den Erkenntnisgewinn zu haben. Es ist nicht so, dass die Patienten nicht mehr behandelt werden, wenn sie aus der Studie herausfallen. Natürlich sind die weiter behandelt worden. Die sind in eine offene Extentionsphase ohne Belimumab gekommen. Man hätte sie trotzdem unter den gleichen Bedingungen weiterbehandeln können. Wenn alle auf Belimumab gegangen wären, hätte man einen Cross-over gehabt, dann hätte man dadurch gegebenenfalls ein Problem in der Interpretierbarkeit der Daten gehabt. Das ist hier nicht passiert, sondern alle Patienten mit Therapieversagen sind in eine offene Studie ohne Belimumab gekommen. Von daher wäre es durchaus möglich gewesen, die einfach weiter zu beobachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer beantwortet das, oder wer nimmt dazu Stellung? – Frau Carnarius, danach habe ich Frau Witt. Frau Carnarius, bitte.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline): Es ist richtig, dass Patienten, die unter der jeweiligen Studienmedikation nicht geführt werden konnten, in eine Phase der freien Therapie übergegangen sind, da der erreichte Zustand nicht akzeptabel war und die Ärzte einen großen therapeutischen Spielraum brauchten. Die werden in Langzeit überwacht. Die Daten werden insbesondere in Punkto Sicherheit ständig reviewt. Insofern werden die Patienten adäquat therapiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Witt, bitte.

Frau Dr. Witt: Da die Studie schon gelaufen ist und wir das nicht mehr ändern können, haben wir jetzt hinsichtlich der Auswertungsart eine Frage. Haben Sie Auswertungen gemacht, bei denen die Protokollverletzer nicht als Therapieversager, also non-Responder gewertet wurden, sondern als Responder? Wenn Sie diese Auswertungen gemacht haben, was haben die eventuell gezeigt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Carnarius.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline): Frau Schöning.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schöning, bitte.

Frau Schöning (GlaxoSmithKline): Im Dossier haben wir dazu keine Auswertung gemacht. Es wurde aber in der Studie eine Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt gemacht, das ist der SRI, der SELENA-SLEDAI Responder Index, in dem die nicht ausgeschlossen worden sind, die treatment failure waren. Es kommt dabei heraus, dass die Daten zu denen der Primäranalyse konsistent sind. Es sind genau drei Patienten in der Placebogruppe und drei Patienten in der Belimumab-Gruppe, die quasi zusätzlich Responder wären. Die Daten sind miteinander konsistent und zeigen für Belimumab wieder einen Vorteil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Witt, sind Sie damit zufrieden?

Frau Dr. Witt: Schade, dass wir die Daten nicht hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Wen haben wir jetzt? – Herr Vervölgyi noch einmal.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine dritte Frage. Es geht um die Operationalisierung des Endpunktes SFI. Da ist es so, dass eine Erhöhung der Cortisontherapie und die Hinzunahme neuer Medikamente als Schub gewertet werden. Ich habe es in den Stellungnahmen so verstanden, dass man die Cortisontherapie nicht erhöhen würde, wenn es nicht einen Schub gebe, weshalb das als Schub zu

werten sei. Die anderen Kriterien dieses Endpunktes sind das Aufflammen von Symptomen oder Erhöhung des SLEDAI usw. Wenn jegliche Erhöhung von Cortison oder Hinzunahme neuer Medikamente mit einem Aufflammen der Erkrankung einhergeht, müsste dann nicht jeder SFI-Schub, der auf einer Erhöhung der Cortisontherapie beruht, auch gleichzeitig mit einer Erhöhung der Symptome einhergehen? Das ist die eine Frage. Die direkte Anschlussfrage dazu: Oder gibt es in der Studie SFI Schübe, die allein auf einer Erhöhung der Cortisontherapie oder allein auf der Zunahme neuer Medikamente beruhen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Frau Carnarius.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline): Im Prinzip ist es so, dass ein Schub, der zu einer Steroiderhöhung oder dem Bedarf anderer Medikamente führt, auch in allen anderen Teilaspekten dieses Tools zu erkennen sein sollte, dem entspricht zum Beispiel der SLEDAI-Score. Nun muss man aber doch ein wenig tiefer in diese Instrumente schauen, um zu sehen, warum das nicht immer der Fall sein kann.

Wie Prof. Horneff gesagt hat, gibt es für eine Beteiligung der Gelenke vier Punkte. Es ist egal, ob das zwei oder zehn Gelenke sind. Das heißt, wenn sich ein Patient verschlechtert, vorher eine Gelenkbeteiligung mit zwei, drei Gelenken hatte, sich jetzt auf viele Gelenke, zehn Gelenke verschlechtert, dann wird sich das in diesem Score nicht abbilden. Der eine Punkt für eine Thrombozytopenie macht keinen Unterschied, ob es mit 99 000 Plättchen akzeptabel ist oder mit 5 000 kritisch. Insofern wird sich nicht jede Verschlechterung in diesen Scores oder in den anderen Teilaspekten der Scores abbilden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline): Habe ich die Frage damit beantwortet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi fragt schon nach.

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, das mag sein. Trotzdem ist die Verschlimmerung von Symptomen ein Kriterium. Dazu gehört auch die Arthritis. Das heißt, wenn jemand eine Gelenkbeteiligung hat und das verschlimmert sich, müsste sich das gleichzeitig in diesem Kriterium widerspiegeln, nicht unbedingt im SLEDAI, der – das habe ich jetzt gelernt – verschiedene Kriterien miteinander verbindet und gegebenenfalls unterschiedlich gewichtet, aber die Symptomatik müsste gleichzeitig abgebildet sein. Das ist genau der Punkt. Das Ziel ist, eine für die Patienten spürbare Verschlechterung der Krankheit zu erfassen. Deshalb müsste eigentlich bei der Erhöhung der Cortisontherapie zumindest dieser Aspekt der Verschlimmerung von Symptomen gleichzeitig mit erfasst worden sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer antwortet? – Herr Horneff, bitte.

Herr Prof. Dr. Horneff (Kinderrheumazentrum Sankt Augustin): Aus der Klinik: Eine Cortisonerhöhung als medizinische Intervention ist eine bedeutsame medizinische Intervention. Wenn man sich anschaut: Es gibt einmal bei der Einschätzung eines AEs versus SAE die medizinische Intervention stationäre Aufnahme. Es gibt auch Studien. Wenn ich mich an diese Antikörper gegen RS-Viren Synagis-Studie erinnere, da war die Entscheidung, der Patient hatte eine Infektion erlitten, die zu einer stationären Aufnahme führte, ein Endpunkt. Das war das, was da gewünscht wurde. Das ist nicht knallhart feststellbar, sondern das ist eine Ermessensentscheidung des Arztes. Dieser Patient ist so schwer krank, der muss ins Krankenhaus kommen. Mit dieser Pneumonie habe ich ein Stadium erreicht, das ein FAE definiert. Dementsprechend ist diese medizinische Entscheidung, eine Steroiddosiserhöhung zu machen, eine bedeutsame Entscheidung des Arztes. Ich meine nicht, dass man in jedem Falle voraussetzen muss, dass es objektiv quantifizierbar ist und der eine Patient mit dem anderen vergleichbar sein muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Horneff. – Ich sehe noch einmal Herrn Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe dazu eine Rückfrage. Aber trotzdem ist es so: Auch wenn es eine Hospitalisierung wäre, muss der etwas zugrunde liegen. Auch der liegt eine Symptomatik zugrunde, die sich verschlimmert, oder andere Dinge. Die Frage ist, die hatte ich am Anfang schon gestellt: Gibt es Schübe, auch schwere Schübe, die allein auf der Erhöhung der Corticosteroiddosis beruhen und nicht mit einer gleichzeitigen Hospitalisierung einhergehen, gleichzeitig mit der Verschlimmerung der Symptome einhergehen oder Ähnlichem? Das war meine Frage. Ich habe so halb mitbekommen, die gibt es, aber wir wissen nicht wie viele und auch für den Fall nicht die Gründe. Ganz verstanden habe ich es immer noch nicht. Selbst wenn ein Patient hospitalisiert wird, wird er irgendwelche Symptome haben und nicht unbedingt nur die Corticosteroiddosis erhöht. Das ist durch den SFI eigentlich alles abgefangen. Deshalb ist mir das noch nicht ganz klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Ich sehe keine Wortmeldung. Herr Horneff duckt sich weg. Frau Carnarius, bitte. Ich habe Sie nach unten gehen sehen, Herr Horneff.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline): Ich muss zugeben, ich bin im Moment nicht in Erinnerung von Daten, die mir den SFI aufgeschlüsselt haben. Es ist wahrscheinlich, dass es sich auch in einem der anderen Parameter überwiegend abbilden wird, aber ich habe es jetzt nicht vor Augen. Ich weiß, offen gestanden, nicht, ob ich diese Daten zur Hand habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wenn Sie noch etwas finden, können Sie das bis Ende der Woche nachreichen. Wer hat noch Fragen? – Frau Witt, bitte.

Frau Dr. Witt: Ich habe eine Frage in die gleiche Richtung, eher eine Verständnisfrage. Ich versuche es einmal anders herum: Wäre es so, dass jede Anpassung der Medikation, zum Beispiel Dosiserhöhung von Corticosteroiden, im Nachgang als Schub zu werten wäre? Wir haben das Problem, dass wir keine konkrete Definition für einen Schub haben, auch keine konkreten Abstufungen, keine konkreten Kriterien für die Schwere von Schüben. Ich frage mich: Wie kann man a) aus einer sowieso schon hohen Krankheitsaktivität heraus den Schub feststellen, und b) inwiefern kann die Anpassung der Medikation synonym als Schub gewertet werden? Habe ich mich halbwegs verständlich ausgedrückt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Carnarius.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline): Es ist so, dass wir klare Kriterien für einen Schub haben, die in der Studie genutzt wurden. Das ist vor allem der SFI, der SLE Flare Index, der mild bis moderate Schübe von schweren Schüben unterscheidet, je nachdem wie deutlich und in welche Bereiche sich zum Beispiel der SELENA-SLEDAI-Score verändert, welche Art von Organbeteiligung hinzukommt, wie hoch die Steroide erhöht werden müssen, was sonst an Medikamenten gegeben werden muss und wie sich die Einschätzung des Arztes, das globale Urteil, verändert und auch, ob der Patient hospitalisiert werden muss. Das heißt, das sind schon klar definierte Kriterien für einen Schub.

In der PLUTO-Studie ist es so gewesen, dass wir über die Zeit verschiedene Rahmenbedingungen für die Begleitmedikation gehabt haben. Die waren am Anfang sehr großzügig, sodass damit viel Krankheitsaktivität, neue Krankheitsaktivität, wieder aufflammende Krankheitsaktivität über lange Zeit aufgefangen werden konnte. Aber gegen Ende ging es darum, zu beurteilen, wie gut eine Therapie darin ist, die Krankheit ruhig zu halten.

Wenn dann noch Schübe aufgetreten sind, die eine Therapieintensivierung jenseits dieser in der Phase erlaubten Grenzen erforderten, wurden sie als Therapieversager gewertet, aber erst dann. Das heißt, es gab großzügige Rahmenbedingungen, genau dieselben wie in den Erwachsenenstudien 2012, in denen bestätigt wurde, dass das angemessen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Witt, beantwortet das Ihre Frage? – Jawohl, das ist der Fall. – Herr Rasch, bitte.

Herr. Dr. Rasch (vfa): Ich möchte mich im Namen des vfa bei dem Unterausschuss und der Geschäftsstelle für diese schnell organisierte Videokonferenzlösung bedanken. Es hat, wie schon beim Testlauf, technisch einwandfrei funktioniert, teilweise sogar besser als bei den regulären Sitzungen, was die Mikros betrifft. Das werden wir definitiv so an die Mitglieder kommunizieren.

Uns ist nur etwas unklar geblieben, ob es bei bestimmten Stellungnehmern, zum Beispiel bei Fachgesellschaften oder bei Verbänden eine Reduktion bei der Teilnehmerzahl gegeben hat. Zumindest bei uns gab es diese. Sollte das der Fall sein, würden wir anregen, die ursprünglich vorgesehene Teilnehmerzahl wieder herzustellen. Technisch scheint nichts dagegenzusprechen. Ansonsten noch einmal vielen Dank für diese kompetente Lösung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. Ich sage einmal, bevor Frau Dr. Carnarius das letzte Wort bekommt, ich bin auch sehr zufrieden. Das habe ich gerade schon gesagt. Ich habe sogar den Eindruck, dass wesentlich mehr Aufmerksamkeit auf die Stellungnehmer verwandt wird, als es gelegentlich unten im großen Saal stattfindet. – Zur Reduktion der Teilnehmerzahl Frau Dr. Behring, bitte.

Frau Dr. Behring: Wir wollen das wieder hochstufen. Das lies sich aufgrund der Schnelle der Zeit nicht mehr machen. Es wurden alle Stellungnehmer aufgestockt, die tatsächlich hier anwesend waren. Es konnten von den pharmazeutischen Unternehmern mehr teilnehmen. Es wird nach diesem erfolgreichen Testlauf auch auf der Homepage wieder angepasst werden, dass wir Elektronisches veranstalten und keine Beschränkungen mehr bestehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Carnarius, ich gebe Ihnen die Möglichkeit, die reichliche Stunde aus Ihrer Sicht zusammenzufassen. Bitte schön.

Frau Dr. Carnarius (GlaxoSmithKline): Vielen Dank für die Diskussion. Wir können daraus festhalten, dass es beim Juvenilen SLE kein klares Schwarz und Weiß gibt. Verlauf und Handlungsbedarf zeichnen ein besonders gefährdetes Patientenkollektiv. Mit einer soliden Methodik und dem höchst möglichen Evidenzgrad haben wir Daten vorgelegt, die für Wirksamkeit und Verträglichkeit beim Juvenilen SLE neue Maßstäbe setzen. Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen legen wir eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie vor, die mit einer Länge von 52 Wochen ausreichend lang ist und dieselben patientenrelevanten Endpunkte erhebt, die auch bei den Erwachsenen erhoben wurden und 2012 zur Bestätigung eines beträchtlichen Zusatznutzens geführt haben.

Belimumab zeigt signifikante und klinisch relevante Vorteile bei diversen Morbiditätsendpunkten, insbesondere können schwere Schübe verhindert werden. Auf der Basis dieser Studie sah die EMA die Wirksamkeit von Belimumab auch bei Kindern und Jugendlichen, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, als Beleg an und erweiterte die Zulassung entsprechend.

Vor dem Hintergrund der gezeigten Vorteile gegenüber der Vergleichstherapie darf dieses Kollektiv mit durchgehend hoher klinischer Krankheitsaktivität und großem Handlungsbedarf aus unserer Sicht mit Belimumab mehr Hoffnung auf Remission, Organschutz und Lebensqualität haben und damit in der Gesamtschau aller Endpunkte einen erheblichen Zusatznutzen. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Wir bedanken uns herzlich, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wie gesagt, ich wiederhole es, es hat aus meiner Sicht sehr gut geklappt, sodass ich keine Abstriche machen muss, was die Qualität der Anhörung angeht. Wir werden das zu wägen haben. Wir hatten noch zwei Dinge, bei denen nach Zahlen und Detailanalysen gefragt wurde. Falls Sie noch etwas nachliefern möchten, dann sollte das bis

zum Ende der Woche erfolgen. Herzlichen Dank, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Damit können wir dieses Meeting und diese Anhörung beenden.

Schluss der Anhörung: 12:23 Uhr