

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Belimumab (Benlysta)*

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 14.11.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	33

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: BEL114055 (PLUTO) – Belimumab vs. Standardtherapie in den ZVT-Populationen - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	17
Tabelle 1-9: BEL114055 (PLUTO) – Belimumab vs. Standardtherapie in der ITT Population.....	21
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	29
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	29
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACR	American College of Rheumatology
ANCOVA	Analysis of Covariance
Anti-dsDNA	Antikörper gegen doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
BLyS	B-Lymphozyten-Stimulator-Protein
DNA	Deoxyribonucleic acid (engl. für Desoxyribonukleinsäure)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline
IgG1 $\lambda$	Immunglobulin G1 $\lambda$
ITT	Intention to treat
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MTX	Methotrexat
N	Total Number / Gesamtanzahl
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
OLU	Off-label Use
PGA	Physician's Global Assessment (Gesamtbeurteilung des Arztes)
ParentGA	Parent Global Assessment
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PRINTO	Pediatric Rheumatology International Trials Organization
RNA	Ribonucleic acid (engl. für Ribonukleinsäure)
SELENA-SLEDAI	Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SFI	SLE Flare Index
SLE	Systemischer Lupus Erythematosus

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLEDAI-2k	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – revised versions
SRI	SLE Responder Index
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
<b>Anschrift:</b>	Prinzregentenplatz 9, D-81675 München

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

<b>Name:</b>	Laura Fischer
<b>Position:</b>	Manager Health Outcomes
<b>Adresse:</b>	Prinzregentenplatz 9, D-81675 München
<b>Telefon:</b>	+49 177 8915003
<b>Fax:</b>	+49 89 36044 98283
<b>E-Mail:</b>	laura.x.fischer@gsk.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
<b>Anschrift:</b>	12 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 Irland

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Belimumab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Benlysta*</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L04AA26</b>
* Marken sind Eigentum der GSK Unternehmensgruppe oder an diese lizenziert.	

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

Belimumab ist das erste spezifisch für systemischen Lupus erythematoses (SLE) zugelassene Medikament, das selektiv in den SLE-Pathomechanismus eingreift.

Das B-Lymphozyten-Stimulator-Protein (BLyS) ist ein essenzieller B-Zell-Überlebensfaktor. Beim SLE reifen unter dem Einfluss erhöhter BLyS-Spiegel autoreaktive B-Zellen zu Plasmazellen aus und produzieren Autoantikörper. Der humane monoklonale IgG1λ-Antikörper Belimumab bindet hochspezifisch lösliches BLyS und blockiert so dessen B-Zell-Rezeptor-Bindung. Durch das ausbleibende Überlebenssignal wird die Ausdifferenzierung von B-Zellen zu Plasmazellen sehr effektiv reduziert und nachgeschaltet deren Produktion von Autoantikörpern verhindert. Dadurch sinkt die inflammatorische Krankheitsaktivität. Dabei werden vor allem B-Zell-Frühstadien in der Peripherie beeinflusst, ohne auf die Spätstadien zu wirken, wie Memory-B-Zellen. Es handelt sich damit um einen selektiven Eingriff in die Pathogenese des SLE. Dies resultiert in einem Nebenwirkungsprofil im Bereich von Placebo, wie die Fachinformation zeigt. Dieser Wirkmechanismus ist für erwachsene und pädiatrische Patienten identisch.

Der Wirkmechanismus anderer in Deutschland beim SLE eingesetzten Arzneimittel unterscheidet sich deutlich vom Wirkmechanismus von Belimumab. Diese Medikamente, wie z.B. Glukokortikoide und verschiedene Immunsuppressiva, sollen bei unterschiedlichsten Krankheitsbildern anti-inflammatorisch und/oder immunsuppressiv wirken. Viele der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

unspezifisch wirkenden Präparate kommen aus der Onkologie oder Transplantationsmedizin und greifen in zentrale Prozesse ein, wie die Purin- oder Nukleotid-Synthese, hemmen die DNA- und RNA-Synthese oder die DNA-Vernetzung. Keines von ihnen wirkt selektiv auf den SLE-Pathomechanismus und deshalb werden nicht nur die Zielgewebe und -zellen getroffen. Daher weisen diese Medikamente meist ein klinisch relevantes Nebenwirkungsprofil auf, das nicht selten therapielimitierend ist.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
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). <sup>b</sup>	13.07.2011 <sup>c</sup>  Erweiterung des Anwendungsgebietes: 21.10.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der Fachinformation von Belimumab entnommen werden. c: Datum der Zulassungserteilung für erwachsene Patienten.		

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Erweiterung des Anwendungsgebietes bezüglich des Alters der Zielpopulation.

Ursprüngliches Anwendungsgebiet:

*Benlysta ist indiziert als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten 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 der Fachinformation).*

Neues Anwendungsgebiet:

*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-*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).*

In diesem Dossier wird daher die Fragestellung untersucht, ob für die Patientengruppe, die durch die Indikationserweiterung zusätzlich abgedeckt wird (Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 5$  Jahren bis  $< 18$  Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE), ein Zusatznutzen gegenüber der ZVT vorliegt.

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Hydroxychloroquin, Chloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil (bei starkem Nierenbefall) unter Berücksichtigung des jeweiligen Organbefalls, der Vortherapie und der Krankheitsaktivität.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Der G-BA hat in einem Beratungsgespräch am 26.09.2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie für Belimumab bei pädiatrischen Patienten wie in Tabelle 1-7 aufgeführt definiert.

GSK folgt der vom G-BA getroffenen Festlegung der ZVT.

Die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens von Belimumab im Vergleich zur ZVT bildet die randomisierte, kontrollierte doppelblinde Studie BEL114055 (PLUTO), in die ausschließlich Patienten aus der Erweiterung des Anwendungsgebietes, also Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 5$  Jahren bis  $< 18$  Jahren mit aktivem, Autokörper-positivem systemischen Lupus erythematodes (SLE), aufgenommen wurden.

In der PLUTO-Studie waren unter anderem Antimalariamittel (z.B. Hydroxychloroquin, Chloroquin), Glukokortikoide, NSAIDs, Azathioprin, Mycophenolat sowie Methotrexat, Leflunomid und Tacrolimus, also die im Versorgungsalltag eingesetzten Präparate, als

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begleitmedikation bzw. Standardtherapie im Verum- und im Kontrollarm zulässig. Gemäß G-BA Vorgabe wurden für die im Dossier dargestellten Analysen die off-label eingesetzten Medikamente ausgeschlossen.

Entsprechend seines Off-Label-Use (OLU)-Beschlusses hat der G-BA die Gabe von Mycophenolat im Rahmen der ZVT bei schwerer Nierenbeteiligung akzeptiert. Um daher alle Möglichkeiten einer nach G-BA ZVT definierten korrekten Mycophenolat-Gabe zu berücksichtigen, wurde sowohl eine Population mit Mycophenolat-Verordnungen (ITT-ZVT-1) als auch eine Population ohne Mycophenolat-Verordnungen (ITT-ZVT-2) analysiert. Grund dafür ist, dass eine schwere Nierenbeteiligung als Grund für die Mycophenolat-Initiierung nicht bei jedem Patienten eindeutig nachgewiesen werden kann, da der Initiierungsgrund und die Histologie in der PLUTO-Studie nicht erfasst wurden.

Darüber hinaus werden im Dossier Analysen zur ITT-Population ergänzend dargestellt (inklusive Wirkstoffe ohne Zulassung für SLE), da auch Off-Label-Präparate im Versorgungsalltag mangels alternativer Therapieoptionen häufig bei der Behandlung des SLE eingesetzt werden.

Trotz Vorgaben zur erlaubten Begleitmedikation in der PLUTO-Studie, war es dem behandelnden Studienarzt zu jeder Zeit möglich, die Therapie entsprechend patientenindividueller Anforderungen anzupassen.

Die vom G-BA definierte ZVT ist damit in der PLUTO-Studie umgesetzt.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Der medizinische Zusatznutzen von Belimumab bei Kindern und Jugendlichen  $\geq 5$  bis  $< 18$  Jahren im Vergleich zur ZVT wird anhand der randomisierten, kontrollierten und doppelblinden PLUTO-Studie auf Basis statistisch signifikanter Vorteile in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen gezeigt. Die Ergebnisse für die drei im Dossier dargestellten Populationen sind konsistent.

Aufgrund der besonders hohen Krankheitslast bei Kindern und Jugendlichen mit SLE ist das primäre Therapieziel die Erkrankung besser zu kontrollieren, somit die Kausalkette (Krankheitsaktivität, Krankheitsschübe, Organschäden und erhöhte Mortalität) zu unterbrechen und dadurch die Lebensqualität dieser vulnerablen Patienten deutlich zu verbessern.

Vor diesem Hintergrund ist vor allem der gezeigte erhebliche Effekt einer Reduktion von schweren Schüben und der Verlängerung der Zeit bis zum ersten schweren Schub besonders relevant. Dieser bedeutsame Vorteil von Belimumab mit der gleichzeitig beobachteten signifikanten Reduktion schwerer unerwünschter Ereignisse - in dieser Indikation mit oft aggressiven Therapieschemata - hat wichtige Implikationen für die Lebensqualität der Patienten.

Aus Sicht von GSK kann daher für Belimumab gegenüber der ZVT bei Kindern und Jugendlichen  $\geq 5$  Jahren bis  $< 18$  Jahren ein **erheblicher Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Belimumab im Vergleich zur ZVT bildet die randomisierte, kontrollierte doppelblinde Studie BEL114055 (PLUTO) über 52 Wochen.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Die Nutzenbewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen vorgenommen.

Um alle Möglichkeiten der im Sinne der ZVT korrekten Mycophenolat-Gabe (Tabelle 1-7) zu berücksichtigen, wurde folgender Ansatz hinsichtlich der für das Dossier relevanten Subpopulationen gewählt:

Es werden zwei Subpopulationen herangezogen, die innerhalb des Dossiers als „ITT-ZVT-1-Population“ und „ITT-ZVT-2-Population“ bezeichnet werden. Diese Subpopulationen enthalten alle Patienten der ITT-Population der Studie, deren Standardtherapie während der Studie den Vorgaben der ZVT entsprachen.

- ITT-ZVT-1: Alle Patienten der ITT Population, die während des gesamten Studienverlaufs weder Methotrexat (MTX), Tacrolimus noch Leflunomid erhalten haben
- ITT-ZVT-2: Alle Patienten der ITT Population, die während des gesamten Studienverlaufs weder Methotrexat (MTX), Tacrolimus, Leflunomid noch Mycophenolat erhalten haben

Auf Basis der ZVT-Populationen (ITT-ZVT-1, ITT-ZVT-2) der Studie BEL114055 (PLUTO) wird der medizinische Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT abgeleitet. Darüber hinaus werden die Ergebnisse der ITT-Gesamtpopulation der Studie ergänzend dargestellt, um die Robustheit und Konsistenz der Ergebnisse zu untersuchen. Zudem ist aus Sicht von GSK die Berücksichtigung der ITT-Gesamtpopulation aufgrund des weitverbreiteten und im Versorgungsalltag üblichen Off-Label-Use in der Behandlung des SLE sinnvoll.

Die ITT-ZVT-1-Population umfasst 57 Patienten, von denen 32 dem Interventionsarm und 25 dem Kontrollarm der Studie angehören. Die ITT-ZVT-2-Population umfasst 35 Patienten, von denen 21 dem Interventionsarm und 14 dem Kontrollarm der Studie angehören. Ergänzend zu diesen beiden Populationen wird die ITT-Population mit 93 Patienten, 53 im Interventionsarm und 40 in der Kontrollgruppe, dargestellt.

Bei den folgenden zehn patientenrelevanten Endpunkten aus den beiden Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zugunsten von Belimumab im Vergleich zur ZVT in mindestens einer der beiden ZVT-Populationen:

**Morbidität**

- Einzelkomponenten des SRI:
  - PGA-Responder
  - BILAG Responder
- PRINTO/ACR:
  - Definition 1 & 2 (Details siehe Modul 4.3.1.3.1.11.1)
- Anteil schwerer Schübe

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

- Zeit bis zum ersten Schub
- Zeit bis zum ersten schweren Schub
- Verbesserung der mukokutanen Organbeteiligung
- ParentGA
  - Veränderung von Baseline
  - Anhaltende ParentGA Responder

**Nebenwirkungen**

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Weitere Details zur Größe der beobachteten Effekte und zum Ausmaß des Zusatznutzens sind in der unten abgebildeten Tabelle 1-8 dargestellt.

In den durchgeführten Subgruppenanalysen zeigte sich kein Hinweis auf Effektmodifikationen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: BEL114055 (PLUTO) – Belimumab vs. Standardtherapie in den ZVT-Populationen - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

<b>BEL114055 (PLUTO):</b>				
<b>ITT-ZVT-1: Belimumab (N=32) vs. Kontrolle (N=25)</b>				
<b>ITT-ZVT-2: Belimumab (N=21) vs. Kontrolle (N=14)</b>				
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Population</b>	<b>Effektschätzer<sup>1</sup> (95% Konfidenzintervall)</b>	<b>p-Wert<sup>2</sup></b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Mortalität</b>				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	ITT-ZVT-1	NBB	-	-
	ITT-ZVT-2	NBB	-	
<b>Morbidität</b>				
SRI Responder	ITT-ZVT-1	RR: 0,64 (0,37; 1,11) OR: 0,38 (0,13; 1,14)	0,1139 0,0852	-
	ITT-ZVT-2	RR: 0,81 (0,43; 1,50) OR: 0,60 (0,15; 2,37)	0,5108 0,4628	
Einzelkomponenten des SRI				
SELENA SLEDAI Responder	ITT-ZVT-1	RR: 0,61 (0,35; 1,05) OR: 0,33 (0,11; 1,00)	0,0658 0,0506	
	ITT-ZVT-2	RR: 0,75 (0,41; 1,37) OR: 0,48 (0,12; 1,94)	0,4830 0,3001	
PGA Responder	ITT-ZVT-1	RR: 0,73 (0,53; 1,01) OR: 0,22 (0,06; 0,89)	0,0559 <b>0,0336</b>	gering
	ITT-ZVT-2	RR: 0,79 (0,55; 1,13) OR: 0,23 (0,03; 1,61)	0,1907 0,1384	
BILAG Responder	ITT-ZVT-1	RR: 0,73 (0,53; 1,01) OR: 0,25 (0,06; 0,96)	0,0559 <b>0,0441</b>	gering
	ITT-ZVT-2	RR: 0,79 (0,55; 1,13) OR: 0,23 (0,03; 1,61)	0,1907 0,1384	
Varianten des SRI				
SRI6 Responder	ITT-ZVT-1	RR: 0,73 (0,37; 1,46) OR: 0,61 (0,20; 1,80)	0,4203 0,3674	-
	ITT-ZVT-2	RR: 1,00 (0,46; 2,18) OR: 1,00 (0,25; 3,92)	>0,9999 >0,9999	
SRI SLEDAI-2K Responder	ITT-ZVT-1	RR: 0,64 (0,37; 1,11) OR: 0,38 (0,13; 1,14)	0,1139 0,0852	-
	ITT-ZVT-2	RR: 0,81 (0,43; 1,50) OR: 0,60 (0,15; 2,37)	0,5108 0,4628	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>BEL114055 (PLUTO):</b>				
<b>ITT-ZVT-1: Belimumab (N=32) vs. Kontrolle (N=25)</b>				
<b>ITT-ZVT-2: Belimumab (N=21) vs. Kontrolle (N=14)</b>				
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Population</b>	<b>Effektschätzer<sup>1</sup> (95% Konfidenzintervall)</b>	<b>p-Wert<sup>2</sup></b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Anhaltende SRI Responder	ITT-ZVT-1	RR: 0,68 (0,37; 1,25) OR: 0,48 (0,16; 1,43)	0,2845 0,1858	-
	ITT-ZVT-2	RR: 0,88 (0,46; 1,66) OR: 0,74 (0,19; 2,89)	0,7391 0,6613	
Schübe nach SFI				
Schübe nach SFI (Anteil)	ITT-ZVT-1	RR: 0,73 (0,44; 1,21) OR: 0,52 (0,18; 1,52)	0,2889 0,2326	-
	ITT-ZVT-2	RR: 0,73 (0,43; 1,24) OR: 0,45 (0,11; 1,92)	0,3109 0,2804	
Schwere Schübe nach SFI (Anteil)	ITT-ZVT-1	RR: 0,23 (0,07; 0,76) OR: 0,15 (0,03; 0,64)	<b>0,0100</b> <b>0,0104</b>	erheblich
	ITT-ZVT-2	RR: 0,22 (0,05; 0,95) OR: 0,13 (0,02; 0,83)	<b>0,0386</b> <b>0,0314</b>	
Zeit bis zum ersten Schub	ITT-ZVT-1	HR: 0,46 (0,22; 0,95)	<b>0,0366</b>	gering
	ITT-ZVT-2	HR: 0,47 (0,19; 1,13)	0,0905	
Zeit bis zum ersten schweren Schub	ITT-ZVT-1	HR: 0,16 (0,04; 0,59)	<b>0,0059</b>	erheblich
	ITT-ZVT-2	HR: 0,16 (0,03; 0,81)	<b>0,0269</b>	
Renale Schübe (Anteil)	ITT-ZVT-1	NBB	-	-
	ITT-ZVT-2	NBB	-	
Verbesserung der Organbeteiligung				
Mukokutan	ITT-ZVT-1	RR: 0,54 (0,30; 0,99) OR: 0,27 (0,08; 0,89)	<b>0,0432</b> <b>0,0316</b>	gering
	ITT-ZVT-2	RR: 0,73 (0,40; 1,32) OR: 0,40 (0,08; 1,90)	0,4232 0,2496	
Muskuloskelettal	ITT-ZVT-1	RR: 0,72 (0,45; 1,15) OR: 0,40 (0,10; 1,54)	0,1971 0,1810	-
	ITT-ZVT-2	RR: 0,75 (0,45; 1,24) OR: 0,32 (0,05; 2,22)	0,3572 0,2483	
Immunologisch	ITT-ZVT-1	RR: 0,78 (0,27; 2,29) OR: 0,68 (0,16; 2,84)	0,7363 0,5984	-
	ITT_ZVT-2	NBB	-	
Prednison Reduktion	ITT-ZVT-1	RR: 0,58 (0,17; 2,00) OR: 0,70 (0,15; 3,36)	0,4886 0,6587	-
	ITT-ZVT-2	RR: 0,26 (0,03; 1,89) OR: 0,29 (0,03; 3,07)	0,2018 0,3030	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>BEL114055 (PLUTO):</b>				
<b>ITT-ZVT-1: Belimumab (N=32) vs. Kontrolle (N=25)</b>				
<b>ITT-ZVT-2: Belimumab (N=21) vs. Kontrolle (N=14)</b>				
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Population</b>	<b>Effektschätzer<sup>1</sup> (95% Konfidenzintervall)</b>	<b>p-Wert<sup>2</sup></b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
ParentGA- Veränderung von Baseline	ITT-ZVT-1	MWD <sup>3</sup> : -1,19 (-2,26; -0,11) Hedges' g: -0,33 (-0,86; 0,20)	<b>0,0308</b>	-
	ITT-ZVT-2	MWD <sup>3</sup> : -1,13 (-2,22; -0,05) Hedges' g: -0,40 (-1,08; 0,28)	<b>0,0413</b>	
Anhaltende ParentGA Responder	ITT-ZVT-1	RR: 0,61 (0,33; 1,10) OR: 0,19 (0,05; 0,78)	0,1108 <b>0,0208</b>	beträchtlich
	ITT-ZVT-2	RR: 0,58 (0,26; 1,26) OR: 0,19 (0,03; 1,17)	0,1756 0,0731	
PRINTO/ACR – Definition 1*	ITT-ZVT-1	RR: 0,45 (0,24; 0,82) OR: 0,18 (0,06; 0,58)	<b>0,0036</b> <b>0,0040</b>	beträchtlich
	ITT-ZVT-2	RR: 0,47 (0,22; 0,98) OR: 0,18 (0,04; 0,79)	<b>0,0332</b> <b>0,0234</b>	
PRINTO/ACR – Definition 2*	ITT-ZVT-1	RR: 0,43 (0,22; 0,84) OR: 0,21 (0,07; 0,66)	<b>0,0074</b> <b>0,0079</b>	beträchtlich
	ITT-ZVT-2	RR: 0,43 (0,18; 1,04) OR: 0,21 (0,05; 0,92)	<b>0,0409</b> <b>0,0381</b>	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)				
Veränderung von Baseline	ITT-ZVT-1	MWD <sup>3</sup> 0,83 (-7,01; 8,67)	0,8322	-
	ITT-ZVT-2	MWD <sup>3</sup> -1,70 (-13,77; 10,37)	0,7755	
Responder	ITT-ZVT-1	RR: 1,00 (0,63; 1,58) OR: 1,00 (0,32; 3,14)	>0,9999 0,9967	-
	ITT-ZVT-2	RR: 1,04 (0,62; 1,74) OR: 0,86 (0,19; 3,90)	>0,9999 0,8418	
PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala	ITT-ZVT-1	MWD <sup>3</sup> -0,54 (-8,85; 7,77)	0,8967	-
	ITT-ZVT-2	MWD <sup>3</sup> -1,70 (-13,77; 10,37)	0,7755	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>BEL114055 (PLUTO):</b>				
<b>ITT-ZVT-1: Belimumab (N=32) vs. Kontrolle (N=25)</b>				
<b>ITT-ZVT-2: Belimumab (N=21) vs. Kontrolle (N=14)</b>				
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Population</b>	<b>Effektschätzer<sup>1</sup> (95% Konfidenzintervall)</b>	<b>p-Wert<sup>2</sup></b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Nebenwirkungen</b>				
Unerwünschte Ereignisse	ITT-ZVT-1	RR: 0,86 (0,65, 1,13) OR: 0,49 (0,13; 1,82)	0,3503 0,2843	-
	ITT-ZVT-2	RR: 0,78 (0,54; 1,13) OR: 0,33 (0,06; 1,92)	0,7941 0,2187	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	ITT-ZVT-1	RR: 0,35 (0,12; 1,00) OR: 0,25 (0,07; 0,96)	0,0559 <b>0,0432</b>	gering
	ITT-ZVT-2	RR: 0,11 (0,01; 0,83) OR: 0,07 (0,01; 0,65)	<b>0,0099</b> <b>0,0194</b>	
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	ITT-ZVT-1	RR: 0,20 (0,02; 1,64) OR: 0,17 (0,02; 1,62)	0,1575 0,1236	-
	ITT-ZVT-2	NBB	-	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse				
Malignität inklusive weißer Hautkrebs	ITT-ZVT-1	NBB	-	-
	ITT-ZVT-2	NBB	-	
Post-Infusion Systemische Reaktionen	ITT-ZVT-1	RR: 1,17 (0,21; 6,49) OR: 1,19 (0,18; 7,73)	>0,9999 0,8556	-
	ITT-ZVT-2	RR: 2,00 (0,23; 17,34) OR: 2,17 (0,20; 23,25)	0,6350 0,5231	
Infektionen von besonderem Interesse	ITT-ZVT-1	RR: 0,78 (0,12; 5,17) OR: 0,77 (0,10; 5,86)	>0,9999 0,7979	-
	ITT-ZVT-2	RR: 0,33 (0,03; 3,34) OR: 0,30 (0,02; 3,67)	0,5508 0,3462	
Depression/ Suizid/ Selbstverletzung	ITT-ZVT-1	RR: 0,26 (0,03; 2,35) OR: 0,24 (0,02; 2,43)	0,3094 0,2249	-
	ITT-ZVT-2	NBB	-	
<sup>1</sup> Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für Belimumab im Vergleich zur Kontrolle <sup>2</sup> p-Werte <0,05 sind fett dargestellt <sup>3</sup> LS Mean Difference basierend auf einem ANCOVA Model mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Alter zu Baseline (5-11 vs. 12-17), ParentGA zu Baseline und SELENA SLEDAI Score zu Baseline (<13 vs. ≥13) * Die Einzelkomponenten des PRINTO/ACR sind in Kapitel 4.3 dargestellt RR=Relatives Risiko; MWD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio NBB=nicht berechenbar (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details in Modul 4)				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: BEL114055 (PLUTO) – Belimumab vs. Standardtherapie in der ITT Population

<b>BEL114055 (PLUTO):</b>		
<b>ITT: Belimumab (N=53) vs. Kontrolle (N=40)</b>		
<b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer1 (95% Konfidenzintervall)</b>	<b>p-Wert<sup>2</sup></b>
<b>Mortalität</b>		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)	NB	-
<b>Morbidität</b>		
SRI Responder	RR: 0,80 (0,52; 1,25) OR: 0,65 (0,28; 1,50)	0,4030 0,3075
Einzelkomponenten des SRI		
SELENA SLEDAI Responder	RR: 0,78 (0,50; 1,20) OR: 0,59 (0,25; 1,37)	0,2969 0,2215
PGA Responder	RR: 0,89 (0,69; 1,16) OR: 0,61 (0,23; 1,56)	0,4855 0,3000
BILAG Responder	RR: 0,85 (0,64; 1,13) OR: 0,53 (0,21; 1,34)	0,2683 0,1802
Varianten des SRI		
SRI6 Responder	RR: 0,82 (0,47; 1,43) OR: 0,73 (0,31; 1,73)	0,5206 0,4807
SRI SLEDAI-2K Responder	RR: 0,80 (0,52; 1,25) OR: 0,65 (0,28; 1,50)	0,4030 0,3075
Anhaltende SRI Responder	RR: 0,92 (0,57; 1,50) OR: 0,89 (0,38; 2,08)	0,8329 0,7904
Schübe nach SFI		
Schübe nach SFI (Anteil)	RR: 0,90 (0,65; 1,24) OR: 0,72 (0,30; 1,72)	0,6675 0,4588
Schwere Schübe nach SFI (Anteil)	RR: 0,53 (0,29; 0,98) OR: 0,35 (0,14; 0,89)	<b>0,0458</b> <b>0,0276</b>
Zeit bis zum ersten Schub	HR: 0,63 (0,37; 1,08)	0,0950
Zeit bis zum ersten schweren Schub	HR: 0,39 (0,18; 0,84)	<b>0,0166</b>
Renale Schübe (Anteil)	NB	-
Verbesserung der Organbeteiligung		
Mukokutan	RR: 0,85 (0,59; 1,23) OR: 0,68 (0,28; 1,66)	0,3798 0,3961

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>BEL114055 (PLUTO):</b>		
<b>ITT: Belimumab (N=53) vs. Kontrolle (N=40)</b>		
Muskuloskelettal	RR: 0,72 (0,49; 1,07) OR: 0,37 (0,13; 1,07)	0,1341 0,0668
Immunologisch	RR: 1,10 (0,43; 2,82) OR: 1,17 (0,35; 3,90)	>0,9999 0,8027
Prednison Reduktion	RR: 1,05 (0,46; 2,41) OR: 1,22 (0,40; 3,73)	>0,9999 0,7250
ParentGA- Veränderung von Baseline	MWD3: -0,80 (-1,67; 0,06)	0,0685
Anhaltende ParentGA Responder	RR: 0,61 (0,35; 1,06) OR: 0,28 (0,10; 0,82)	0,0884 <b>0,0198</b>
PRINTO/ACR – Definition 1 *	RR: 0,58 (0,36; 0,93) OR: 0,35 (0,15; 0,83)	<b>0,0212</b> <b>0,0178</b>
PRINTO/ACR – Definition 2 *	RR: 0,52 (0,30; 0,91) OR: 0,33 (0,13; 0,81)	<b>0,0195</b> <b>0,0153</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)		
Veränderung von Baseline	MWD3: -0,17 (-6,47; 6,14)	0,9583
Responder	RR: 1,02 (0,71; 1,45) OR: 1,13 (0,46; 2,75)	>0,9999 0,7878
PedsQL Multidimensionale Fatigue Skala	MWD3: -0,84 (-8,05; 6,37)	0,8174
<b>Nebenwirkungen</b>		
Unerwünschte Ereignisse	RR: 0,96 (0,79; 1,17) OR: 0,81 (0,28; 2,32)	0,7941 0,6944
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR: 0,49 (0,23; 1,01) OR: 0,38 (0,14; 1,00)	0,0552 <b>0,0499</b>
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	RR: 0,45 (0,11; 1,78) OR: 0,42 (0,09; 1,87)	0,2830 0,2554
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
Malignität inklusive weißer Hautkrebs	NBB	-
Post-Infusion Systemische Reaktionen	RR: 1,01 (0,24; 4,25) OR: 1,01 (0,21; 4,78)	>0,9999 0,9932

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>BEL114055 (PLUTO):</b>		
<b>ITT: Belimumab (N=53) vs. Kontrolle (N=40)</b>		
Infektionen von besonderem Interesse	RR: 1,76 (0,49; 6,39) OR: 1,88 (0,45; 7,77)	0,5066 0,3849
Depression/ Suizid/ Selbstverletzung	RR: 0,19 (0,02; 1,62) OR: 0,17 (0,02; 1,61)	0,1611 0,1235
<sup>1</sup> Effektschätzer <1 bedeuten einen Vorteil für Belimumab im Vergleich zur Kontrolle <sup>2</sup> p-Werte <0,05 sind in fett dargestellt <sup>3</sup> LS Mean Difference basierend auf einem ANCOVA Model mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Alter zu Baseline (5-11 vs. 12-17), ParentGA zu Baseline und SELENA SLEDAI Score zu Baseline (<13 vs. ≥13) * Die Einzelkomponenten des PRINTO/ACR sind in Kapitel 4.3 dargestellt RR=Relatives Risiko; MWD=Mittelwertdifferenz; OR=Odds Ratio; HR=Hazard Ratio NBB=nicht berechenbar (weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel) NB=nicht berechnet (aufgrund von geringer Fallzahl, weitere Details im entsprechenden Endpunktkapitel)		

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche im Alter von ≥5 bis <18 Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Kinder und Jugendliche von  $\geq 5$  bis  $< 18$  Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, stellt Belimumab eine neuartige Therapieoption dar. Belimumab ist dabei das erste spezifisch für SLE zugelassene Medikament, das selektiv in den SLE-Pathomechanismus eingreift.

Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Belimumab für erwachsene Patienten hat der G-BA bereits einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen anerkannt. Grundlage dafür waren die Ergebnisse zum primären Endpunkt SLE-Responder-Index (SRI) sowie die Vermeidung von schweren Schüben, die aus Sicht des G-BA eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens darstellen.

Der Krankheitsverlauf, der SLE-assoziierte Phänotyp und die Prognose sind trotz einer großen Variabilität generell schwerer, wenn die Diagnose in der Kindheit gestellt wird.

Kinder und Jugendliche mit SLE leiden somit unter einer besonders hohen Krankheitslast. Sie benötigen daher dringend weitere Therapieoptionen, um die Krankheitsaktivität besser zu kontrollieren und Organschädigungen sowie gravierende Therapie-assoziierte Nebenwirkungen zu reduzieren und so die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Die Ergebnisse der PLUTO-Studie verdeutlichen den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Belimumab in diesem pädiatrischen Patientenkollektiv.

Neben signifikanten Verbesserungen beider Definitionen des kombinierten PRINTO/ACR-Scores, der auf Basis von 5 Kriterien das Therapieansprechen bzw. die Krankheitsverbesserung erfasst, belegt die PLUTO-Studie auch eine statistisch signifikante und medizinisch relevante Reduktion schwerer Schübe nach SFI (SLE Flare Index) sowie eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zum ersten schweren Schub.

Inbesondere diese Reduktion schwerer Schübe bzw. eine Verlängerung der Zeit bis zum ersten schweren Schub spielt eine entscheidende Rolle in der SLE-Therapie, da Schübe Ausdruck der persistierenden bzw. wiederaufflammenden Krankheitsaktivität sind und direkt assoziiert mit dem Risiko der Akkumulation persistierender Organschäden. Die bestmögliche Vermeidung von SLE-Schüben gilt daher als eines der vorrangigen Ziele in der SLE-Therapie, das über eine Reduktion der Krankheitsaktivität und damit insgesamt eine Beruhigung der Erkrankung erreicht werden kann.

Das beobachtete Nebenwirkungs- und Verträglichkeitsprofil gab keine Hinweise auf ein Schadenspotenzial im Vergleich zur ZVT, war konsistent mit dem in der Erwachsenen Population beobachteten und zeigte keine neuen Sicherheitssignale. Vielmehr zeigt sich, dass unter der zusätzlichen Behandlung mit Belimumab der Anteil an Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis deutlich niedriger war als unter alleiniger Standardtherapie, in den beiden ITT-ZVT-Kollektiven sogar signifikant niedriger. Dies erstreckte sich über die meisten Systemorganklassen und diverse Merkmale und schloss auch niedrigere Raten an Infektionen und parasitären Erkrankungen ein. Im Gesamtblick spricht das dafür, dass dies einerseits auf das häufiger erreichte Therapieziel einer insgesamt beruhigten

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Erkrankung zurückzuführen ist und andererseits der hochselektive Wirkmechanismus auch das gesamte Sicherheitsprofil positiv beeinflusst.

Die zugrundeliegende Evidenz ist belastbar, da sie auf patientenrelevanten Endpunkten aus einer Studie des höchsten Evidenzgrades und mit niedrigem Verzerrungspotenzial beruht. Der Zusatznutzen von Belimumab im Vergleich zur ZVT besteht in einer relevanten Reduktion der Krankheitsaktivität und in einer reduzierten Last schwerer Nebenwirkungen.

Die Robustheit und Konsistenz der gezeigten Ergebnisse wird durch die Gesamt-Studienergebnisse der PLUTO-Studie bestätigt. Bei allen o.g. patientenrelevanten Endpunkten, bei denen ein signifikanter Vorteil von Belimumab gezeigt wurde, liegen in der ITT-Population ähnliche Effekte vor. In den durchgeführten Subgruppenanalysen zeigte sich kein Hinweis auf Effektmodifikation.

Auf Basis der in diesem Dossier dargestellten Ergebnisse zeigt sich für die Anwendung von Belimumab bei Kindern und Jugendlichen  $\geq 5$  bis  $< 18$  Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** im Vergleich zur ZVT.

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

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

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

Gemäß Fachinformation ist Belimumab 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.

Dabei ist die „Standardtherapie“ eine auf individueller Basis optimierte Therapie aus Kortikosteroiden, Antimalariamitteln, NSAID und Immunsuppressiva.

Die im Indikationstext beschriebene Population mit persistierend hoher Krankheitsaktivität schließt neben dem exemplarisch genannten Kollektiv von Patienten mit positivem Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedrigem Komplement auch Patienten mit weiteren Charakteristika einer hohen Krankheitsaktivität ein (wie z.B. einem SELENA-SLEDAI-Score von  $\geq 10$  oder einem hohen Steroid-Bedarf).

Innerhalb des neuen Anwendungsgebietes für Kinder und Jugendliche  $\geq 5$  bis  $< 18$  Jahren bestehen keine weiteren Beschränkungen bezüglich bestimmter Patientengruppen. Damit ist die relevante Zielpopulation die Population entsprechend der Indikationserweiterung für Belimumab.

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

Die Therapie des SLE bei Kindern und Jugendlichen ist komplex und noch weniger standardisiert als bei Erwachsenen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die verfügbaren Therapieoptionen sind besonders für Kinder begrenzt, ihr Einsatz basiert meist auf einer sehr schmalen Datenbasis und die oft mit der Therapie assoziierten erheblichen Nebenwirkungen und Toxizitäten erschweren den Einsatz bei einem pädiatrischen Patientenkollektiv. Zudem besteht bei Kindern und Jugendlichen ein besonders hoher therapeutischer Bedarf, da die Erkrankung bei Kindern mit schwereren und aggressiveren Verläufen assoziiert ist und damit mit höherer Krankheitsaktivität, mehr Organschäden und einer höheren Mortalität.

Das frühe Erreichen einer stabilen Remission kann die Krankheitsprognose im späteren Leben verbessern, weil eine reduzierte Krankheitsaktivität der erste Schritt ist für eine Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Schüben, der Begleitmedikationslast insbesondere im Hinblick auf Kortikosteroide, der Akkumulation von Organschäden und damit letztlich der erhöhten Mortalität. Bei einer chronischen, lebenslangen Erkrankung wie dem SLE mit Beginn in der Kindheit ist dies von großer Relevanz.

Mit Belimumab steht nun für Kinder und Jugendliche eine neue relevante Therapieoption zur Verfügung, die zielgerichtet in das pathogenetische Geschehen des SLE eingreift.

Mit Belimumab kann die Erkrankung stabilisiert werden, indem die Krankheitsaktivität besser kontrolliert wird und damit der erste Schritt für das Erreichen der linear nachgeschalteten Therapieziele – Reduktion von Schüben, Co-Medikations-Last, Organschäden und Mortalität - erreicht wird. Die Reduktion schwerer unerwünschter Ereignisse und damit ein positiver Effekt auf die hohe Nebenwirkungslast des SLE ist ein Aspekt von großem klinischem Wert bei diesem Krankheitsbild, das oft aggressiver Therapieregime bedarf.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	<b>Schätzung: 125</b> Untere Grenze: 31 Obere Grenze: 552
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen.	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen	Schätzung: 125 Untere Grenze: 31 Obere Grenze: 552
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: Jahr 1: 8.636,40 – 14.398,05 Ab Jahr 2: 7.484,88 - 12.478,31	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: Jahr 1: 1.079.550,00 – 1.799.756,25 Ab Jahr 2: 935.610,00 - 1.559.788,75
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Jahr 1: 1.079.550,00 – 1.799.756,25
Ab Jahr 2: 935.610,00 - 1.559.788,75

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen.	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: Jahr 1: 8.636,40 – 14.398,05 Ab Jahr 2: 7.484,88 - 12.478,31	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: Jahr 1: 1.079.550,00 – 1.799.756,25 Ab Jahr 2: 935.610,00 - 1.559.788,75
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Jahr 1: 1.079.550,00 – 1.799.756,25
Jahr 2: 935.610,00 - 1.559.788,75

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b, c</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
<b>Antimalariamittel</b>					
A	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörperpositivem SLE	<b>Hydroxychloroquin</b> z.B. Hydroxychloroquin Aristo 200 mg	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörperpositivem SLE	Kinder und Jugendliche $\geq 6$ bis $< 18$ Jahren: 108,73 – 217,47	Kinder und Jugendliche $\geq 6$ bis $< 18$ Jahren: 13.591,69 - 27.183,38
	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörperpositivem SLE	<b>Chloroquin-phosphat</b> z.B. Resochin junior	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörperpositivem SLE	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: 2.775,95 - 5.204,90	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: 346.933,33 - 650.612,50
<b>Glukokortikoide</b>					
A	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörperpositivem SLE	<b>Prednison</b> z.B. Prednison Hexal	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörperpositivem SLE	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörperpositivem SLE	<b>Prednisolon</b> z.B. Decortin H	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörperpositivem SLE	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Immunmodulatoren / -suppressiva</b>					
A	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	<b>Azathioprin</b> z.B. Azathioprin neuraxpharm	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: 206,39 – 778,31	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: 25.798,88 - 97.289,13
	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	<b>Mycophenolat-Mofetil</b> z.B. Mowel	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: 1.329,20 – 2.639,69	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: 166.149,50 - 329.961,50
	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	<b>Mycophenolsäure</b> z.B. Myfortic	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: 2.336,16 - 4.653,62	Kinder und Jugendliche $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren: 292.019,75 - 581.702,00
<b>Nichtsteroidale Antirheumatika</b>					
A	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	<b>Ibuprofen</b> z.B. Ibuprofen AbZ 200 mg	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 5$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	<b>Diclofenac</b> z.B. Diclo 1A-Pharma 25 mg oder 50 mg (ab 16 Jahren)	Kinder und Jugendliche im Alter von $\geq 9$ bis $< 18$ Jahren mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Für die Kosten der Verbrauchsangaben abhängig von Körpergewicht wurde der Durchschnittswert für Kinder und Jugendliche von <math>\geq 5</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahren nach der KIGGS-Basiserhebung errechnet und zugrunde gelegt</p> <p>c: Dosierung nach G-BA-Beschluss zu Off-Label-Use von Mycophenolat-Mofetil/Mycophenolsäure</p>					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Behandlung mit Benlysta soll von einem entsprechend qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung des SLE eingeleitet und überwacht werden. Die Benlysta-Infusionen müssen von qualifiziertem medizinischen Fachpersonal verabreicht werden, das speziell in der Verabreichung von Infusionstherapien geschult ist.

Bei der Verabreichung von Benlysta kann es zu schweren oder lebensbedrohlichen Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen kommen. Daher muss Benlysta in einer Einrichtung verabreicht werden, in der die notwendigen Voraussetzungen für die sofortige Behandlung derartiger Reaktionen gegeben sind. Patienten sollen zumindest nach den ersten beiden Infusionen für einen längeren Zeitraum (für einige Stunden) unter klinischer Aufsicht bleiben, da die Möglichkeit einer spät einsetzenden Reaktion zu berücksichtigen ist.

Rekonstitution und Verdünnung müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Die Informationen zu Dosierungsschema und Behandlungsdauer können Abschnitt 4.2 der Fachinformation entnommen werden.

Bei versehentlicher Überdosierung muss der Patient sorgfältig überwacht und eine geeignete supportive Behandlung verabreicht werden.

Hinweise zu Interaktionen mit anderen Arzneimitteln können Abschnitt 4.4 und 4.5 der Fachinformation entnommen werden.

Im Anhang II B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH des EPAR für Belimumab ist beschrieben, dass Belimumab der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.

Für Belimumab existiert kein Anhang IV des EPAR.

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe Abschnitt VI.3.2 *Summary Table of important risks* des EU-Risk-Management-Plans) umfassen die Aufnahme von Informationen in verschiedene Abschnitte in

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

den Produktinformationstexten, um Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten adäquat zu informieren.

Als zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung in Bezug auf psychiatrische Erkrankungen wurde im März 2019 eine *Direct Healthcare Provider Communication* (Rote-Hand-Brief) versandt.