

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

Belimumab (Benlysta[®])

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK)

Modul 3 A

SLE

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: <<30.01.2012>>

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	11
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	46
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	53
Anhang 3.1-A: Ergebnis der Literaturrecherche vom 20. Juni 2011 zur Standardtherapie des SLE in Abschnitt 3.1.2.....	58
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	62
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	62
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	85
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	86
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	90
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	91
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	94
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	108
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	108
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	113
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	117
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	122
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	128
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	133
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	136
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	137
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	140
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	140
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	142
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	143
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	148
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	149
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	149

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1 EULAR-Empfehlungen zur Therapie des SLE: Zusammenfassung der Aussagen und Empfehlungen zum Management des systemischen Lupus erythematoses basierend auf Evidenz und Expertenmeinung - Auszüge aus der Original-Tabelle "Table 1 Summary of the statements and recommendations on the management of systemic lupus erythematosus based on evidence and expert opinion" (² Bertsias et al. 2008) [Übersetzung GSK]	16
Tabelle 3-2 EULAR-Empfehlungen zur Therapie des SLE: Evidenzkategorie und Stärke der Aussagen - Auszüge aus der Original-Tabelle "Table 2 Category of evidence and strength of statements" (² Bertsias et al. 2008) [Übersetzung GSK]	17
Tabelle 3-3: SLE-Medikation in den Studien BLISS-52 und BLISS-76 bei Baseline – Auswahl – (⁴³ GSK/HGS data on file 2011)	37
Tabelle 3-4: Begleitmedikation bei Baseline bezüglich wesentlicher Medikamentenklassen und deren Kombinationen in den Phase III Zulassungsstudien mit Belimumab [% Patienten mit vorhandener Medikation] (⁴⁷ GSK/HGS data on file 2011; ⁴⁴ GSK/HGS data on file 2010; ⁴⁸ GSK/HGS data on file 2011)	38
Tabelle 3-5: Gegenüberstellung der Basistherapie in BLISS-52 und BLISS-76 mit den Daten zur medikamentösen Versorgungssituation in Deutschland (rheumatologische Kerndokumentation (KD) und LULA) (¹² Lupus Erythematoses Selbsthilfegemeinschaft e.V. 2011; ³² Daten der Kerndokumentation 2009 - unveröffentlichte Daten; ⁴³ GSK/HGS data on file 2011).....	39
Tabelle 3-6: Beobachtete absolute Veränderung der Kortikosteroid-Dosierungen aller Patienten im Studienverlauf gegenüber Baseline (Auszug aus Tabelle T64 CTD Abschnitt 2-7-3) (⁴³ GSK/HGS data on file 2011)	41
Tabelle 3-7: Übersicht der Abweichungen von der erlaubten Begleitmedikation ¹ , die bis Woche 52 in einer Klassifikation als „Therapieversagen“ resultierten (⁵² GSK/HGS data on file 2011):	42
Tabelle 3-8: Therapieansprechen Woche 52 in BLISS-52, BLISS-76 und gepoolt über beide Studien (Auszug aus Tabelle 2.7.3-26 CTD Abschnitt 2-7-3)(⁴³ GSK/HGS data on file 2011):	44
Tabelle 3-9: Suchstrategie der Literaturrecherche zur Standardtherapie des SLE.....	48
Tabelle 3-10 (Anhang 3.1-A): Übersicht der gesichteten Publikationen mit Ausschlussgründen.....	58
Tabelle 3-11: Häufigkeit serologischer Auffälligkeiten beim SLE (¹ American College of Rheumatology Ad Hoc Committee 1999).....	65
Tabelle 3-12: ACR-Empfehlungen für die Überweisung und das Management des SLE (ACR Recommendations for the Referral and Management of SLE) (¹ American College of Rheumatology Ad Hoc Committee 1999) [Übersetzung GSK]	66
Tabelle 3-13: Übersicht ausgewählter Zielkriterien und Biomarker bei SLE (aus (³⁵ Alexander et al. 2009)	68
Tabelle 3-14: Klinische Manifestationen des SLE (³¹ Gill et al. 2003)	70

Tabelle 3-15: Auszug aus: EULAR-Empfehlungen zum Monitoring von SLE-Patienten (EULAR Recommendations for Monitoring SLE Patients) (⁸⁰ Mosca et al. 2010) [Übersetzung GSK]	75
Tabelle 3-16: Wesentliche mit den SLE-Standardtherapeutika assoziierte Nebenwirkungen (¹ American College of Rheumatology Ad Hoc Committee 1999):.....	79
Tabelle 3-17: Soziodemographische Daten: Vergleich Lupus-Langzeitstudie der Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e. V. - Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren – Gesamtbevölkerung (¹¹⁷ Fischer-Betz et al. 2005)	82
Tabelle 3-18: Arbeitsfähigkeit (AU) in den letzten 12 Monaten (2007) (¹⁰³ Zink et al. 2010).....	83
Tabelle 3-19: Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit aufgrund von RA, AS oder SLE (2007) (¹⁰³ Zink et al. 2010)	83
Tabelle 3-20: Anzahl der Patienten im Indikationsgebiet SLE in Deutschland.....	87
Tabelle 3-21: Anzahl der Patienten im Indikationsgebiet in Deutschland.....	89
Tabelle 3-22: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	90
Tabelle 3-23: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	91
Tabelle 3-24: Bibliographische Suchstrategie – Epidemiologie des SLE.....	92
Tabelle 3-25: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	108
Tabelle 3-26: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) (Fortsetzung).....	109
Tabelle 3-27: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	112
Tabelle 3-28: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	113
Tabelle 3-29: Festlegung der Produkte für die Kalkulation der Kosten:	116
Tabelle 3-30: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	118
Tabelle 3-31: Herleitung der Summe der Gesamtkosten (in €) für die Standardtherapie:.....	120
Tabelle 3-32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	123
Tabelle 3-33: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	125
Tabelle 3-34: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	126
Tabelle 3-35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	128

Tabelle 3-36: Darstellung der Herleitung der Kosten von Rituximab (Mabthera®)
(³⁶Fachinformation Mabthera® (Rituximab); ³⁷Preisinformation Mabthera®
(Rituximab)): 135

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Medikamentöse Therapie bei gesichertem SLE 2009 in der rheumatologischen Kerndokumentation für Erwachsene (Arztangaben) und der Lupus-Langzeitbeobachtung (LULA, Patientenangaben) (¹² Lupus Erythematoses Selbsthilfegemeinschaft e.V. 2011; ³² Daten der Kerndokumentation 2009 - unveröffentlichte Daten)	24
Abbildung 3-2: Vorgaben zur SLE-Begleitmedikation in den BLISS-Studien (⁴¹ GSK/HGS data on file 2008; ⁴² GSK/HGS data on file 2008):	31
Abbildung 3-3: Versuch einer vereinfachten Darstellung der SLE-Therapie für häufige Organmanifestationen (⁸⁵ Aringer 2011):	78
Abbildung 3-4: Erwerbstätigkeit von Personen mit RA, AS oder SLE im Vergleich zur Bevölkerung (2007) (¹⁰³ Zink et al. 2010).....	82
Abbildung 3-5: Meta-Analyse für die Schätzung der Prävalenz des SLE in Deutschland	88
Abbildung 3-6: Flussdiagramm der systematischen Literaturrecherche – Suche zur Epidemiologie des SLE	94

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACR	American College of Rheumatology
ADA	Anti-Drug-Antikörper
AM	Antimalaria-Mittel
ANA	Antinukleäre Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
APS	Antiphospholipid-Syndrom
ARB	Antiotensin-Rezeptor-Blocker
AS	Ankylosierende Spondylitis
AU	Arbeitsunfähigkeit
Aza	Azathioprin
BILAG	British Isles Lupus Assesment Group Scale
BLISS	Belimumab International SLE Study
BSG	Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit
C1q	Komplementfaktor C1q
C3	Komplementfaktor C3
C4	Komplementfaktor C4
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Centers for Disease Control
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CLASI	Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index
cMRT	Zerebrale Magnetresonanztomographie
CMV	Cytomegalie-Virus
CP	Cyclophosphamid
CRP	C-reaktives Protein
CS	Kortokisteroide
CsA	Ciclosporin A
CXCR3	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 3
CY	Cyclophosphamid

DAI	Disease Activity Index (Krankheitsaktivitäts-Index)
DANN	Desoxyribonukleinsäure
DDD	Defined Daily Dose
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
DPX	Desoxypyrodingolin
DRFZ	Deutsches Rheuma-Forschungszentrum
dsDNA	double-stranded DNA – Doppelstrang-DNA
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EBM	Einheitlichen Bewertungsmaßstab
ECLAM	European Consensus Lupus Activity Measure
EEG	Elektroenzephalogramm
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate
EU	Europäische Union
EULAR	European League against Rheumatism
FDA	Food & Drug Administration
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GK	Glukokortikoide
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GN	Glomerulonephritis
GPRD	General Practice Research Database
GSK	GlaxoSmithKline GmbH & Co KG
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
Hep 2	Humane-Epithelzellen (2=Bezeichnung für diese Tumorzelllinie)
HIV	Human Immunodeficiency Virus

HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-Co-Enzym A
HR	Hazard Ratio
HRQOL	Health Related Quality of Life – gesundheitsbezogene Lebensqualität
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
ICD-10	International Classification of Diseases / Internationale Klassifikation der Krankheiten - 10. Revision
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IS	Immunsuppressiva
IU	International Unit
kA	keine Angabe
KD	Kerndokumentation (für: Rheumatologische Kerndokumentation für Erwachsene)
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
La/SSB	Ein RNA-bindendes Protein
LAI	Lupus Activity Index
LN	Lupus-Nephritis
LS Mean	Least Squares Mean
LULA	Lupus-Langzeitbeobachtung
LUMINA	Lupus in Minority population: Nature vs nurture
Max.	maximal
MCP-1	Monocyte chemotactic protein-1
mg	Milligramm
mm ³	Kubik-Millimeter
MMF	Mycophenolat-Mofetil
M-SLEDAI	Modified Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
MTX	Methotrexat
MwSt.	Mehrwertsteuer
N	Number / Anzahl
N.B.	Nota bene

n/a	Not applicable
NPSLE	Neuropsychiatrischer SLE
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
NTX	N-terminales Telopeptid
o. g.	Oben genannt
OMERACT	Outcome measures in Rheumatology
OxLDL	Oxidiertes Low-density Lipoprotein
OxPL	Oxidierte Phospholipide
PDX	Pyrodinolin
PGA	Physician´s Global Assessment / Gesamtbeurteilung des Arztes
QoL	Quality of Life
RA	Rheumatoide Arthritis
RCTs	Randomisierte kontrollierte (controlled) Studien
RNA	Ribonukleinsäure
RNP	Ribonucleoprotein – Ribonukleoprotein
Ro/SSA	Ein Ribonukleoprotein-Komplex
RTX	Rituximab
s.	siehe
SAG	Scientific Advisory Group
SE	Standardfehler
SELENA	Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment
SELENA- SLEDAI	Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SER	Standardized Employment Rate
SF-36	Short-Form-36-Fragebogen
SFI	SLE-Flare Index
SGB	Sozialgesetzbuch
SIS	National Institutes of Health SLE Index Score
SLAM	Systemic Lupus Activity Measure
SLE	systemischer Lupus erythematoses
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics

SLICC/ACR	Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology
Sm	Kernpartikel, benannt nach dem ersten Patienten, bei dem Autoantikörper gegen sie gefunden wurden (Smith)
SMR	Standardized mortality ratio – standardisierte Mortalitäts-Ratio
SoC	Standard of Care / Standardtherapie
SRI	SLE Responder Index
Th1	T helper 1
Th2	T helper 2
TNF	Tumornekrosefaktor
TWEAK	TNF-like weak inducer of apoptosis
VAS	Visuelle Analogskala
VCAM	vascular cell adhesion molecule
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Belimumab ist indiziert als Zusatztherapie (auf Basis einer optimierten Standardtherapie) bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematodes (SLE), die trotz dieser Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für den Einsatz als Zusatztherapie zu einer optimierten Standardtherapie wird die alleinige „optimierte Standardtherapie“ herangezogen, deren Definition im folgenden Abschnitt erläutert wird.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 18. April 2011 fand zu Dossier-Nr. 2011-B-003 ein Beratungsgespräch statt, bei dem die zentrale Fragestellung die zweckmäßige Vergleichstherapie war. Wir verweisen hierzu auf das Protokoll (¹Gemeinsamer Bundesausschuss 2011).

Der G-BA legte dabei als zweckmäßige Vergleichstherapie eine nicht näher spezifizierte, optimierte Standardtherapie fest, basierend auf den in Deutschland zur Behandlung des SLE zugelassenen Präparaten, Dosierungen und Applikationsformen (Chloroquin/Hydroxychloroquin, NSAID, Glukokortikoide, Azathioprin, ggf. Cyclophosphamid).

Das vorliegende Nutzendossier wurde somit unter den Vorgaben der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (optimierte Standardtherapie), des Zulassungsstatus (rechtlicher Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung) sowie den anerkannten wissenschaftlich-methodischen Grundprinzipien erstellt.

Drei wesentliche Aspekte wurden besonders berücksichtigt:

- Zulassungsstatus, der Belimumab als Zusatztherapie auf Basis der jeweiligen Basistherapie der Patienten indiziert.
- Darstellung dieser oft individuellen Basistherapien als „optimierte Standardtherapie“ für eine SLE-Patientenpopulation.
- Versuch der Reduktion, der zu einer solchen möglichen optimierten Standardtherapie gehörigen Arzneimittel auf die explizit in Deutschland für die SLE-Therapie zugelassenen Arzneimittel unter Berücksichtigung des Fakts, damit der tatsächlichen Versorgungssituation von SLE-Patienten (auch) in Deutschland nicht immer entsprechen zu können.

GSK folgt in diesem Dossier dem Rat des G-BA, den Zusatznutzen von Belimumab an einer optimierten Standardtherapie zu messen, indem dargelegt wird, dass die Nutzenevidenz für Belimumab bei gleichzeitiger Gabe einer solchen optimierten Standardtherapie generiert wurde. Dafür wird zuerst dargestellt, worin die Basistherapie in den Zulassungsstudien bestanden hat und damit die Basis für eine Bewertung durch den G-BA geschaffen. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt in der Subgruppe der gesamten Studienpopulation in der Phase III, die der später zugelassenen Population entspricht. Diese Population wird mit „aktiver SLE“ bezeichnet.

Zusätzlich wird in einer Subgruppenanalyse anhand der wesentlichen Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte dargelegt, dass der Zusatznutzen von Belimumab innerhalb der der Zulassung entsprechenden Patientenpopulation insofern robust ist, als dass er auch bei Einschränkung auf die Subpopulation der ausschließlich mit in Deutschland für die SLE-Therapie zugelassenen Arzneimitteln behandelten SLE-Patienten in der Basistherapie besteht. Diese Subgruppe wird im Dossier mit „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ bezeichnet. Mit dieser Darstellung und Argumentation wird der Beratung des G-BA entsprochen.

Es ist offensichtlich, dass ein als Zusatztherapeutikum zu einer Basistherapie geprüftes und zugelassenes Präparat wie Belimumab nicht als Monotherapeutikum, d.h. ohne Basistherapie, mit eben dieser Basistherapie zu vergleichen ist. Daher wird in Modul 4 zunächst der Nutzen von Belimumab bei gleichzeitiger Anwendung der Standardtherapie gegenüber dieser Standardtherapie (und zusätzlicher Plazebo-Applikation) belegt. Der belegte Nutzen von Belimumab entspricht damit im Rahmen dieser Nutzenbewertung dem Zusatznutzen.

Da es sich beim SLE um eine komplexe Erkrankung mit variablem Verlauf handelt, deren Therapie individuell und situationsangepasst optimiert und titriert werden muss, ist die Definition einer „Standardtherapie“ schwierig. Leitlinien lassen weite Spielräume einschließlich von Therapiealternativen im off-label-Bereich. Studien haben ihre jeweils eigene und an das mit ihr untersuchte Patientenkollektiv angepasste Definition von Standardtherapie (standard of care, kurz: SoC). Studien, die tatsächlich die Feststellung einer „optimierten Standardtherapie“ untersucht haben, existieren nicht.

Im Folgenden wird ausgeführt, wie GSK zu der Auffassung kommt, dass die in Modul 4 dargelegte Basistherapie in den Zulassungsstudien den Erwartungen des G-BA an eine optimierte Standardtherapie entspricht und deshalb für den Beleg des Zusatznutzens von Belimumab in diesem Dossier herangezogen wird. Es werden die folgenden Themen abgehandelt:

1. Was ist die „Standardtherapie“ des SLE?
2. Was ist die „optimierte Standardtherapie“ des SLE?
3. Wie ist die Versorgungsrealität beim SLE in Deutschland?
4. Charakterisierung des Patientenkollektivs der Phase III Zulassungsstudien mit Belimumab
5. Die Basis- und Begleitmedikation in den Phase III Zulassungsstudien mit Belimumab (Vorgaben der Studienprotokolle)
6. Die tatsächliche vorhandene Begleitmedikation in den Phase III Zulassungsstudien mit Belimumab
7. Veränderungen der Basismedikation im Verlauf der Phase III Zulassungsstudien mit Belimumab

1. Was ist die „Standardtherapie“ des SLE?

Die hohe Variabilität des SLE und die Notwendigkeit einer stark individualisierten Therapie bedingen, dass es beim SLE annähernd so viele Therapieschemata wie Patienten gibt. Schwierigkeiten, eine Standardtherapie des SLE zu definieren, resultieren unter anderem aus den folgenden Faktoren (Details zu den aufgeführten Punkten s. ausführliche Beschreibung des SLE in Abschnitt 3.2.1):

- Der SLE kann nahezu jedes Organsystem betreffen.
- Das Muster bzw. die Schwere der Organbeteiligung sind hoch variabel:

- von Patient zu Patient,
 - von Schub zu Schub bei ein und demselben Patienten,
 - innerhalb eines einzelnen Schubes bei einem Patienten.
- Die bei einem Patienten beteiligten Organsysteme zeigen ein variables Ansprechen auf eine Therapie.
 - Die SLE-Therapie ist oft eine Gratwanderung zwischen Effektivität und Verträglichkeit.
 - Die Kernziele einer SLE-Therapie:
 - a) Heilung,
 - b) dauerhafte komplette Remission ohne Krankheitsschübe,
 - c) Aufhalten der Organschädigung
- bleiben für die Mehrzahl der Patienten unerreicht – unter anderem deshalb, weil die gängigen Therapeutika selbst nicht unerheblich zur Morbidität und wesentlichen Gründen der Mortalität beitragen können.
- Das therapeutische Vorgehen hängt auch davon ab, inwieweit bereits irreparable Organschädigungen vorhanden sind.

Im Juli 2008 hat die Task Force der europäischen Fachgesellschaft EULAR (European League against Rheumatism) zum SLE ihre auf einem evidenzbasierten Ansatz beruhenden Empfehlungen zum Management des SLE veröffentlicht (²Bertsias et al. 2008), (³Dougados et al. 2004). Diese wurden basierend auf der AGREE-Methodik erstellt und bewertet. Im Ergebnis kommt das Expertenkomitee zu 12 Kern-Empfehlungen zu Diagnose, Therapie und Monitoring von Patienten mit SLE (²Bertsias et al. 2008) (⁴Schneider 2009). Darunter sind neben fünf Empfehlungen zu allgemeinen Managementkonzepten beim SLE, zwei zum neuropsychiatrischen SLE (NPSLE), drei zur Lupus-Nephritis (LN) und je eine zu Schwangerschaft und Antiphospholipid-Syndrom (APS) (²Bertsias et al. 2008) (⁴Schneider 2009).

Tabelle 3-1 EULAR-Empfehlungen zur Therapie des SLE: Zusammenfassung der Aussagen und Empfehlungen zum Management des systemischen Lupus erythematoses basierend auf Evidenz und Expertenmeinung - Auszüge aus der Original-Tabelle "Table 1 Summary of the statements and recommendations on the management of systemic lupus erythematosus based on evidence and expert opinion" (²Bertsias et al. 2008) [Übersetzung GSK]

Generelles Management

Therapie

In der Therapie des SLE ohne „major“¹ Organmanifestationen sind Antimalariamittel und/oder Kortikosteroide von Nutzen und können eingesetzt werden. Für limitierte Zeiträume können nach umsichtiger Abwägung bei Patienten mit einem geringen Risiko für deren Komplikationen NSAR eingesetzt werden. Im Patienten ohne Therapieansprechen oder Patienten bei denen die Steroiddosis nicht in einen für die chronische Gabe akzeptablem Bereich gesenkt werden kann, sollten auch immunsuppressive Agenzien, wie Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Methotrexat erwogen werden.

Neuropsychiatrischer Lupus

Therapie

SLE-Patienten mit schweren neuropsychiatrischen Manifestationen mit in Betracht gezogenem entzündlichem Ursprung (Optikus-Neuritis, akuter Verwirrheitszustand/Koma, kraniale oder periphere Neuropathie, Psychose, Myelitis/Myopathia transversalis) können von einer immunsuppressiven Therapie profitieren.

Lupus-Nephritis

Therapie

Bei Patienten mit proliferativer Lupus-Nephritis sind Glukokortikoide in Kombination mit immunsuppressiven Präparaten effektiv gegen die Progression zum terminalen Nierenversagen. Eine Langzeit-Effektivität wurde nur für Cyclophosphamid-basierte Regime gezeigt, die allerdings mit beachtlichen Nebenwirkungen assoziiert sind. In kurz- und mittelfristigen Studien hat Mycophenolat-Mofetil eine gegenüber einer Cyclophosphamid-Puls-Therapie zumindest ähnliche Effektivität gezeigt, wobei das Toxizitäts-Profil günstiger war: ein fehlendes Ansprechen nach 6 Monaten sollte Diskussionen in Richtung einer Therapieoptimierung auslösen. Schübe nach einer Remission sind nicht ungewöhnlich und erfordern eine sorgfältige Nachbeobachtung.

Terminale Niereninsuffizienz

Die Dialyse und Transplantation beim SLE haben Langzeit-Raten für das Überleben der Patienten und der Transplantate, die vergleichbar denen nicht-diabetischer nicht-SLE-Patienten sind, wobei die Transplantation die Therapie der Wahl darstellt.

¹ Beinhaltet üblicherweise Niere, ZNS und unter Umständen auch Lunge und Blut, ohne dass es eine klare Definition gibt.

Tabelle 3-2 EULAR-Empfehlungen zur Therapie des SLE: Evidenzkategorie und Stärke der Aussagen - Auszüge aus der Original-Tabelle "Table 2 Category of evidence and strength of statements" (²Bertsias et al. 2008) [Übersetzung GSK]

Empfehlung/Einzelpunkt Übereinstimmung*	Anzahl bewerteter Studien	Evidenzkategorie	Stärke der Aussage	Mittlere
Therapie des unkomplizierten SLE				
Antimalariamittel	4	2	A	9,4
NSAR	1	-	D	8,8
Glukokortikoide	3	2	A	9,1
Azathioprin	1	4	B	9,3
Mycophenolat-Mofetil	4	6	D	6,9
Methotrexat	3	2	A	8,0
Therapie des neuropsychiatrischen Lupus Immunsuppressiva (CY) in Kombination mit Glukokortikoiden				
	10	2	A	9,2
Nephritis: Therapie				
Kombiniert Glukokortikoide und Immunsuppressiva sind effektiv gegen terminale Niereninsuffizienz		21	1	A 9,3
MMF hat in kurz- und mittelfristigen Studien eine der CY-Puls-Therapie vergleichbare Effektivität	8	2	A	9,2
CY-Effektivität in Langzeit-Studien	13	1	A	9,5
Terminale Niereninsuffizienz bei SLE				
Dialyse ist bei SLE sicher	7	3	B	8,8
Transplantation ist bei SLE sicher	9	3	B	
Transplantation ist der Dialyse überlegen	2	5	C [§]	9,4

* mittlerer Grad an Zustimmung zu jedem Unterpunkt/jeder Aussage unter den Mitglieder der Arbeitsgruppe; § nicht-SLE-Studien

Diese Zusammenstellung, die die gesamte bei Leitlinienerstellung 2007 verfügbare Evidenz berücksichtigt, kommt nicht für alle in der SLE-Therapie standardmäßig eingesetzten Medikationen zu einer klaren Empfehlung. Der Empfehlungsgrad A wird dabei für die Antimalaria-Mittel, für Glukokortikoide und Methotrexat erreicht, wobei der Übereinstimmungsgrad für die letztgenannte (für den SLE in Deutschland nicht zugelassene) Therapie nur bei 8,0 von 10 liegt. Im Freitext zur Therapie des SLE ohne „major organ involvement“² wird hinsichtlich der zugrundeliegenden Evidenz und Aussagekraft der Daten ergänzt (²Bertsias et al. 2008):

“In der Behandlung von SLE-Patienten ohne schwere Organbeteiligung werden Kortikosteroide (⁵Bootsma et al. 1995), (⁶Denburg et al. 1994), Antimalaria-Mittel (⁷The Canadian Hydroxychloroquine Study Group 1991) (⁸Tsakonas et al. 1998) und nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) eingesetzt, sowie in schweren und refraktären Fällen immunsuppressive Präparate (⁹Carneiro, Sato 1999) (¹⁰Ginzler et al. 1975; ¹¹Sharon et al. 1973). Trotz ihres breiten Einsatzes gibt es als Beleg ihrer Wirksamkeit beim SLE nur einige wenige RCTs mit variablen Endpunkten. Darüber hinaus ist abgesehen davon, dass die meisten Studien eine Verbesserung gezeigt haben, nicht erkennbar, ob die Patienten weiterhin eine residuale Krankheitsaktivität hatten und

² Beinhaltet üblicherweise Niere, ZNS und unter Umständen auch Lunge und Blut, ohne dass es eine klare Definition gibt.

wie ausgeprägt diese war. Die Evidenz ist typischerweise auf kleine Studienpopulationen beschränkt, sogar wenn eine Randomisierung erfolgte. Das Komitee empfiehlt einen überlegten Einsatz dieser Präparate, bei dem auch die mit jedem dieser Medikamente assoziierten potenziellen Risiken berücksichtigt werden (²Bertsias et al. 2008). “[Übersetzung GSK]

Auf die Datenlage und die Empfehlungen zu Cyclophosphamid und Mycophenolat-Mofetil (MMF) wird im Freitext zur Therapie der Lupus-Nephritis eingegangen (²Bertsias et al. 2008). Dies wird an dieser Stelle jedoch nicht vertieft, da die intravenöse Cyclophosphamid-Gabe in den BLISS-Studien nicht zulässig war, oral verabreichtes Cyclophosphamid in Deutschland und den BLISS-Studien keine nennenswerte Rolle spielt (2009: 0,3% der Patienten in der LULA-Kohorte (¹²Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e.V. 2011)) und nicht als Grundbaustein einer eventuellen „Standardtherapie“ angesehen werden kann und weil in diesem Dossier für den G-BA eine eigene Subgruppenanalyse unter Ausschluss aller nicht zugelassenen SLE-Therapien – allen voran MMF - erfolgte. Zudem ist die Behandlung von Patienten mit schwerer aktiver Lupus-Nephritis mit Belimumab nicht vorgesehen. Die Experten sind sich allerdings einig hinsichtlich der Sinnhaftigkeit des Einsatzes beider Präparate bei der aktiven Lupus-Nephritis, wie aus obigen Tabellenauszügen der europäischen Empfehlungen hervorgeht (²Bertsias et al. 2008), die auch im klinischen Einsatz durchaus zum Therapiealltag beim SLE gehören (s. Unterpunkt 3: Wie ist die Versorgungsrealität beim SLE in Deutschland?). Weiterhin wird hier auch auf Patienten mit einer behandlungsbedürftigen ZNS-Beteiligung nicht näher eingegangen, da für dieses Kollektiv die Anwendung von Belimumab nicht indiziert ist.

Seit Erstellung dieser Leitlinien hat sich an der oben beschriebenen Situation nichts Wesentliches verändert. Weder sind – mit Ausnahme von Belimumab – neue zugelassene Therapieoptionen hinzu gekommen, noch haben Studienergebnisse die Frage „Was ist die optimierte Standardtherapie des SLE?“ adressiert oder gar beantwortet. Updates der EULAR-Empfehlungen sind im dreijährigen Turnus angekündigt worden (²Bertsias et al. 2008), jedoch bisher nicht erfolgt.

Eine ergänzend am 20. Juni 2011 durchgeführte Literaturrecherche hat keine Publikation mit hinsichtlich dieser Fragestellung relevanten neuen Ergebnissen identifiziert. Es wurden insgesamt 38 Publikationen identifiziert, die überwiegend bei SLE nicht zugelassene Therapieoptionen oder Therapieverfahren untersuchten (z. B. Abetimus, Methotrexat, Bromocriptin, Rituximab, Hormonersatztherapie, Dehydroepiandrosteron, Gingko-Präparate, Fischöl, Immunadsorption, Plasmaaustausch oder auch Psychotherapie) oder Zielgruppen, die keinerlei Überschneidung mit dem in den Phase III Zulassungsstudien zu Belimumab untersuchten Kollektiv haben (Lupus-Nephritis, ZNS-Lupus, kutane Läsionen, milde Krankheitsaktivität, klinisch asymptomatische oder stabile Patienten mit ausschließlich Labor-Auffälligkeiten). Außerdem gab es vollkommen andere Fragestellungen, wie die Auslösung eines Medikamenten-induzierten SLE oder Einflüsse auf das Lipidprofil.

Die drei Studien der klinischen Phasen II und III zu Belimumab werden in Modul 4 ausführlich beschrieben.

Details zu den Ergebnissen der Literaturrecherche siehe in Abschnitt 3.1.3 „Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.1“ sowie Appendix 3-1: Ergebnis der Literaturrecherche vom 20. Juni 2011 zur Standardtherapie des SLE in Abschnitt 3.1.2, der die einzelnen Publikationen einschließlich der Ausschlussgründe auflistet.

Zusammengefasst lässt sich zur Frage der Standardtherapie des SLE festhalten:

- In der Therapie des SLE ohne schwere Organbeteiligungen werden standardmäßig eingesetzt:
 - Antimalaria-Mittel (²Bertsias et al. 2008).
 - Kortikosteroide – Therapieziel: niedrigste mögliche Dosis, auf jeden Fall unterhalb der Cushing-Schwelle von 7,5mg/d Äquivalenzdosis (²Bertsias et al. 2008).
 - NSAR – passager und nach Abwägung (²Bertsias et al. 2008).
 - Bei refraktären Patienten oder persistierend inakzeptabel hohem Steroid-Bedarf Erwägung des Einsatzes von Immunsuppressiva wie Azathioprin, MMF und Methotrexat (²Bertsias et al. 2008) – die beiden letztgenannten ohne Zulassung für diese Indikation in Deutschland (¹³Fachinformation CellCept® (Mycophenolat-Mofetil); ¹⁴Fachinformation Myfortic® (Mycophenolsäure); ¹⁵Fachinformation Lantarel® (Methotrexat); ¹⁶Fachinformation Lantarel FS® (Methotrexat)).
- Die Datengrundlage für diese „Standardtherapie“ ist limitiert (²Bertsias et al. 2008) und der Einsatz beruht oft weniger auf belastbarer Evidenz hoher Evidenzgrade als auf jahrzehntelanger Erfahrung.
- Unter dieser Therapie bestehen signifikante Probleme hinsichtlich der Verträglichkeit und toxische Effekte der eingesetzten Medikamente tragen entscheidend zur Morbidität des SLE bei (¹⁷American College of Rheumatology Ad Hoc Committee 1999; ¹⁸Kalunian, Merrill 2009; ¹⁹Zonana-Nacach et al. 2000; ²⁰Gladman et al. 2003; ²¹Ioannou, Isenberg 2002). Insbesondere die langfristige Steroid-Gabe ist mit häufigen Todesursachen beim SLE assoziiert (²²Petri et al. 1992; ²³Goldblatt et al. 2009; ²⁴Petri et al. 1992). Daher raten die EULAR-Empfehlungen explizit dazu, auch potenzielle Risiken der Medikamente bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen (²Bertsias et al. 2008).
- Eine systematische, evidenzbasierte Klärung der Frage nach einer „Standardtherapie“ im Rahmen einer klinischen Studie wurde nie unternommen. Basierend auf der seit Jahrzehnten auf oft unklarer Datenlage zugelassenen bzw. etablierten Medikation mit den genannten „Basistherapeutika“ wurde für diverse Medikamente versucht, als Zusatztherapie einen verbesserten therapeutischen Effekt zu belegen. Die ist entweder nur für ein eng umschriebenes Patientenkollektiv wie die LN gelungen (²⁵Flanc et al. 2009) oder aber die Studienziele wurden nicht erreicht (²⁶Boumpas et al. 2010;

²⁷Houssiau et al. 2010; ²⁸Touma et al. 2011; ²⁹Merrill et al. 2010) und damit auch keine Zulassung für den SLE.

- Die aufgeführten Arzneimittel sind – allein oder in Kombination – die prinzipiell zu identifizierenden Kernelemente einer „Standardtherapie“ des SLE, wobei die individuelle und der jeweiligen Krankheitsaktivität angepasste Zusammenstellung der verfügbaren Arzneimittel nicht systematisch untersucht wurde und von daher kein evidenzbasierter Standard der Therapie belegt ist.
- Als Anhaltspunkt zur Beantwortung der Frage der Standardtherapie wird jedoch im übernächsten Abschnitt (3. Wie ist die Versorgungsrealität beim SLE in Deutschland?) basierend auf zwei repräsentativen Kohorten von SLE-Patienten beschrieben, wie die Versorgungssituation von SLE-Patienten in Deutschland ist. Durch diese Betrachtung soll beurteilt werden, inwieweit die tatsächlich eingesetzten Arzneimittel bei einer ökologischen Betrachtungsweise basierend auf einer repräsentativen Kohorte (also in Näherung die „vorhandene Standardtherapiesituation“) mit der Basis- und Begleittherapie der Evidenzbasis für den Nutzen- und Zusatznutzennachweis in diesem Dossier (beruhend auf den Zulassungsstudien) vergleichbar ist.

2. Was ist die „optimierte Standardtherapie“ des SLE?

Zur Beantwortung dieser Frage ist es zunächst einmal erforderlich, zu definieren, was sinnvolle Optimierungskriterien der Therapie sind.

- a) Eine verbesserte (optimierte) Effektivität?
- b) Eine verbesserte (optimierte) Verträglichkeit?
- c) Ein verbessertes (optimiertes) Nutzen/Risiko-Profil?

Nur für einen Teil der Patienten ist durch eine stabile Therapie in verträglichen und zugelassenen Dosierungen eine Stabilisierung der Krankheitsaktivität zu erreichen. Für die Mehrzahl bedingt der in der Regel trotz individuell „optimierter“ Therapie schubweise Verlauf der Erkrankung, dass die Therapie regelmäßig optimiert werden muss, wobei im Krankheitsschub der zentrale und meist unvermeidbare Baustein der remissionsinduzierenden Behandlung eine deutliche Erhöhung der Steroid-Dosis ist (³⁰Aringer 2011; ³¹Aringer, Hiepe 2011), bei der keineswegs davon ausgegangen werden kann, schnell wieder in einen tolerablen Dosierungsbereich kommen zu können. Viele Patienten brauchen dauerhaft hohe Dosierungen, viele brauchen zusätzliche Immunsuppressiva – ggfs. auch außerhalb der Zulassungen (¹²Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e.V. 2011; ³²Daten der Kerndokumentation 2009 - unveröffentlichte Daten).

Im Hinblick auf die oben gesteckten Therapieziele ist bisher eine verbesserte Effektivität oft nur um den Preis teilweise drastischer Nebenwirkungen und toxischer Effekte zu erreichen –

von einer „optimalen“ Effektivität oder gar Verträglichkeit ist diese Therapie somit weit entfernt.

Eine im Schub und oft dauerhaft erforderliche Erhöhung der Steroid-Dosis auf eine langfristig schädigende Dosierung ist keine Optimierung der Therapie im eigentlichen Sinn, sondern im Kern ein Therapieversagen, weil die bestehende Therapie – ausgerichtet auf das Beste für diesen Patienten zu erzielende Gleichgewicht zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit – die Krankheitsaktivität nicht soweit hat stabilisieren können, dass er unter dieser Therapie schubfrei blieb. Letzteres gilt prinzipiell gleichermaßen für jede andere im wiederholten Krankheitsschub eingesetzte Therapie.

Die Anforderung an eine „optimierte Standardtherapie“ des SLE ist, die Krankheitsaktivität so zu stabilisieren, dass der Patient ein SLE-schubfreies Leben führen kann und weder gravierende Nebenwirkungen noch progrediente Organschädigungen in Kauf nehmen muss. Dieses Ziel ist aktuell und mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen für einen großen Teil der SLE-Patienten noch nicht erreichbar (³³CHMP Bewertungsbericht Benlysta® - EPAR), was nicht zuletzt vermutlich auch daran liegt, dass die aktuell eingesetzten Präparate keinen selektiven Wirkmechanismus und kausalen Therapieansatz haben, sondern systemisch anti-inflammatorisch und/oder immunsuppressiv wirken, mit negativen Implikationen für die Verträglichkeit (³⁰Aringer 2011; ³⁴Stone 2011).

In letzter Konsequenz sollte eine Optimierung der SLE-Therapie dazu führen, auf viele der derzeit eingesetzten Medikamente mit kritischem Nebenwirkungsprofil gänzlich verzichten zu können.

Zusammenfassend bedingt die dargestellte Komplexität der Definition einer Standardtherapie im hier diskutierten Kontext die Schwierigkeit der Definition einer „optimierten Standardtherapie“. Evidenzbasiert existiert keine einheitliche und belegte optimierte Standardtherapie beim SLE. Die Arzneimittel, die prinzipiell zu den Elementen einer Standardtherapie gehören, wurden zuvor diskutiert. Diesem Problem wurde bei der aktuellen Nutzenbewertung (sowie auch beim Entwicklungsprogramm und den Studiendesigns der Belimumab Prüfung) insofern Rechnung getragen, als dass die in oft jahrelangen individuellen Therapieentscheidungen gefundene medikamentöse Therapie von SLE-Patienten bei einer Kohortenbetrachtung zur Bestimmung der „optimierten Standardtherapie“ herangezogen werden kann. Deshalb werden im Folgenden - beruhend auf zwei repräsentativen Kohorten deutscher SLE Patienten, die ganz generell eine Stichprobe des für den Einsatz von Belimumab vorgesehenen Patientenkollektivs darstellen - summarisch die eingesetzten Arzneimittel beschrieben.

3. Wie ist die Versorgungsrealität beim SLE in Deutschland?

Seit ihrer Implementierung 1993 wird in den regionalen kooperativen Rheumazentren die sogenannte „rheumatologische Kerndokumentation für Erwachsene“ (KD) geführt. Die

Kerndokumentation hat sich zum zentralen Instrument des Monitorings der rheumatologischen Versorgung in Deutschland entwickelt. In der Zeit von 1992-2007 wurde sie durch das Bundesministerium für Gesundheit sowie durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert. Seitdem erfolgt die Förderung durch die Arbeitsgemeinschaft der Regionalen Kooperativen Rheumazentren und fördernde Firmen im Arbeitskreis korporativer Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh).

Aktuell nehmen 17 rheumatologische Praxen und Klinikambulanzen bundesweit teil. Das Diagnosespektrum der Kerndokumentation von 2009 umfasst insgesamt 14.839 Patienten (plus 68 Patienten mit einer Diagnose, die keiner der erfassten rheumatologischen Diagnosegruppen zuzuordnen ist), von denen 49,2 % (n=7.337) an einer RA und 6,8% (n=1.007) an einem SLE leiden (³²Daten der Kerndokumentation 2009 - unveröffentlichte Daten).

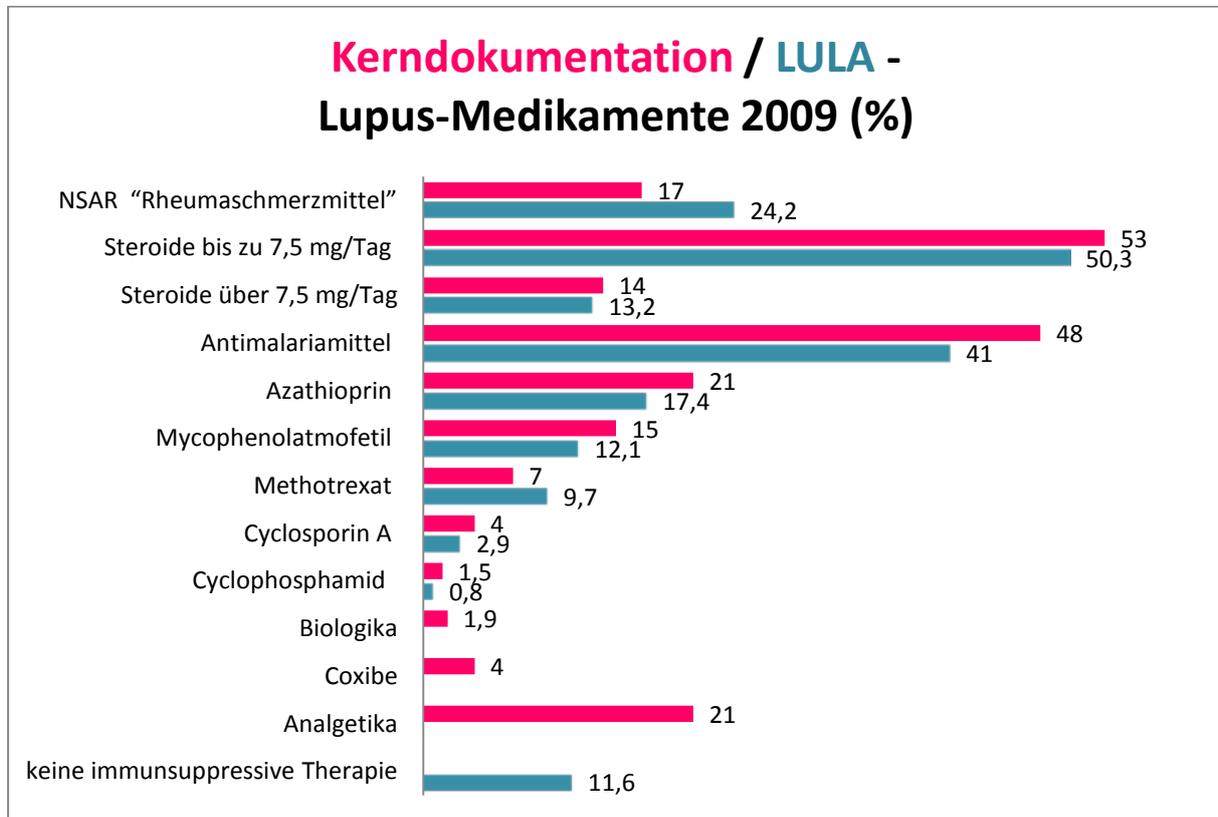
Elektronisch dokumentiert werden ärztliche Angaben zum klinischen Status und der Behandlung sowie Patienten-Angaben zu Befinden, Lebensqualität und Folgen der Erkrankung (fragebogengestützt) (³²Daten der Kerndokumentation 2009 - unveröffentlichte Daten; ³⁵Zink et al. 2010). Es werden sowohl neu zugewiesene als auch Patienten des bestehenden Pools sich regelmäßig vorstellender Patienten erfasst, wobei Patienten, die sich pro Jahr mehrfach vorstellten, pro Jahr nur einmal (Abstände möglichst annähernd jährlich) dokumentiert werden. Diese Patienten bilden den longitudinalen Anteil der Datenbank. Eingeschlossen in die Datenbank werden - mit Patientenzustimmung - alle ambulanten Patienten mit entzündlichen rheumatischen Erkrankungen. Für alle komplett erfassten Patienten werden die zentralen Analysen vorgenommen. Die Therapie der Patienten wird sowohl als Momentaufnahme am Tag der Erhebung erfasst als auch in Form der „Therapie in den letzten 12 Monaten“ (Glukokortikoide, Antimalaria-Mittel, Azathioprin, Methotrexat, MMF, Ciclosporin A, Cyclophosphamid, Biologika, Analgetika, NSAR, Coxibe und Osteoporose-Therapeutika sowie nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen) (³⁶Zink, Huscher 2004).

Diese Daten aus der Kerndokumentation werden gestützt durch eine andere wichtige deutsche Datenquelle. Seit 2001 dokumentiert die Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft in der ursprünglich auf 10 Jahre geplanten Lupus-Langzeitbeobachtung (LULA) erstmals vorrangig auf Patientenebene den Ist-Zustand von SLE-Patienten und erfasst den Langzeitverlauf einer großen Gruppe von Betroffenen. 2001 nahmen 1033 Mitglieder teil, davon 92,2% Frauen (mittleres Alter 45,8 Jahre) mit einer mittleren Erkrankungsdauer von 9,9 Jahren. Der jährlich aktualisierte Fragebogen ist adaptiert an die Kerndokumentation. Den Daten aus der Kerndokumentation gegenübergestellt erscheinen die ausschließlich in Selbstdokumentation erhobenen Angaben plausibel und die Teilnehmer in Bezug auf Krankheitsschwere und Therapiemuster mit anderen SLE-Betroffenen vergleichbar, weshalb von einer für Deutschland repräsentativen Gruppe von LE-Betroffenen ausgegangen werden darf (³⁷Fischer-Betz et al. 2005). Die LULA-Kohorte ist seit dem Jahr 2005 geschlossen (³⁸Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e.V. 2006) und 2009 lag der Rücklauf noch bei 620 Fragebögen (¹²Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e.V. 2011). Es ist prinzipiell zu

beachten, dass Patienten sowohl in der Kerndokumentation als auch in LULA erfasst sein können; die Größe der Schnittmenge dieser beiden Untersuchungskollektive ist GSK jedoch nicht bekannt.

Abbildung 3-1 gibt eine Übersicht zur SLE-Therapie beider Kollektive im Jahr 2009. Dabei besteht eine sehr gute Konsistenz in den Grundbausteinen der SLE-Therapie. So bekam der weit überwiegende Teil der Patienten beider Studien (LULA/Kerndokumentation) Steroide, 50,3%/53% in einer Dosierung bis 7,5 mg/Tag, 13,2%/14% Steroid-Dosierungen über 7,5 mg/Tag. Antimalaria-Mittel bekamen 41%/48%, was zeigt, dass die Empfehlung, nahezu jeden SLE-Patienten mit einem Antimalaria-Mittel zu behandeln, offenbar noch nicht konsequent umgesetzt wird. Azathioprin erhielten 17,4%/21%, MMF 12,1%/15% und Methotrexat 9,7%/7% (¹²Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e.V. 2011; ³²Daten der Kerndokumentation 2009 - unveröffentlichte Daten). Die in der Kerndokumentation etwas höheren Anteile insbesondere für Antimalaria-Mittel und Azathioprin sind am ehesten Ausdruck dessen, dass die Behandlung in hoch spezialisierten Zentren durchgeführt wird und dass das sich dort vorstellende Kollektiv möglicherweise auch einen gegenüber den Patienten in LULA etwas größeren Behandlungsbedarf hat. Insgesamt geben diese beiden großen deutschen Datensätze aber ein sehr solides und deckungsgleiches Fundament für die aktuelle medikamentöse Versorgung von Patienten mit SLE in Deutschland.

Abbildung 3-1: Medikamentöse Therapie bei gesichertem SLE 2009 in der rheumatologischen Kerndokumentation für Erwachsene (Arztangaben) und der Lupus-Langzeitbeobachtung (LULA, Patientenangaben) (¹²Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e.V. 2011; ³²Daten der Kerndokumentation 2009 - unveröffentlichte Daten)



Rot: Kerndokumentation; blau: Lula (Lupus-Langezeitstudie)

Bei den hier gezeigten Zahlen ist allerdings zu beachten, dass sowohl in der Kerndokumentation als auch in LULA das gesamte Spektrum von SLE-Patienten dokumentiert wurde. Das bedeutet, dass dieser Überblick zur aktuellen medikamentösen Behandlung von SLE-Patienten auch alle Patienten mit mildereren Verlaufsformen des SLE mit vielleicht nur (noch) leichter Krankheitsaktivität sowie auch den Teil der Patienten, die mit der verabreichten Medikation so gut führbar sind, dass sie keinerlei Krankheitsaktivität mehr zeigen, erfasst. Die vorliegenden Datensätze beider Studien erlauben außerdem keine klare Zuordnung der verabreichten Medikation zur Schwere der Erkrankung, so dass man kein Subkollektiv mit höherer Krankheitsaktivität daraus extrahieren kann. Damit sind diese beiden Kollektive nur eingeschränkt für einen detaillierten Vergleich mit den Patienten, die in die Phase III Zulassungsstudien mit Belimumab eingeschlossen wurden, geeignet. Als beste verfügbare Evidenz zur Versorgungssituation von SLE-Patienten in Deutschland können sie jedoch zur Abschätzung insofern herangezogen werden, dass zumindest eine vermutete medikamentöse Untertherapie der Phase III Studienpatienten (bezüglich ihrer Basistherapie in den Studien) im Vergleich zur deutschen Versorgungssituation recht sicher ausgeschlossen werden kann. Ganz grundsätzlich ist aber davon auszugehen, dass mit steigender Krankheitsaktivität auch der Medikationsbedarf steigt.

Was aus den Daten beider großer Studien zur Versorgungswirklichkeit von SLE-Patienten in Deutschland aber deutlich wird, ist, dass die in den EULAR-Empfehlungen vorgeschlagene Basistherapie aus Steroiden, Antimalaria-Mitteln und bedarfsgesteuert ergänzend Immunsuppressiva bzw. immunmodulierenden Medikamenten im klinischen Alltag tatsächlich umgesetzt wird, und dass auch der Anteil an Patienten, die ein Antimalaria-Mittel bekommen, langsam zunimmt (¹²Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e.V. 2011; ³²Daten der Kerndokumentation 2009 - unveröffentlichte Daten). Was aber auch ersichtlich wird, ist die Tatsache, dass die SLE-Therapie im klinischen Alltag nicht selten durch für SLE nicht zugelassene Arzneimittel ergänzt wird.

4. Charakterisierung des Patientenkollektivs der Phase III Zulassungsstudien mit Belimumab

Die beiden großen Zulassungsstudien mit Belimumab heißen BLISS-52 (HGS1006-C1057, 52 Wochen Dauer; Belimumab International SLE Study) und BLISS-76 (HGS1006-C1056; 76 Wochen Dauer). Das die Vollpublikation der Ergebnisse der BLISS-52-Studie begleitende Editorial in Lancet (³⁴Stone 2011) fasst die Herausforderungen der Patienten-Selektion für SLE-Studien wie folgt zusammen:

“Patienten mit einem aktiven SLE einzuschließen, ist herausfordernder als es den Anschein haben könnte. Der SLE ist enorm komplex – die aktive Erkrankung muss nicht nur von bleibenden Schädigungen und Nebenwirkungen unterschieden werden, sondern auch von interkurrenten Problemen. Außerdem erfordern die klinischen Studien zwangsläufig die Einbindung dutzender von Prüfzentren über viele Länder und mehrere Kontinente. Beispielsweise hatten in einer Phase 2-Studie mit Belimumab, die in ihrem primären Endpunkt keinen Nutzen gezeigt hat, 29% der eingeschlossenen Patienten bei Studieneintritt keine serologisch aktive Erkrankung. (³⁹Wallace et al. 2009). Eine wesentliche Lehre aus dieser Studie (und anderen) ist die Wichtigkeit des Einschlusses von Patienten mit aktuell bestehender Krankheitsaktivität, die unter der Annahme der Verfügbarkeit eines wirksamen Präparates einer Verbesserung bedarf” (³⁴Stone 2011) [Übersetzung GSK].

Die 2005 – und damit relativ kurz vor Planung der BLISS-Studien – veröffentlichte FDA-Guidance zur Entwicklung medizinischer Produkte für den SLE (⁴⁰FDA - Food and Drug Administration 2005) gibt die folgenden Empfehlungen zur Studienpopulation in SLE-Studien und ihrer Stratifikation:

- FDA-Guidance (⁴⁰FDA - Food and Drug Administration 2005): Der SLE sollte entsprechend der ACR-Kriterien gesichert sein.

Umsetzung in den BLISS-Studien (⁴¹GSK/HGS data on file 2008; ⁴²GSK/HGS data on file 2008):

- Alle Patienten mussten einen mittels ACR-Kriterien gesicherten SLE haben.
- FDA-Guidance (⁴⁰FDA - Food and Drug Administration 2005): Die Studienpopulation soll das Patientenkollektiv reflektieren, das im Falle eines erfolgreichen Studienverlaufs und einer belegten Effektivität sinnvollerweise auch für die Behandlung in Frage kommt. Es ist wichtig, dass die untersuchte Population nicht künstlich eingengt wird, sondern generalisierbar einem geeigneten Kollektiv für die spätere Therapie entspricht, da sonst auch die Zulassung auf das untersuchte engere Kollektiv beschränkt wird. Sollten bisherige Daten aber Hinweise darauf liefern, dass möglicherweise nur ein limitiertes Patientenkollektiv (beispielweise mit einer umschriebenen Krankheitsaktivität oder bestimmten Akutmanifestationen) von der Therapie profitiert, kann diese Gruppe mittels geeigneter Ein- und Ausschlusskriterien selektiert werden.

Umsetzung in den BLISS-Studien (⁴¹GSK/HGS data on file 2008; ⁴²GSK/HGS data on file 2008):

- Die gesamte Zielrichtung der SLE-Therapie mit Belimumab und damit auch der BLISS-Studien war und ist nicht die akut-wirksame Remissions-induzierende Therapie, sondern das Therapieziel ist, aktive SLE- Patienten langfristig auf einem Niveau bestmöglich erniedrigter Krankheitsaktivität zu stabilisieren.
- Die bis zur Vorbereitung der BLISS-Studien verfügbaren Daten - insbesondere aus der Phase II-Dosisfindungsstudie (³⁹Wallace et al. 2009) - suggerierten, dass nur die Patienten, die bei Studieneintritt „seropositiv“ waren (bei Baseline Hep-2 ANA > 1:80 und/oder anti dsDNA-Antikörper >30 IU/ml), die also serologische Zeichen einer aktuell erhöhten Krankheitsaktivität hatten, von einer Therapie mit Belimumab profitieren. Insofern wurden nur diese Patienten in die Studien der Phase III eingeschlossen.
- Ein intravenös verabreichtes Biologikum ist sicher nicht zur Behandlung leichter SLE-Erkrankungen geeignet. Daher wurden ausschließlich Patienten mit einer trotz Basistherapie zumindest mittleren Krankheitsaktivität in die Studie aufgenommen, was definitionsgemäß ab einem SELENA-SLEDAI-Score von 6 (Details zu den Messinstrumenten beim SLE werden in Modul 4 dargestellt) der Fall ist.
- Bis zum klinischen Ansprechen auf Belimumab dauert es ca. 3 bis 6 Monate. Für den überwiegenden Teil der Patienten - auch mit hoher oder sehr hoher Krankheitsaktivität - ist diese Zeit mit der in den BLISS-Studien erlaubten breiten Ko-Medikation zu überbrücken, ohne dass sie aufgrund des Einsatzes unerlaubter Begleitmedikation aus der Studie ausscheiden müssten. Dennoch gibt es kritische Organbeteiligungen, die für den individuellen Patienten eine schnellere oder eine massivere therapeutische Intervention erfordern oder mit

hoher Wahrscheinlichkeit in der absehbaren näheren Zukunft erforderlich machen werden, als dies in den BLISS-Studien erlaubt war. Dies sind insbesondere Patienten mit aktiver Beteiligung des ZNS oder aktiver schwerer Lupus-Nephritis (diese Patienten brauchen z. B. Cyclophosphamid i.v. oder bekommen sogar Rituximab, was beides in den BLISS-Studien nicht erlaubt war). Es gab daher, wie im FDA-Guidance-Dokument nahegelegt (⁴⁰FDA - Food and Drug Administration 2005), zur Sicherheit dieser Patienten und um die Rate von Studienabbrüchen nicht unnötig zu erhöhen, Ausschlusskriterien für diese Patienten, die (aktuell oder mit großer Wahrscheinlichkeit in Kürze) einer stabilisierenden Akuttherapie bedürfen, was auch nach Zulassung nicht die Zielrichtung einer Belimumab-Therapie ist.

- Das Studienkollektiv der BLISS-Studien war eine breite Population von „ganz alltäglichen“ SLE-Patienten, die seropositiv waren und trotz ihrer individuellen Basistherapie (Details siehe Unterpunkt 5) noch eine zumindest mittlere Krankheitsaktivität hatten. Es war kein prädefiniertes Akutkollektiv wie es beispielsweise in die EXPLORER-Studie mit Rituximab eingeschlossen wurde (²⁹Merrill et al. 2010), auch wenn ein großer Teil der Patienten (>50% aller Patienten beider Studien – detaillierte Darstellung siehe Modul 4) bei Studieneintritt einen interventionsbedürftigen (Änderung der Medikation) SLE-Schub hatte (BILAG A oder B - Details zu den Messinstrumenten beim SLE werden in Modul 4 dargestellt). Demzufolge wurden in den BLISS-Studien sowohl Patienten abgebildet, die gerade einen interventionsbedürftigen Schub hatten als auch solche, die unter einer konstanten „Standardtherapie“ klinisch zwar relativ stabil waren (nicht im akuten Schub), gleichzeitig aber auch nicht den Zustand ruhender Krankheitsaktivität erreicht haben und insofern einer ständig fortschreitenden Organschädigung ausgesetzt waren.
- Patienten mit schwerer akuter LN waren in den BLISS-Studien ausgeschlossen, da dieses Kollektiv in der Regel separat anhand dafür zugeschnittener Studien untersucht wird.
- FDA-Guidance (⁴⁰FDA - Food and Drug Administration 2005): Wenn erwartet wird, dass die Behandlungseffekte bei Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität deutlich von denen bei Patienten mit niedriger oder mittlerer Aktivität differieren, könnte es sinnvoll sein, die Patienten bei Randomisierung entsprechend zu stratifizieren.

Umsetzung in den BLISS-Studien (⁴¹GSK/HGS data on file 2008; ⁴²GSK/HGS data on file 2008):

- Die Patienten der BLISS-Studien wurden bei Randomisierung entsprechend ihrer Krankheitsaktivität beim Screening, bestimmt anhand des SELENA-SLEDAI-Score, stratifiziert (6-9 vs. ≥ 10).

- FDA-Guidance (⁴⁰FDA - Food and Drug Administration 2005): Wenn erwartet wird, dass bestimmte demographische Gruppen unterschiedlich auf die Therapie ansprechen könnten, sollte auch eine Stratifizierung auf Basis demographischer Variablen erwogen werden.

Umsetzung in den BLISS-Studien (⁴¹GSK/HGS data on file 2008; ⁴²GSK/HGS data on file 2008):

- In den BLISS-Studien erfolgte eine Stratifizierung entsprechend ethnischer Zugehörigkeit der Patienten (afrikanische oder indianisch-amerikanische Herkunft vs. andere), da nicht nur beim SLE eine ausgeprägte ethnische Variabilität besteht, sondern auch das Therapieansprechen in der Phase II-Studie sich in verschiedenen ethnischen Gruppierungen unterschied.

Die BLISS-Studien waren demnach Studien, die bei einem sehr breiten Kollektiv von aktiven und auch serologisch positiven SLE-Patienten ohne schwere aktive Lupus-Nephritis (keine LN-Studie) durchgeführt wurden. Am unteren Ende des Patientenspektrums (nur leichte Krankheitsaktivität) und an dessen oberem Ende (interventionsbedürftige bzw. akute, schwere Beteiligung von ZNS und Niere) wurde jeweils ein Patientenkollektiv ausgeschlossen, das auch im klinischen Alltag nicht die Zielgruppe für die primär auf eine langfristige Stabilisierung, nicht aber auf die Akuttherapie ausgerichtete Therapie mit Belimumab geeignet ist. Bei Studieneintritt hatten mehr als 50% der Patienten einen interventionsbedürftigen SLE-Schub, der andere Teil der Patienten hatte trotz stabiler SLE-Therapie eine persistierende – wenn auch gerade keinen Schub auslösende – Krankheitsaktivität mit dem permanenten Risiko progredienter Organschädigungen.

5. Die Basis- und Begleitmedikation in den Phase III Zulassungsstudien mit Belimumab

Protokoll-Vorgaben zur Basis- und Begleitmedikation

Auch hinsichtlich der Rahmenbedingungen für die erlaubte und nicht-erlaubte Begleitmedikation in Studien zur Entwicklung von Medikamenten zur Behandlung des SLE gibt die Guidance der FDA eine Reihe von Hinweisen (⁴⁰FDA - Food and Drug Administration 2005):

- FDA-Guidance (⁴⁰FDA - Food and Drug Administration 2005): Es ist wichtig, zu berücksichtigen, dass Veränderungen der Begleitmedikation, seien es Steroide, Immunsuppressiva oder gänzlich andere Therapien (wie z. B. ACE-Hemmer, Antihypertensiva oder Antidiabetika), die Ergebnisse beeinflussen und mit den Behandlungseffekten interferieren können. Die behandelnden Ärzte sollten angemessen auf den Bedarf der Patienten reagieren können, das Protokoll sollte aber dennoch versuchen, die akzeptable Basistherapie zu definieren und Richtlinien dafür

zu geben, wie die Therapie angepasst werden kann. Während der Studie sollte die gesamte Information zur verabreichten Begleitmedikation erfasst werden.

- FDA-Guidance (⁴⁰FDA - Food and Drug Administration 2005): Außerdem ist es wichtig, dass der Prüfarzt versucht, den basalen Steroideinsatz zu beschränken (z. B. durch eine stabile Dosis oder einen limitierten Dosierungsbereich) um die Dosisvariabilität zu reduzieren, die die Beurteilbarkeit der Studienergebnisse erschweren könnte. Das Protokoll sollte spezifizieren, ob Dosisänderungen der Steroid-Medikation während der Studie erlaubt sind oder ob Patienten im Falle eines höheren Steroid-Bedarfs aus der Studie genommen werden sollten.
- FDA-Guidance (⁴⁰FDA - Food and Drug Administration 2005): Die FDA empfiehlt weiterhin, den Einsatz von Notfall-Medikamenten zu definieren und zu spezifizieren wie Patienten, die einer solchen Behandlung bedürfen, therapiert und analysiert werden.

Umsetzung der drei Punkte in den BLISS-Studien (⁴¹GSK/HGS data on file 2008; ⁴²GSK/HGS data on file 2008):

- In konkret umschriebenem Umfang war während der Studien eine Änderung der SLE-Medikation im Bedarfsfall/Notfall erlaubt. Dabei gab das Protokoll auf Basis unpublizierter ACR Draft-Guidelines auch eine Hilfestellung dazu, wie im Falle eines SLE-Schubes mit einer erforderlichen Steroid-Erhöhung und der nachfolgenden Rück-Titration in den Zielbereich konkret vorgegangen werden konnte (⁴¹GSK/HGS data on file 2008; ⁴²GSK/HGS data on file 2008), aber nicht musste.
- Wenn es zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb der Studien nicht mehr möglich war, diesen Vorgaben zu folgen, mussten die Patienten aus der Studie genommen werden und wurden als „Therapieversager“ (treatment failures) betrachtet und bezüglich des primären Endpunktes auch so ausgewertet (SRI-non-Responder; Details zu den Messinstrumenten beim SLE werden in Modul 4 dargestellt). Wie ein Patient konkret in einem Notfall zu behandeln ist, wurde darüber hinaus im Protokoll nicht vorgegeben, sondern in die Hände des behandelnden, erfahrenen Lupus-Experten gelegt.
- Grundziel bei der Festlegung der therapeutischen Rahmenbedingungen in den BLISS-Studien war die Sicherstellung der Balance aus einerseits einer bestmöglichen therapeutischen Flexibilität des behandelnden Arztes, um bei behandlungsbedürftiger Krankheitsaktivität der Patienten angemessen reagieren zu können, und andererseits der trotzdem bestmöglichen Beurteilbarkeit der therapeutischen Effekte von Belimumab. Per Protokoll bestand die Möglichkeit, die Basistherapie (Standardtherapie) der Patienten in einem breiten Rahmen anzupassen, damit eine optimierte Behandlung der Patienten sichergestellt war. Mit zunehmender Studiendauer gab es

zunehmende Restriktionen hinsichtlich der erlaubten Begleitmedikation, insbesondere auch die Steroide betreffend, um zum Zeitpunkt der Erhebung des primären Endpunktes beurteilen zu können, welcher Anteil des therapeutischen Gesamteffektes auf die Wirkung von Belimumab zurückzuführen ist (Details folgen). Bei einem Medikationsbedarf außerhalb dieser erlaubten Dosierungsfenster mussten die Patienten aus der Studie genommen werden.

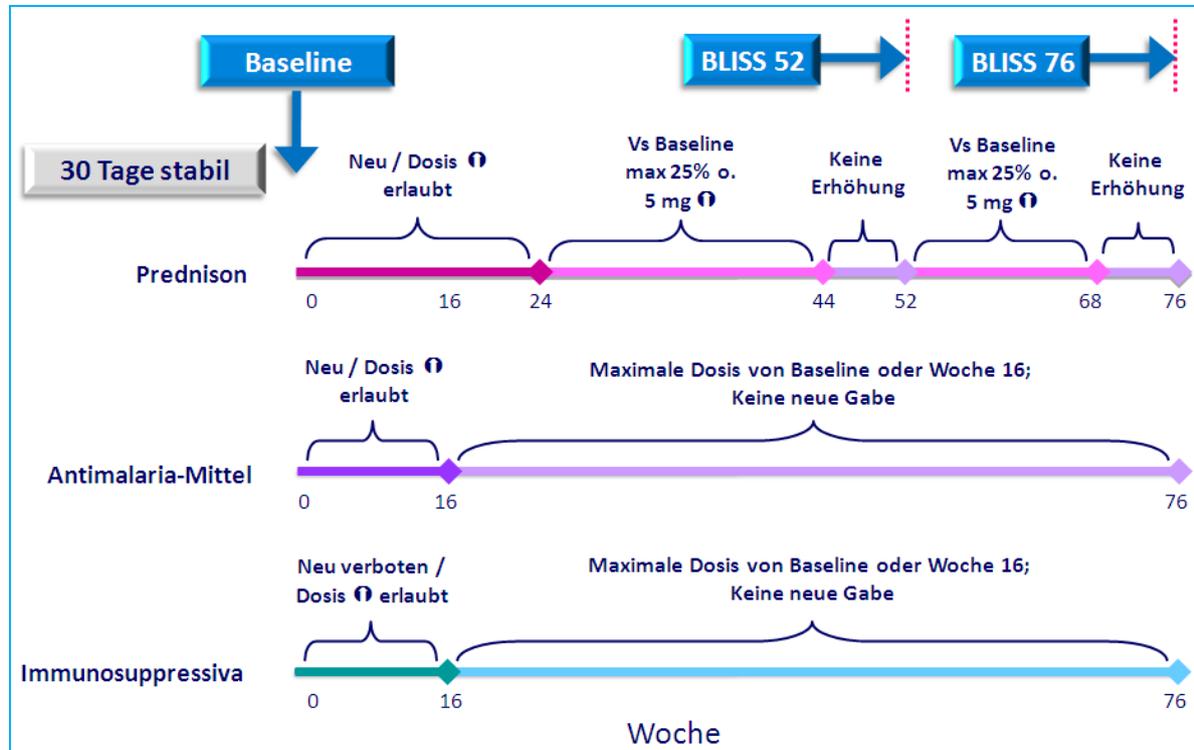
- FDA-Guidance (⁴⁰FDA - Food and Drug Administration 2005): Potenziell geeignete Patienten sollten nicht extra von ihrer Medikation heruntertitriert werden, um einen Schub zu induzieren und dann die Einschlusskriterien zu erfüllen.

Umsetzung in den BLISS-Studien (⁴¹GSK/HGS data on file 2008; ⁴²GSK/HGS data on file 2008):

- Es war kein Einschlusskriterium für die Patienten, aktuell einen Schub zu haben. Das Protokoll machte wiederholt darauf aufmerksam, die Begleitmedikation nur nach Stabilisierung und mit Vorsicht zu reduzieren, um nicht das Risiko eines Krankheitsschubes einzugehen.

Vorgaben zur Begleitmedikation im Detail:

Abbildung 3-2: Vorgaben zur SLE-Begleitmedikation in den BLISS-Studien (⁴¹GSK/HGS data on file 2008; ⁴²GSK/HGS data on file 2008):



Vor dem Tag der ersten Gabe der Studienmedikation (Tag 0) musste seit mindestens 30 Tagen ein stabiles Behandlungsregime des SLE bestanden haben, in dem die zulässige Maximaldosis des Steroids bei 40 mg/Tag lag. Die Gabe neuer Steroide musste mehr als 30 Tage, die jeglicher anderer neuer SLE-Medikation mehr als 60 Tage zurückliegen.

Nach der ersten Prüfmedikationsgabe konnte der behandelnde Arzt die Begleitmedikation des Patienten entsprechend der klinischen Erfordernisse verändern (neue Präparate geben, Dosierungen oder Häufigkeit der Gabe ändern), musste sich dabei aber an die folgenden Rahmenbedingungen halten.

- Kortikosteroide (⁴¹GSK/HGS data on file 2008; ⁴²GSK/HGS data on file 2008):

Gesamtdosis definiert als mittlere (jeweils über vorherige konsekutive 7 Tage) Tagesdosis aller für den SLE oder andere Indikationen i.v., i.m. und oral verabreichten Steroide

- Erhöhung der Gesamtdosis systemischer Steroide in der SLE-Therapie bis Tag 168 (Woche 24) erlaubt

- An Tag 168 (Woche 24) muss die Dosis wieder gesenkt worden sein und darf maximal 25% oder 5 mg über der Baseline-Dosis liegen (je nachdem, was höher ist)
- Ab Tag 168 (Woche 24) ist ein Steroid-Bedarf außerhalb von 25% oder 5mg über der Ausgangs-Dosis ein Abbruch-Kriterium (Therapie-Versagen)
- In den letzten 8 Wochen vor Endpunkt-Erhebung (Woche 44-52 in beiden Studien, zusätzlich Woche 68-76 in BLISS-76) darf die Dosis nicht über die bei Baseline oder in Woche 44 bzw. 68 (BLISS-76) erhöht werden
- Intraartikuläre Steroid-Injektionen bis Woche 44 und zwischen Woche 52 und 68 (BLISS-76) erlaubt, in den jeweils 8 Wochen vor Endpunkt-Erhebung nicht erlaubt
- Klar umschriebene Vorgaben für die Steroidgabe für andere Indikationen, wobei die o.g. Dosisbereiche in der Langzeittherapie eingehalten werden mussten. Kurzzeitig (bis zu 7 Tage) waren für nicht-SLE-Indikationen höhere Dosen (bis max. 750 mg über max. einen Tag) erlaubt (Details s. Studienprotokolle (⁴¹GSK/HGS data on file 2008; ⁴²GSK/HGS data on file 2008)).

Besondere Aufmerksamkeit gab das Protokoll der Anpassung der Steroid-Dosis – nach oben oder nach unten – an die klinischen Erfordernisse. Eine vorzeitige oder schnelle Steroid-Reduktion kann die Interpretationsmöglichkeit der Studienergebnisse beeinflussen und zudem Krankheitsschübe auslösen. Dennoch ist eines der vorrangigen Ziele in der SLE-Therapie vor dem Hintergrund der mit ihnen assoziierten Morbidität die Reduktion der Steroide. Mit dem expliziten Hinweis darauf, dass eine Dosisanpassung natürlich auch auf der klinischen Beurteilung aus Expertensicht beruht, schlägt das Protokoll folgende Vorgehensweisen vor:

- Patienten mit sich über mindestens 8 Wochen verbessernder Krankheitsaktivität können – nach Arztentscheidung – die Steroiddosis senken mit dem Ziel, an Tag 168 (Woche 24) insgesamt auf oder unter eine Dosis von 7,5 mg/Tag zu kommen (Tabelle zur konkreten Vorgehensweise basierend auf einem ACR-Guideline-Entwurf im Protokoll gegeben) (⁴¹GSK/HGS data on file 2008; ⁴²GSK/HGS data on file 2008).
- Bei stabiler oder abnehmender Krankheitsaktivität unter einer reduzierten Steroid-Dosis über weitere 4 Wochen kann eine weitere Dosisreduktion erwogen werden, wobei alternierende Dosierungen erlaubt sind.
- Vorsicht ist bei einem Absetzen des Steroids vor Woche 52 (BLISS-52 und BLISS-76) bzw. 76 (BLISS-76) geboten, um keine Krankheitsschübe auszulösen und damit auch die Studienergebnisse zu beeinflussen.

- Bei einer Verschlechterung der SLE-Krankheitsaktivität sollte erst nach einer 12-wöchigen Phase mit stabiler oder sich wieder verbessernder Krankheitsaktivität eine klinisch signifikante Steroid-Reduktion erwogen werden.
- Eine Rückkehr zu den in einzelnen Studienphasen per Protokoll erlaubten Maximal-Dosierungen ist nach erfolgter Herab-Titration möglich.
- Für den Fall eines SLE-Schubes vor Tag 168 (Woche 24) schlug das Protokoll vor, sich bei der Dosiserhöhung und folgenden Rück-Titration der Steroide an einer Tabelle aus einem ACR-Guideline-Entwurf zu orientieren (Schwere des Schubs / Induktionsdosis / -dauer / Dauer der Reduktion) (⁴¹GSK/HGS data on file 2008; ⁴²GSK/HGS data on file 2008). Sollte bis Tag 168 (Woche 24) ein Rückführen der Dosis in den zulässigen Bereich nicht möglich sein, scheidet der Patient als „Therapieversager“ aus.
- Antimalaria-Mittel (⁴¹GSK/HGS data on file 2008; ⁴²GSK/HGS data on file 2008):
 - Erlaubte Maximal-Dosierungen der Antimalaria-Mittel*:
 - Hydroxychloroquin – 400 mg/Tag
 - Chloroquin – 500 mg/Tag
 - Quinacrin – 100 mg/Tag
 - Kombinationspräparate: Einzelkomponenten dürfen die genannten Obergrenzen nicht überschreiten
 - * „Loading Dose“ bei Initiation oder Ersatz der Therapie erlaubt
 - Dosisreduktion während der gesamten Studie erlaubt
 - Neue Gabe und Dosissteigerung bis Woche 16 (Tag 112) erlaubt
 - Nach Tag 112 (Woche 16) maximal erlaubte Dosissteigerung auf die höhere der Dosierungen an Tag 0 bzw. Tag 112 (Woche 16)
 - Neue Gabe nach Woche 16 nicht erlaubt (neu bedeutet, zwischen Tag 0 und Tag 112 keines erhalten)
 - Ersatz eines Antimalaria-Mittels gegen ein anderes wegen dokumentierter Toxizität oder mangelnder Verfügbarkeit jederzeit während der Studie erlaubt
- Andere Immunsuppressiva / Immunmodulatoren (⁴¹GSK/HGS data on file 2008; ⁴²GSK/HGS data on file 2008):

Im Protokoll wird herausgestellt: Das primäre Studienziel war, zu bewerten, ob Belimumab die SLE-Krankheitsaktivität senken kann. Eine vorzeitige oder schnelle Reduktion von Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren kann die

Interpretationsmöglichkeit der Studienergebnisse beeinflussen und zudem Krankheitsschübe auslösen.

Grundsätzlich und in folgender Maximaldosierung erlaubt waren: Methotrexat (25 mg/Woche), Azathioprin (300 mg/Tag), Leflunomid (40 mg/Tag*), Mycophenolat (einschließlich Mycophenolat-Mofetil (4 g/Tag), Mycophenolat-Mofetil-Hydrochlorid (4 g/Tag) und Mycophenolat-Natrium (2,88 g/Tag), Kalzineurin-Hemmer (z.B. Tacrolimus (0,2 mg/kg/Tag*), Cyclosporin (4 mg/kg/Tag*), Sirolimus (2 mg/kg/Tag*), Cyclophosphamid oral (2,5 mg/kg/Tag), 6-Mercaptopurin (300 mg/Tag) oder Thalidomid (200 mg/Tag).

Der Ersatz eines immunsuppressiven/immunmodulierenden Präparates durch ein anderes der genannten Präparate war bei dokumentierter Toxizität oder Nicht-Verfügbarkeit erlaubt. Andere Immunsuppressiva durften nur mit Genehmigung des Medical Monitors der Studie eingesetzt werden.

* „Loading Dose“ bei Ersatz der immunsuppressiven / immunmodulierenden Therapie erlaubt

- Nach Tag 0 dürfen keine neuen Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren gegeben werden
- Dosiserhöhung bestehender Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren nach klinischem Bedarf bis Tag 112 (Woche 16) erlaubt
- Ab Tag 112 (Woche 16) durfte die Dosis maximal bei der von Tag 0 oder Tag 112 (je nachdem, was höher war) liegen
- HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (⁴¹GSK/HGS data on file 2008; ⁴²GSK/HGS data on file 2008):

Da diese Präparate Myopathien induzieren und eine SLE-Myositis imitieren können (Transaminasen-Erhöhung, Auslösen einer Muskelschwäche), sollte eine Therapie mit einem Mono- oder Kombinationspräparat möglichst bereits vor Studienbeginn eingeleitet und stabilisiert worden sein.

- Neue Statine nur bis Tag 168 (Woche 24) erlaubt
- Dosititration erlaubt
- Ersatz eines Statins durch ein anderes zu jeder Zeit möglich
- Den Angiotensin-Stoffwechselweg beeinflussende Antihypertensiva (⁴¹GSK/HGS data on file 2008; ⁴²GSK/HGS data on file 2008):

Diese Präparate können die Wirksamkeitsbewertung von Belimumab beeinflussen, indem sie eine Verschlechterung der Nierenfunktion (z.B. Kreatinin-Erhöhung) maskieren oder die Nierenfunktion selbst verbessern können. Daher sollte eine Therapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) in einem Mono- oder Kombinationspräparat möglichst bereits vor Studienbeginn eingeleitet und stabilisiert worden sein.

- Neue ACE-Hemmer / ARB nur bis Tag 112 (Woche 16) erlaubt
 - Dosistitration erlaubt
 - Ersatz eines ACE-Hemmers / ARBs durch einen anderen zu jeder Zeit möglich
- Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und Acetylsalicylsäure (⁴¹GSK/HGS data on file 2008; ⁴²GSK/HGS data on file 2008):

Da diese Präparate klinische Parameter (z. B. Arthritis) und die Nierenfunktion beeinflussen können (NSAR-Nephropathie), sollte eine Therapie möglichst bereits vor Studienbeginn eingeleitet und stabilisiert worden sein.

- NSAR können, wenn klinisch indiziert, bis Tag 308 (Woche 44) neu gegeben werden
 - Danach ist die Gabe eines neuen NSAR nur über maximal eine Woche erlaubt
 - Ersatz eines NSAR durch ein anderes bei dokumentierter Toxizität oder nicht-Verfügbarkeit zu jeder Zeit möglich
 - Acetylsalicylsäure-Dosen bis 1000 mg/Tag zu jeder Zeit erlaubt
 - Acetylsalicylsäure-Tagesdosen von über 1000 mg dürfen bis Tag 308 (Woche 44) neu angesetzt und dann bis zum Studienende fortgeführt werden
 - Neue Acetylsalicylsäure-Gaben in einer Dosierung von über 1000 mg/Tag sind nach Tag 308 (Woche 44) nicht mehr erlaubt
- Nicht erlaubte Medikationen und Therapien (⁴¹GSK/HGS data on file 2008; ⁴²GSK/HGS data on file 2008):

Bei Beginn einer der folgenden Therapie zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie scheidet der Patient aus der Studie aus („Therapie-Versager“).

- Einschluss in eine Studie mit einem Prüfpräparat, das mit dem Protokoll dieser Studie interferieren könnte
- Anti-TNF-Therapie (z.B. Adalimumab, Etanercept, Infliximab)
- Andere Biologika (z. B. Rituximab, Abatacept, Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist [Anakinra])
- Intravenöse Immunglobuline
- Cyclophosphamid i.v.

- Plasmapherese

Damit haben die Vorgaben zur erlaubten und nicht erlaubten Begleitmedikation den Ärzten ermöglicht, den überwiegenden Teil ihrer SLE-Patienten flexibel und entsprechend ihres klinischen Bedarfs optimal zu führen, wobei berücksichtigt wurde, dass der klinische Bedarf und der Versorgungsalltag dieser Patienten mit einer schweren und grundsätzlich lebensbedrohlichen Autoimmunerkrankung sich nicht auf zugelassene Therapien beschränkt, sondern eine Reihe therapeutischer Maßnahmen jenseits formaler Zulassungen erfordert.

Wiederholt wurde im Studienprotokoll betont, dass der Arzt nach seiner klinischen Erfahrung und Einschätzung vorgehen muss, die Patienten adäquat und entsprechend der klinischen Erfordernisse behandeln soll und keinesfalls Risiken durch ein Absetzen oder zu schnelles Reduzieren einer Medikation eingehen soll.

6. Die tatsächlich vorhandene Basismedikation in den Phase III Zulassungsstudien mit Belimumab

Die Patienten mit aktivem SLE, die an den Phase III Zulassungsstudien mit Belimumab teilgenommen haben, hatten bereits bei Studieneintritt eine ausgedehnte Basistherapie, die das komplette Spektrum der für die Studienteilnahme erlaubten Medikation beinhaltet (Details s.

Tabelle 3-3 (⁴³GSK/HGS data on file 2011).

- 86,3 % aller Patienten hatten eine Steroid-Medikation
- 58,0 % der Patienten hatten schon bei Studienaufnahme einen Steroid-Bedarf von über 7,5 mg/Tag
- 65,3 % hatten ein Antimalaria-Mittel
- 48,7 % bekamen eine immunsuppressive Therapie

Dabei gibt es einige Unterschiede zwischen den beiden Studien, wobei der Steroidbedarf besonders augenfällig ist, der in BLISS-52 96,0 % und in BLISS-76 nur 76,1 % betrug. Hohe Steroid-Dosierungen (> 7,5 mg/Tag) bekamen 69,4 % bzw. 45,9 % der Patienten in BLISS-52 bzw. BLISS-76 (Tabelle 3-3).

Demgegenüber gab es mehr Patienten in der BLISS-76-Studie, die bei Studienbeginn eine immunsuppressive Therapie erhielten (55,6% vs. 42,2%). Dabei war der Einsatz von Azathioprin in beiden Studien ähnlich (20,4% vs. 25,7%), während in BLISS-76 mehr Patienten Methotrexat und Mycophenolat erhielten (18,6% bzw. 16,7%) als in BLISS-52 (9,1% bzw. 6,0%). Auch NSAR wurden häufiger in BLISS-76 als in BLISS-52 gegeben (40,8% vs. 20,0%). Der Antimalaria-Mittel-Einsatz war in beiden Studien ähnlich (63,4% vs. 67,2%) (Tabelle 3-3).

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-3: SLE-Medikation in den Studien BLISS-52 und BLISS-76³ bei Baseline – Auswahl – (⁴³GSK/HGS data on file 2011)
[Übersetzung GSK]

Human Genome Sciences, Inc.		Vertraulich								Seite 76 Belimumab			
2.7.3 Zusammenfassung der klinischen Effektivität													
Tabelle 2.7.3-18 Auswahl der SLE-Begleitmedikation bei Baseline in den Plazebo-kontrollierten Studien													
	C1056				C1057				Beide Studien				
	Placebo N = 275	1 mg/kg N = 271	10 mg/kg N = 273	Alle N = 819	Placebo N = 287	1 mg/kg N = 288	10 mg/kg N = 290	Alle N = 865	Placebo N = 562	1 mg/kg N = 559	10 mg/kg N = 563	Alle N = 1684	
Glukokortikoid-Gabe Gesamt	212 (77.1%)	211 (77.9%)	200 (73.3%)	623 (76.1%)	276 (96.2%)	276 (95.8%)	278 (95.9%)	830 (96.0%)	488 (86.8%)	487 (87.1%)	478 (84.9%)	1453 (86.3%)	
Prednisolon oder Äquivalent > 7,5 mg/Tag	126 (45.8%)	130 (48.0%)	120 (44.0%)	376 (45.9%)	192 (66.9%)	204 (70.8%)	204 (70.3%)	600 (69.4%)	318 (56.6%)	334 (59.7%)	324 (57.5%)	976 (58.0%)	
Antimalaria-Mittel	180 (65.5%)	171 (63.1%)	168 (61.5%)	519 (63.4%)	201 (70.0%)	195 (67.7%)	185 (63.8%)	581 (67.2%)	381 (67.8%)	366 (65.5%)	353 (62.7%)	1100 (65.3%)	
Andere Immunsuppressiva	154 (56.0%)	153 (56.5%)	148 (54.2%)	455 (55.6%)	122 (42.5%)	120 (41.7%)	123 (42.4%)	365 (42.2%)	276 (49.1%)	273 (48.8%)	271 (48.1%)	820 (48.7%)	
Azathioprin	57 (20.7%)	52 (19.2%)	58 (21.2%)	167 (20.4%)	67 (23.3%)	71 (24.7%)	84 (29.0%)	222 (25.7%)	124 (22.1%)	122 (21.8%)	142 (25.2%)	388 (23.0%)	
Ciclosporin	5 (1.8%)	4 (1.5%)	5 (1.8%)	14 (1.7%)	6 (2.1%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	13 (1.5%)	11 (2.0%)	9 (1.6%)	7 (1.2%)	27 (1.6%)	
Cyclophosphamid	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	6 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	6 (0.7%)	4 (0.7%)	5 (0.9%)	3 (0.5%)	12 (0.7%)	
Leflunomid	3 (1.1%)	7 (2.6%)	1 (0.4%)	11 (1.3%)	2 (0.7%)	-	3 (1.0%)	5 (0.6%)	5 (0.9%)	7 (1.3%)	4 (0.7%)	16 (1.0%)	
Methotrexat	60 (21.8%)	53 (19.6%)	39 (14.3%)	152 (18.6%)	35 (12.2%)	24 (8.3%)	20 (6.9%)	79 (9.1%)	95 (16.9%)	77 (13.8%)	59 (10.5%)	231 (13.7%)	
Mycophenolat	42 (15.3%)	45 (16.6%)	50 (18.3%)	137 (16.7%)	19 (6.6%)	16 (5.6%)	17 (5.9%)	52 (6.0%)	61 (10.9%)	61 (10.9%)	67 (11.9%)	189 (11.2%)	
NSAR	119 (43.3%)	114 (42.1%)	101 (37.0%)	334 (40.8%)	59 (20.6%)	56 (19.4%)	58 (20.9%)	173 (20.0%)	178 (31.7%)	170 (30.4%)	159 (28.2%)	507 (30.1%)	

T22 (Appendix 4)

³ BLISS-52 = HGS1006 -C1057 (kurz C1057), BLISS-76 = HGS1006-C1056 (kurz C1056)

Die Mehrzahl der Patienten beider Studien wurde bei Baseline mit einem Steroid in Kombination mit einem Antimalaria-Mittel mit oder ohne ein zusätzliches Immunsuppressivum behandelt. In BLISS-52 wurden mehr Steroide in Monotherapie oder in alleiniger Kombination mit einem Antimalaria-Mittel eingesetzt als in BLISS-76, in der die Patienten wiederum etwas häufiger kombiniert Immunsuppressiva und Antimalaria-Mittel ohne zusätzliches Steroid erhielten (siehe Tabelle 3-4) (⁴⁴GSK/HGS data on file 2010). Innerhalb der einzelnen Studien waren die Behandlungsgruppen bezüglich ihrer Basismedikation weitgehend ausgeglichen (⁴⁵GSK/HGS data on file 2010; ⁴⁶GSK/HGS data on file 2010).

Tabelle 3-4: Begleitmedikation bei Baseline bezüglich wesentlicher Medikamentenklassen und deren Kombinationen in den Phase III Zulassungsstudien mit Belimumab [% Patienten mit vorhandener Medikation] (⁴⁷GSK/HGS data on file 2011; ⁴⁴GSK/HGS data on file 2010; ⁴⁸GSK/HGS data on file 2011)

Medikation bei Baseline^{&}	BLISS 52 (N=577)	BLISS 76 (N=548)	BLISS gepoolt (N=1125)	BLISS Subpopulation „aktiver SLE“ (N = 876)	BLISS Subpopulation “aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation” (N = 643)
GK Mono	15,7	10,1	13,0	12,3	16,8
AM Mono	2,7	11,2	6,8	4,1	5,6
AM + GK	39,0	20,8	30,1	29,6	40,3
IS Mono	0,8	3,9	2,3	2,2	1,2
GK + IS	15,8	20,3	18,0	19,4	13,4
AM + IS	0,1	6,5	3,2	1,7	0,8
GK + AM + IS	25,4	24,9	25,2	30,1	21,2

GK = Glukokortikoide; IS = Immunsuppressiva, AM = Antimalaria-Mittel

[&] Die Angaben sind jeweils exklusiv bezüglich der drei hier aufgeführten Medikamenten-Klassen (einzeln bzw. in Kombination), nicht jedoch bezüglich etwaiger anderer Medikamente: d.h. Patienten beispielsweise in der Gruppe „Immunsuppressiva“ erhalten gleichzeitig KEINE Antimalaria-Mittel und KEINE Glukokortikoide usw. jedoch möglicherweise NSAR.

Dabei ergibt sich für die untersuchten und in Modul 4 detailliert dargestellten Subgruppen („aktiver SLE“ und „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“) ein gegenüber der gepoolten Gesamtpopulation (mITT) konsistentes Bild. Zu beobachten sind lediglich die zu erwartenden Unterschiede, dass in der Subgruppe „aktiver SLE“ anteilig weniger Patienten ohne ein Steroid auskommen und dass in der Subgruppe „aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation“ aufgrund des definitionsgemäßen Ausschlusses der nicht zugelassenen Immunsuppressiva (und somit de facto Beschränkung auf Azathioprin als IS), deren Anteil an

der Therapie auch niedriger ist (siehe Tabelle 3-4) (⁴⁴GSK/HGS data on file 2010; ⁴⁷GSK/HGS data on file 2011; ⁴⁸GSK/HGS data on file 2011).

Bereits die Unterschiede in der Begleitmedikation beider Studien lassen erkennen, dass zwischen den beiden Studien vermutlich auch Unterschiede hinsichtlich des eingeschlossenen Patientenkollektivs bestanden. Die detaillierte Analyse der Studien hat zwei Kernpunkte aufgezeigt, die für das Verständnis der Zusammenhänge elementar sind, weshalb sie an dieser Stelle bereits erwähnt werden. Detaillierte Angaben dazu folgen in Modul 4.

1. Das Design beider BLISS-Studien war abgesehen von der Beobachtungsdauer nahezu identisch, aber sie wurden in unterschiedlichen Regionen der Erde durchgeführt, wodurch die ausgeprägte ethnische Komponente des SLE zum Tragen kam (größere Häufigkeit sowie aggressivere Verläufe mit höherer Krankheitsaktivität und schnellerer therapeutisch nicht mehr beeinflussbarer Organschädigung bei nicht-kaukasischen ethnischen Gruppierungen) (⁴⁹Manzi 2001; ⁵⁰Danchenko et al. 2006; ⁵¹Franco et al. 2010)).
2. Das in BLISS-52 eingeschlossene Patienten-Kollektiv hatte bei Studienaufnahme eine deutlich kürzere Erkrankungsdauer (5,3 vs. 7,1 Jahre) und eine höhere Krankheitsaktivität, während die Patienten in BLISS-76 bereits einen höheren SLICC-Score (SLICC= Systematic Lupus International Collaborating Clinics) für die Organschäden hatten (0,99 vs. 0,57) (⁴³GSK/HGS data on file 2011).

Setzt man diese Basismedikation in den BLISS-Studien in Relation zur weiter oben beschriebenen Versorgungswirklichkeit in Deutschland (s. Tabelle 3-5), werden einige Unterschiede augenfällig, die sehr deutlich die hinsichtlich der Krankheitsaktivität und dem Ausmaß der bereits bestehenden Organschädigung unterschiedlichen Patientenkollektive illustrieren, wodurch sich das Therapiemuster verändert.

Tabelle 3-5: Gegenüberstellung der Basistherapie in BLISS-52 und BLISS-76 mit den Daten zur medikamentösen Versorgungssituation in Deutschland (rheumatologische Kendokumentation (KD) und LULA) (¹²Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e.V. 2011; ³²Daten der Kerndokumentation 2009 - unveröffentlichte Daten; ⁴³GSK/HGS data on file 2011)

	Anteil Patienten mit Medikation [%]			
	KD 2009 N = 1007	LULA 2009 N = 620	BLISS-52 N = 577	BLISS-76 N = 548
Steroide gesamt	67	63,2	96,2	77,1
Steroide über 7,5 mg/Tag	14	13,2	66,9	45,8
Antimalaria-Mittel	48	41	70,0	65,5
Azathioprin	21	17,4	23,3	20,7
Methotrexat	7	9,7	12,2	21,8

Mycophenolatmofetil	15	12,1	6,6	15,3
NSAR	17	24,2	20,6	43,3

In die BLISS-Studien wurden Patienten mit einer trotz ihrer Basistherapie zumindest mittelgradigen Krankheitsaktivität aufgenommen, wobei das BLISS-52-Kollektiv eine höhere Krankheitsaktivität hatte und das in BLISS-76 bereits mehr Organschädigung. Dem zufolge waren in BLISS-52 nahezu ausschließlich Patienten, die quasi per definitionem ein Steroid haben mussten und die auch eine hohe Dosis zur Eindämmung der Krankheitsaktivität brauchten, während die Patienten in BLISS-76 etwas weniger akut erkrankt waren, was sich in deren Medikation-Muster und insbesondere dem Steroid-Bedarf widerspiegelt. Insgesamt aber illustriert der basale Steroid-Einsatz in den BLISS-Studien sehr deutlich, dass hier ein aktives Patientenkollektiv eingeschlossen wurde – gegenüber dem Gesamtkollektiv der SLE-Patienten die „Spitze des Eisberges“.

Auch der deutlich höhere Einsatz von Antimalaria-Mitteln in den BLISS-Studien unterstreicht, dass diese Patienten einen höheren Medikationsbedarf hatten, und diese Basistherapie gemäß der EULAR-Empfehlungen zu einem hohen Anteil (deutlich über dem Gesamtkollektiv) auch bekommen haben.

Ein weiterer Unterschied der Studie BLISS-76 besteht in den gegenüber der Gesamt-SLE-Population in Deutschland und auch der BLISS-52-Studie deutlich höheren Anteilen von Patienten mit Methotrexat und NSAR. Dies ist plausibel, wenn man berücksichtigt, dass diese Patienten bereits ein höheres Maß an Organschädigung aufwiesen und deutlich weniger akut bestehende Krankheitsaktivität. Möglicherweise kommen hier aber auch länderspezifische Therapiegewohnheiten zum Tragen.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass die Patienten in den BLISS-Studien schon bei Einschluss in die Studien unter einer umfangreichen Basistherapie standen, wodurch sie schon von daher als ein Kollektiv schwerer SLE-Patienten charakterisiert sind. Dabei musste die hier dargestellte Basismedikation bei Studieneinschluss seit mindestens 30 Tagen stabil sein. Das heißt, sie stellte tatsächlich nicht die Reaktion auf das aktuelle Krankheitsgeschehen dar, sondern trotz dieser bereits intensivierten Medikation bestand weiterhin eine zumindest mittelschwere Krankheitsaktivität.

7. Veränderung der Begleitmedikation in den Phase III-Zulassungsstudien mit Belimumab

Die Wirkung von Belimumab setzt erst langsam ein und es dauert drei bis sechs Monate, bis sich die z. T. schon nach einigen Wochen erkennbaren Veränderungen einiger Labor-Parameter in einen erkennbaren klinischen Effekt übersetzen (⁴³GSK/HGS data on file 2011).

Konsequenz dessen ist, dass innerhalb dieses Zeitraumes zwischen den Studienarmen nicht mit relevanten Unterschieden in der Begleitmedikation zu rechnen ist.

Ab Woche 16 mussten die Begleitmedikations-Komponenten Antimalaria-Mittel und Immunsuppressiva stabil gehalten werden bzw. durften nur noch nach unten verändert werden. Nur bei den Steroiden waren noch größere Dosisschwankungen erlaubt. Wie aus Tabelle 3-6 zu entnehmen ist, führten diese Restriktionen aber nicht zu einem wesentlichen Anstieg der Studienabbrüche, denn auch in Woche 24 waren fast alle Patienten noch in der Studie.

Tabelle 3-6: Beobachtete absolute Veränderung der Kortikosteroid-Dosierungen aller Patienten im Studienverlauf gegenüber Baseline (Auszug aus Tabelle T64 CTD Abschnitt 2-7-3) (⁴³GSK/HGS data on file 2011)

	BLISS-52		BLISS-76		Gepoolte Daten	
	Plazebo N=275	10 mg/kg N=273	Plazebo N=287	10 mg/kg N=290	Plazebo N=562	10 mg/kg N=563
Baseline						
Mean ± SE	9,41 ± 0,54	8,36 ± 0,48	11,92 ± 0,47	13,22 ± 0,56	10,69 ± 0,36	10,86 ± 0,38
Median (Min, Max)	7,50 (0,00, 40,00)	7,50 (0,00, 40,00)	10,00 (0,00, 40,00)	10,00 (0,00, 60,00)	10,00 (0,00, 40,00)	10,00 (0,00, 60,00)
Woche 12						
N ¹	260	260	278	282	538	542
Median (Min, Max)	0,00 (-24,64, 317,50)	0,00 (-20,00, 45,00)	0,00 (-15,00, 50,00)	0,00 (-45,36, 562,86)	0,00 (-24,64, 317,50)	0,00 (-45,36, 562,86)
LS Mean +/- SE ²	3,56 ± 1,51	1,70 ± 1,48	7,40 ± 1,73	8,09 ± 1,74	6,34 ± 1,16	5,77 ± 1,16
Behandlungsdifferenz (95% KI) vs. Plazebo ²		-1,86 (-4,27, 0,54)		0,69 (-2,68, 4,07)		-0,56 (-2,66, 1,53)
Woche 24						
N ¹	250	248	270	273	520	521
Median (Min, Max)	0,00 (-30,00, 357,14)	0,00 (-22,50, 22,50)	0,00 (-25,71, 178,57)	0,00 (-52,86, 13,57)	0,00 (-30,00, 357,14)	0,00 (-52,86, 22,50)
LS Mean +/- SE ²	0,93 ± 1,53	-0,21 ± 1,52	1,55 ± 0,77	-0,47 ± 0,78	1,50 ± 0,78	-0,12 ± 0,79
Behandlungsdifferenz (95% KI) vs. Plazebo ²		-1,13 (-3,56, 1,29)		-2,02 (-3,49, -0,55)		-1,62 (-3,01, -0,23)
Woche 36						
N ¹	224	226	239	260	463	468
Median (Min, Max)	0,00 (-30,00, 40,00)	0,00 (-27,50, 30,00)	0,00 (-27,50, 21,43)	0,00 (-56,25, 13,57)	0,00 (-30,00, 40,00)	0,00 (-56,25, 30,00)
LS Mean +/- SE ²	-1,20 ± 0,59	-1,67 ± 0,58	-1,29 ± 0,47	-2,68 ± 0,47	-1,10 ± 0,36	-2,08 ± 0,36
Behandlungsdifferenz (95% KI) vs. Plazebo ²		-0,47 (-1,40, 0,47)		-1,39 (-2,26, -0,52)		-0,99 (-1,62, -0,35)
Woche 44						
N ¹	213	218	232	253	445	471
Median (Min, Max)	0,00 (-30,00, 10,00)	0,00 (-30,00, 23,57)	0,00 (-30,00, 25,71)	0,00 (-52,50, 370,71)	0,00 (-30,00, 25,71)	0,00 (-52,50, 370,71)
LS Mean +/- SE ²	-2,10 ± 0,99	-1,81 ± 0,98	1,13 ± 1,95	1,06 ± 1,92	0,05 ± 1,16	0,09 ± 1,16

Behandlungsdifferenz (95% KI) vs. Plazebo ²		0,28 (-1,29, 1,86)		-0,06 (-3,62, 3,49)		0,04 (-1,98, 2,06)
Woche 52						
N ¹	204	208	227	243	431	451
Median (Min, Max)	0,00 (-30,00, 30,00)	0,00 (-27,50, 135,64)	0,00 (-30,00, 10,00)	0,00 (-35,00, 12,50)	0,00 (-30,00, 30,00)	0,00 (-35,00, 135,64)
LS Mean +/- SE ²	-2,00 ± 0,83	-1,46 ± 0,83	-2,29 ± 0,51	-3,43 ± 0,51	-2,12 ± 0,46	-2,47 ± 0,46
Behandlungsdifferenz (95% KI) vs. Plazebo ²		0,54 (-0,81, 1,89)		-1,14 (-2,08, -0,20)		-0,35 (-1,16, 0,46)

¹: Anzahl Patienten mit bei diesem Besuch verfügbaren Daten

²: Kovarianzanalyse für den Vergleich Belimumab 10 mg/kg vs. Plazebo, adjustiert für folgende Variablen: Baseline-Prednison-Dosis, Baseline-SELENA-SLEDAI-Score (<=9 vs. >=10), Baseline-Proteinurie (<2g/24Std vs. >=2g/24Std), Ethnizität und Studie (nur für den gepoolten Fall)

LS Mean= Least Squares Mean, SE=Standardfehler, 95% KI= 95% Konfidenzintervall

Der sicherlich zentrale Baustein der Basistherapie war aber die Steroid-Therapie, die noch bis Woche 24 flexibel gehandhabt werden durfte, dann in einem engen Dosisbereich bleiben musste und in den letzten 8 Wochen vor Endpunkt-Bestimmung (ab Woche 44 und zusätzlich Woche 68 in BLISS-76) nicht mehr erhöht werden durfte. Wie erwartet, zeigten sich hinsichtlich des Steroid-Einsatzes in den ersten drei Monaten kein nennenswerter Unterschied zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 3-6).

In Woche 24 nahmen die Belimumab-Patienten (gepoolt) eine um 1,62 mg niedrigere Steroid-Dosis als die Patienten im Plazebo-Arm (95%-KI: -3.01, -0.23). Dieser geringe Unterschied in der Steroid-Dosierung im gepoolten Kollektiv beider Studien und in BLISS-76 ist allerdings passager und erreicht nicht durchgehend Signifikanz. Dies ist jedoch beeinflusst durch die Vorgaben der Studienprotokolle. Erst ab diesem Zeitpunkt nimmt auch die Häufigkeit von Studienabbrüchen zu, wie aus den dann erkennbar etwas schneller abnehmenden Patientenzahlen zu ersehen ist. Das gilt allerdings in BLISS-52 für beide Studienarme gleichermaßen während die Abbruchrate in BLISS-76 im Plazebo-Arm etwas höher ist. Details zu den medikationsbedingten Studienaussfällen gibt Tabelle 3-7.

Tabelle 3-7: Übersicht der Abweichungen von der erlaubten Begleitmedikation¹, die bis Woche 52 in einer Klassifikation als „Therapieversagen“ resultierten (⁵²GSK/HGS data on file 2011):

	BLISS-52		BLISS-76		Gepoolte Daten	
	Plazebo N=275	10 mg/kg N=273	Plazebo N=287	10 mg/kg N=290	Plazebo N=562	10 mg/kg N=563
Glukokortikoide gesamt	34 (12,4%)	18 (6,6%)	18 (6,3%)	16 (5,5%)	52 (9,3%)	34 (6,0%)
Antimalaria-Mittel	1 (0,4%)	--	1 (0,3%)	--	2 (0,4%)	--
Andere Immunsuppressiva	11 (4,0%)	4 (1,5%)	9 (3,1%)	1 (0,3%)	20 (3,6%)	5 (0,9%)
Azathioprin	8 (2,9%)	--	7 (2,4%)	1 (0,3%)	15 (2,7%)	1 (0,2%)
Methotrexat	5 (1,8%)	1 (0,4%)	3 (1,0%)	--	8 (1,4%)	1 (0,2%)
MMF	3 (1,1%)	--	2 (0,7%)	--	5 (0,9%)	--

Nicht-erlaubte Medikation	5 (1,8%)	2 (0,7%)	--	2 (0,7%)	5 (0,9%)	4 (0,7%)
Cyclophosphamid	4 (1,5%)	2 (0,7%)	--	2 (0,7%)	4 (0,7%)	4 (0,7%)
Rituximab	1 (0,4%)	--	--	--	1 (0,2%)	--
ACE-Hemmer und Sartane	5 (1,8%)	3 (1,1%)	3 (1,0%)	--	8 (1,4%)	3 (0,5%)
HMG CoA Reduktase-Hemmer	1 (0,4%)	2 (0,7%)	1 (0,3%)	--	2 (0,4%)	2 (0,4%)

¹: einschließlich nicht erlaubter und nur in bestimmten Grenzen erlaubter Begleitmedikation

Insgesamt erlaubte die verabreichte Begleitmedikation in beiden Studien für den ganz überwiegenden Teil der Patienten eine den klinischen Erfordernissen entsprechende Steuerung der Therapieregime. Dennoch musste ein Teil der Patienten aufgrund der Notwendigkeit der Gabe einer nicht erlaubten Begleitmedikation ausgeschlossen und für den primären Wirksamkeitsendpunkt wie in den Studienprotokollen definiert als „Therapieversager“ gewertet werden (Tabelle 3-7). Dabei waren über alle Studienarme zum überwiegenden Teil Modifikationen der Steroid-Therapie außerhalb der zugelassenen Bereiche erforderlich, wobei in beiden Studien ein leichter Unterschied zwischen Plazebo und Verum zu sehen ist (9,3% unter Plazebo, 6,0% unter Belimumab 10 mg/kg in der gepoolten Analyse). Ein etwas deutlicherer Unterschied besteht außerdem bei den Immunsuppressiva (3,6% vs. 0,9%), der vor allem durch Azathioprin und Methotrexat verursacht wird. Diese Unterschiede zwischen den Studienarmen zeigen, dass durchaus ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Bedarf zur Anpassung („Optimierung“) der Begleitmedikation im Studienverlauf bestanden hat. In Modul 4 wird auch gezeigt werden, dass diese Effekte nicht für den Beleg der Wirksamkeit von Belimumab versus Plazebo ausschlaggebend sind. In einer speziellen Robustheitsanalyse des primären Wirksamkeitsendpunktes wird in Modul 4 gezeigt werden, dass eine statistisch signifikante Überlegenheit für Belimumab für den primären Wirksamkeitsendpunkt bestehen bleibt, auch wenn die in Tabelle 3-7 aufgeführten Patienten mit „Therapieversagen“ wegen nicht erlaubter Begleitmedikationsgabe im Studienverlauf als „Responder“ bezüglich des primären Wirksamkeitsendpunktes gezählt werden, wenn sie ansonsten die Response-Kriterien erfüllten. Dieses Ergebnis zeigt damit ebenfalls, dass die Majorität der Patienten, die eine solche nicht protokollgerechte Veränderung der Begleitmedikation erhielten, ohnehin bezüglich des primären Endpunktes keine Responder gewesen sein konnten, da sie wegen fehlender Verbesserung und/oder Verschlechterung diese Begleitmedikation tatsächlich benötigt haben.

Dass die Rahmenbedingungen der BLISS-Studien den Ärzten tatsächlich erlaubten, die Therapie ihrer Patienten zu „optimieren“, zeigt sich nicht zuletzt auch an den sehr hohen Ansprechraten im „Plazebo“-Arm (Standardtherapie + Plazebo: 33,8 bzw. 43,6% Ansprechen im Endpunkt SRI gegenüber 43,2% bzw. 57,6% in den Gruppen mit Belimumab 10 mg/kg; s. Tabelle 3-8) (⁴³GSK/HGS data on file 2011).

Tabelle 3-8: Therapieansprechen Woche 52 in BLISS-52, BLISS-76 und gepoolt über beide Studien (Auszug aus Tabelle 2.7.3-26 CTD Abschnitt 2-7-3)⁽⁴³⁾GSK/HGS data on file 2011):

	BLISS-52		BLISS-76		Gepoolte Daten	
	Plazebo N=275	10 mg/kg N=273	Plazebo N=287	10 mg/kg N=290	Plazebo N=562	10 mg/kg N=563
Therapieansprechen Anzahl (%)	93 (33,8%)	118 (43,2%)	125 (43,6%)	167 (57,6%)	218 (38,8%)	285 (50,6%)
Beobachtete Differenz vs. Plazebo (%)		9,4		14,0		11,8

Das Editorial zur Vollpublikation der BLISS-52-Ergebnisse im Lancet 2011 kommt hinsichtlich der Begleitmedikation zu dem folgenden Schluss (³⁴Stone 2011):

“Der endgültige Schlüssel zum Erfolg war die Vorgabe angemessener Restriktionen hinsichtlich der immunmodulatorischen Begleittherapie. In Studien bei Immunitätsmedierten Erkrankungen werden Effekte der Begleittherapie oft übersehen. In BLISS-52 betraf die wichtigste Vorgabe das Prednison, dessen Dosis über die letzten zwei Monate der Studie nicht mehr erhöht werden durfte. Auch Antimalariamittel und Immunsuppressiva waren auf eine Art eingeschränkt, die eine angemessene klinische Versorgung erlaubte, jedoch die Effekte von Belimumab nicht überdeckte” (³⁴Stone 2011). [Übersetzung GSK]

Zusammenfassung

- Die Therapie des SLE erfolgt hochindividualisiert. Eine allgemeingültige „optimierte Standardtherapie“ des SLE ist aufgrund der Heterogenität der Erkrankung und ihres Verlaufs schwer zu definieren. Grundbausteine sind – auch lt. EULAR-Empfehlungen – Kortikosteroide und Antimalaria-Mittel, bedarfsgesteuert (je nach Krankheitsaktivität und Organbeteiligung) ergänzt durch diverse immunsupprimierende oder –modulierende Medikamente, nur teilweise innerhalb der Zulassungen dieser Medikamente.
- Die Versorgungsrealität bestätigt, dass die EULAR-Empfehlungen in der täglichen Praxis auch tatsächlich umgesetzt werden, wobei die Abdeckung mit Antimalaria-Mitteln den Empfehlungen nur zögerlich folgt.
- Die Patienten in den Zulassungsstudien mit Belimumab haben nahezu das gesamte Spektrum der empfohlenen und üblichen SLE-Medikation erhalten. Schon bei Studieneinschluss hatten sie eine deutlich intensivere Ausgangsmedikation – besonders Kortikosteroide und Antimalaria-Mittel - als sie in der Versorgungsrealität

tatsächlich gegeben wird. Dies ist deutlicher Ausdruck der Tatsache, dass in die BLISS-Studien ein selektiertes Kollektiv eingeschlossen wurde, das trotz der verabreichten intensiven, d.h. optimierten Basismedikation, noch eine persistierende zumindest mittelgradige Krankheitsaktivität hatte.

- Diese bereits eingangs bestehende intensive Basistherapie konnte im Studienverlauf weiter modifiziert und optimiert werden, wobei das Protokoll den zunächst weiten therapeutischen Spielraum zunehmend einengte, je näher man an den zu erwartenden Wirkeintritt von Belimumab sowie an den Zeitpunkt der primären Endpunkt-Erhebung kam. Es zeigten sich erst ab Woche 24 und nur in BLISS-76 und der gepoolten Analyse leichte Unterschiede zwischen den Studienarmen in der verabreichten Steroid-Dosis in einer Größenordnung von einem mg/Tag, die auch nicht durchgehend bestanden haben.
- Dieser weite therapeutische Rahmen führte einerseits zu einer sehr hohen Ansprechrate im „Plazebo-Arm“ und andererseits ebenfalls im „Plazebo-Arm“ zu einer im Vergleich zur Belimumab-Gruppe deutlicher ausgeprägten Ausfallrate aufgrund von „Therapieversagen“ (zusätzliche Gabe von nicht protokollgerechter Begleitmedikation). Diese inkrementelle Ausfallrate beeinträchtigt jedoch weder die Größe, noch die Signifikanz des primären Endpunktes, wie später gezeigt werden wird (Modul 4). Diese Ergebnisse zeigen unseres Erachtens deutlich, dass der Spielraum, den die Ärzte zur Optimierung der Basis- und Begleittherapie hatten, ausreichend groß war, um dem überwiegenden Teil der klinischen Erfordernisse gerecht zu werden und dementsprechend genutzt wurde.
- **Da also in beiden Phase III Zulassungsstudien mit Belimumab in jeweils allen Studienarmen eine - gemessen an gültigen Empfehlungen und am Versorgungsalltag - für jeden Patienten individuell „optimierte Standardtherapie“ verabreicht wurde, ist der in den Studien belegte „Nutzen“ von Belimumab versus Plazebo als Zusatztherapie zu dieser „optimierten Standardtherapie“ gleich dem Zusatznutzen gegenüber dieser optimierten Standardtherapie alleine.**
- Daher erfolgt der Vergleich mit der seitens des G-BA als „zweckmäßige Vergleichstherapie“ zu Belimumab angesehenen „optimierten Standardtherapie“ für dieses Dossier innerhalb der Phase III Zulassungsstudien mit Belimumab. Es wird zusätzlich anhand einer Subgruppenanalyse für diejenigen Patienten innerhalb der zugelassenen Indikation, die in den o. g. Zulassungsstudien ausschließlich in Deutschland zur SLE-Therapie zugelassene Begleitmedikation erhielten, gezeigt, dass der Nutzen (und damit der Zusatznutzen) von Belimumab auch in dieser Teilpopulation in gleicher Größe besteht. Diese Subgruppenanalyse ist keine Subgruppenanalyse im Sinne dieser Zusatznutzenbewertung. Sie ist eine Subgruppenanalyse im Sinne einer rein mengenmäßigen Betrachtung, da einige Patienten der Zielpopulation dafür ausgeschlossen sind (solche, die jemals im

Studienverlauf in Deutschland nicht zugelassene Medikation zur Behandlung ihres SLE erhielten) und insofern im Sinne einer Sensitivitäts-Subgruppenanalyse zu verstehen.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Literaturrecherche:

- Bei GSK Deutschland existiert zur Indikation SLE ein umfangreiches Literaturarchiv. Es enthält unter anderem die Arbeiten, die in früheren Literaturrecherchen (z. B. über PubMed) zu unterschiedlichsten Fragestellungen bei SLE identifiziert wurden oder auf Kongressen präsentiert wurden. Die Datenbank wird regelmäßig ergänzt durch SLE-relevante Publikationen der wichtigsten medizinischen bzw. rheumatologischen Journals. Vervollständigt wird das Literaturarchiv durch Standardfachbücher zu SLE. Zitate in Publikationen wurden bis zu den genannten Quellen nachverfolgt.
- Für die Darstellung der Datenlage zur Standardtherapie in Abschnitt 3.1.2 wurde eine systematische Literaturrecherche (Stichtag: 20.06.2011) in den Datenbanken Medline (ab 1966), Embase (ab 1974), Cochrane (ab 1948 bzw. 1995) und DARE (ab 2002) beim Host DIMDI durchgeführt. Diese Recherche zielte vor allem auf die Schlüsselworte systemischer Lupus erythematodes, randomisiert, kontrolliert, Kortikosteroide, Antimalaria-Mittel, Immunsuppressiva, NSAR, Standardtherapie, optimierte Standardtherapie, (bzw. deren englische Analoga) in englischen und anderssprachigen Artikeln ab (unter Ausschluss von Arbeiten zu Lupus-Nephritis und kutanem SLE).

Einschlusskriterien: Wie aus der unten stehenden Suchstrategie zu entnehmen ist, war das Ziel der Recherche, Studien zu identifizieren, die kontrolliert und randomisiert in

der Indikation SLE durchgeführt wurden und die die aktuell in der SLE eingesetzten Präparate untersuchten, die namentlich (z.B. Hydroxychloroquin) sowie per Oberbegriff (z.B. Steroide) als Suchbegriffe verwendet wurden. Der Vollständigkeit halber wurden auch diejenigen Präparate in die Suche eingeschlossen, die in Deutschland zur Behandlung des SLE nicht zugelassen, in der SLE-Therapie aber gebräuchlich sind (z.B. MMF, Rituximab).

Ausschlusskriterien: Anhand der Suchkriterien wurden Studien ausgeschlossen, die nicht kontrolliert und randomisiert waren, die sich nicht mit der Indikation SLE, sondern gezielt mit der Lupus-Nephritis oder kutanen Lupus-Formen befassten und die keine Präparate untersucht haben, die zur gängigen Therapie („Standardtherapie“ gemäß 3.1.2 Unterthema 1) des SLE gehören.

Unter den so identifizierten Studien wurden einzeln ausgeschlossenen solche die:

- mit in Deutschland nicht zur SLE-Therapie zugelassenen Präparaten durchgeführt wurden
- nicht prospektiv den Effekt der Gabe eines Präparates untersuchten
- nicht-medikamentöse und nicht zum Therapiestandard zählende (z. B. Psychotherapie, Immunadsorption) Verfahren untersuchten
- nicht ein SLE-Kollektiv untersuchten sondern die Patienten mit z. B. renalen oder kutanen Manifestation im Fokus hatten
- nicht den SLE als Studiengegenstand hatten sondern assoziierte Erkrankungen wie Osteoporose (inkl. postmenopausaler Hormontherapie), medikationsinduzierten Lupus, Auswirkungen einer Therapie auf das Lipidprofil
- methodologische Publikationen
- zusammenfassende Betrachtungen ohne primäre Darstellung von Ergebnissen einer Studie

Im Folgenden ist die ausführliche Suchstrategie mit der jeweiligen Trefferzahl in den einzelnen Datenbanken zu finden. Appendix 3-1 enthält eine Auflistung der identifizierten Publikationen sowie ggf. die Begründung des Ausschlusses der Publikation für Herleitung einer (optimierten) Standardtherapie.

Tabelle 3-9: Suchstrategie der Literaturrecherche zur Standardtherapie des SLE

Such-Nr	Suchformulierung	Anzahl Treffer
1	CCTR93; CDSR93; CDAR94; ME66; EM74 CCTR93: 645086 CDSR93: 6690 CDAR94: 14602 ME66: 18562560 EM74: 20086491	39315429
2	RANDOMISED CONTROLLED? CCTR93: 9338 CDSR93: 2587 CDAR94: 6927 ME66: 16534 EM74: 18922	54308
3	RANDOMIZED CONTROLLED? CCTR93: 316911 CDSR93: 3636 CDAR94: 5563 ME66: 389093 EM74: 307651	1022854
4	CONTROLLED AND RANDOMISED/SAME SENT CCTR93: 329825 CDSR93: 4483 CDAR94: 9441 ME66: 404354 EM74: 367152	1115255
5	CT D RANDOMIZED? CCTR93: 67591 CDSR93: 3435 CDAR94: 6425 ME66: 1228724 EM74: 281671	1587846
6	CT D RANDOMISED? CCTR93: 55 EM74: 277725	277780
7	2 TO 6 CCTR93: 337924 CDSR93: 4487 CDAR94: 10076 ME66: 1518213 EM74: 367162	2237862
8	CT=LUPUS ERYTHEMATOSUS, SYSTEMIC CCTR93: 291 CDSR93: 2 CDAR94: 6 ME66: 37447 EM74: 47208	84954
9	CT=SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS? CCTR93: 331 CDSR93: 2 CDAR94: 6 ME66: 37447 EM74: 47225	85011
10	8 OR 9 CCTR93: 331 CDSR93: 2 CDAR94: 6 ME66: 37447 EM74: 47225	85011

11	CT=LUPUS NEPHRITIS CCTR93: 191 CDSR93: 1 CDAR94: 8 ME66: 3727 EM74: 6256	10183
12	CT=LUPUS ERYTHEMATOSUS, CUTANEOUS? CCTR93: 12 CDSR93: 1 CDAR94: 1 ME66: 3141 EM74: 1492	4647
13	CT=CUTANEOUS LUPUS ERYTHEMATOSUS? CCTR93: 5 CDAR94: 1 ME66: 1291 EM74: 3226	4523
14	11 TO 13 CCTR93: 203 CDSR93: 2 CDAR94: 9 ME66: 6839 EM74: 9400	16453
15	10 NOT 14 CCTR93: 312 CDSR93: 2 CDAR94: 5 ME66: 35436 EM74: 43398	79153
16	CT D STEROID? CCTR93: 39567 CDSR93: 261 CDAR94: 440 ME66: 654903 EM74: 992401	1687572
17	CT D CORTICOSTEROID? CCTR93: 20610 CDSR93: 221 CDAR94: 368 ME66: 329875 EM74: 577895	928969
18	CT D GLUCOCORTICOID? CCTR93: 13370 CDSR93: 148 CDAR94: 197 ME66: 144773 EM74: 434209	592697
19	CT=PREDNISONONE? CCTR93: 3242 CDSR93: 23 CDAR94: 28 ME66: 29112 EM74: 105032	137437
20	CT=PREDNISOLONE CCTR93: 2078 CDSR93: 28 CDAR94: 18 ME66: 23954 EM74: 74791	100869
21	CT=METHYLPREDNISOLONE CCTR93: 1742 CDSR93: 12 CDAR94: 16 ME66: 14109 EM74: 53605	69484

22	CT=CORTISONE CCTR93: 125 CDSR93: 1 CDAR94: 1 ME66: 7277 EM74: 9936	17340
23	16 TO 22 CCTR93: 40909 CDSR93: 360 CDAR94: 649 ME66: 703183 EM74: 993481	1738582
24	CT D ANTIMALARIA? CCTR93: 4102 CDSR93: 53 CDAR94: 66 ME66: 55995 EM74: 67538	127754
25	CT=HYDROXYCHLOROQUINE? CCTR93: 142 CDSR93: 2 CDAR94: 2 ME66: 1506 EM74: 10599	12251
26	CT=CHLOROQUINE? CCTR93: 571 CDSR93: 7 CDAR94: 6 ME66: 10555 EM74: 23847	34986
27	24 TO 26 CCTR93: 4113 CDSR93: 53 CDAR94: 66 ME66: 55995 EM74: 67604	127831
28	CT D IMMUNOSUPPRESSIVE AGENT? CCTR93: 15473 CDSR93: 106 CDAR94: 272 ME66: 216647 EM74: 424241	656739
29	CT=AZATHIOPRINE? CCTR93: 1228 CDSR93: 20 CDAR94: 18 ME66: 12094 EM74: 58854	72214
30	CT=MYCOPHENOLIC? CCTR93: 1001 CDSR93: 3 CDAR94: 17 ME66: 5043 EM74: 26953	33017
31	CT=C#CLOSPORIN? CCTR93: 3266 CDSR93: 18 CDAR94: 27 ME66: 34240 EM74: 104625	142176
32	CT=C#CLOPHOSPHAMIDE? CCTR93: 4255 CDSR93: 18 CDAR94: 21 ME66: 39342 EM74: 136761	180397

33	CT=RITUXIMAB;RITUXIMAB CCTR93: 475 CDSR93: 13 CDAR94: 22 ME66: 7882 EM74: 20337	28729
34	28 TO 33 CCTR93: 16235 CDSR93: 115 CDAR94: 292 ME66: 223845 EM74: 433055	673542
35	CT D NON STEROIDAL ANTI INFLAMMATORY AGENT? CCTR93: 14040 CDSR93: 146 CDAR94: 355 ME66: 133557 EM74: 351553	499651
36	7 AND 15 CCTR93: 203 CDSR93: 2 CDAR94: 2 ME66: 2957	3628
37	36 AND (RANDOM#ED)/TI AND (SYSTEMIC LUPUS?)/TI CCTR93: 34 ME66: 35 EM74: 40	109
38	37 AND 23 CCTR93: 14 ME66: 11 EM74: 30	55
39	check duplicates: unique in s=38 CCTR93: 14 EM74: 18	32
40	37 AND 27 CCTR93: 3 ME66: 2 EM74: 10	15
41	check duplicates: unique in s=40;state=update CCTR93: 1	1
42	37 AND 34 CCTR93: 6 ME66: 5 EM74: 28	39
43	check duplicates: unique in s=42;state=update CCTR93: 1	1
44	37 AND 35 CCTR93: 2 ME66: 2 EM74: 4	8
45	check duplicates: unique in s=44;state=update CCTR93: 1	1
46	39;41;43;45 CCTR93: 17 EM74: 18	35
47	(STANDARD?;OPTIM?)/TI CCTR93: 7039 CDSR93: 34 CDAR94: 119 ME66: 102400 EM74: 115490	225082
48	36 AND 23 AND 47 ME66: 2 EM74: 1	3
49	36 AND 27 AND 47	0

50	36 AND 34 AND 47 ME66: 1 EM74: 1	2
51	36 AND 35 AND 47 ME66: 1	1
52	48 TO 51 ME66: 2 EM74: 1	3
53	check duplicates: unique in s=52 ME66: 2 EM74: 1	3
54	46 OR 53 CCTR93: 17 ME66: 2 EM74: 19	38

- Somit wurden insgesamt 38 Publikationen identifiziert. Im Anhang 3.1-A werden diese inklusive der Ausschlussgründe aufgeführt.

Leitlinienrecherche:

- Es wurden die Leitlinien zu SLE auf der Internetseite der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. recherchiert mit dem Stichwort „Lupus Erythematodes“ (⁵³AWMF, 2011). Es konnte keine deutsche Leitlinie zum systemischen Lupus Erythematodes identifiziert werden. Ferner wurden die Leitlinien der European League against Rheumatism (EULAR) über die Webseite (www.eular.org) dieser europäischen Fachgesellschaft identifiziert.

Analyse der Informationen von Zulassungsbehörden:

- Durchsicht der FDA-Guidance zur Entwicklung medizinischer Produkte für den SLE in der Version von 2005, die Basis der Gestaltung des Phase 3-Entwicklungsprogrammes gewesen war sowie Durchsicht des über der Homepage der EMA veröffentlichten Konzept-Papiers zu einer geplanten Guidance zur klinischen Entwicklung medizinischer Produkte beim SLE. Letzteres wurde gesichtet, aber nicht zitiert, da es erst im November 2009 online gestellt wurde und daher für die Konzeption der Belimumab-Studien nicht relevant war. Bisher wurde hierzu von der EMA kein weiteres Dokument veröffentlicht und auch die geplante Guideline liegt noch nicht vor (Stand 19. Dezember 2011).
- Durchsicht des CHMP-Bewertungs-Berichtes zu Benlysta[®] (unpublizierte Version vom 19. Mai 2011 sowie für die Einreichung des überarbeiteten Dossiers auch des finalen EPARs vom 9. August 2011) der europäischen Zulassungsbehörde zu Belimumab
- Durchsicht der Dokumentation der die Phase 3-Studienvorbereitung begleitenden Beratungen durch die FDA und EMA
- Review eines Übersichts-Dokumentes, erstellt in Vorbereitung einer von der FDA Ende 2010 einberufenen Experten-Runde zur Beratung in einigen Fragen im Kontext des US-Zulassungsverfahrens von Belimumab Verwendung der Fachinformationen

der in der SLE-Therapie eingesetzten Präparate. Die Suche nach den Fachinformationen dieser Präparate wurde über die online-Version von „Rote Liste“ durchgeführt (www.rote-liste.de). Dabei erfolgte die Suche über die Substanznamen basierend auf dem Zulassungsstatus, den nach Leitlinien, Kerndokumentation und LULA-Studie gängigen und empfohlenen SLE-Therapien sowie der Aufstellung der in den BLISS-Studien tatsächlich eingesetzten begleitenden Medikamente

Analyse der Phase III-Studien (BLISS-Studien) zu Belimumab;

- Review der Studienprotokolle der Phase III-Studien mit Belimumab (BLISS-52 und BLISS-76) und Durchsicht der Studienergebnisse dieser beiden Phase III-Studien mit Belimumab

Weitere Informationen:

- Einbindung von klinischen Experten der SLE-Behandlung: Spezifische Fragen wurden mit deutschen SLE-Experten diskutiert.
- Analyse der Ergebnisse von seitens GSK/HGS beauftragten Marktforschungs-Untersuchungen zum SLE
- Analyse der uns zur Verfügung gestellten aktuellsten Auswertungen zur rheumatologischen Kerndokumentation für Erwachsene, sowie Klärung sich ergebender Fragen mit dem Studienteam
- Rückfrage bei der Lupus Erythematoses Selbsthilfegemeinschaft und dem Studienteam an der Universität Düsseldorf hinsichtlich aktueller Daten zur medikamentösen Versorgungsrealität aus der LULA-Studie

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

Referenzliste

1. Gemeinsamer Bundesausschuss 2011, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung zu Dossier-Nr.: 2011-B-003*, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin.

2. Bertsias, G., Ioannidis, J. P., Boletis, J., Bombardieri, S., Cervera, R., Dostal, C., Font, J., Gilboe, I. M., Houssiau, F., Huizinga, T., Isenberg, D., Kallenberg, C. G., Khamashta, M., Piette, J. C., Schneider, M., Smolen, J., Sturfelt, G., Tincani, A., van, V. R., Gordon, C., Boumpas, D. T. 2008, "EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics", *Ann Rheum.Dis*, vol. 67, no. 2, pp. 195-205.
3. Dougados, M., Betteridge, N., Burmester, G. R., Euler-Ziegler, L., Guillemin, F., Hirvonen, J., Lloyd, J., Ozen, S., Da Silva, J. A., Emery, P., Kalden, J. R., Kvien, T., Matucci-Cerinic, M., Smolen, J. 2004, "EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees", *Ann Rheum.Dis*, vol. 63, no. 9, pp. 1172-1176.
4. Schneider, M. 2009, "[EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus]", *Z Rheumatol.*, vol. 68, no. 7, pp. 578, 580-578, 583.
5. Bootsma, H., Spronk, P., Derksen, R., de, B. G., Wolters-Dicke, H., Hermans, J., Limburg, P., Gmelig-Meyling, F., Kater, L., Kallenberg, C. 1995, "Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus", *The Lancet*, vol. 345, no. 8965, pp. 1595-1599.
6. Denburg, S. D., Carbotte, R. M., Denburg, J. A. 1994, "Corticosteroids and neuropsychological functioning in patients with systemic lupus erythematosus", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 37, no. 9, pp. 1311-1320.
7. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group 1991, "A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus.", *N Engl J Med*, vol. 324, no. 3, pp. 150-154.
8. Tsakonas, E., Joseph, L., Esdaile, J. M., Choquette, D., Senecal, J. L., Cividino, A., Danoff, D., Osterland, C. K., Yeadon, C., Smith, C. D. 1998, "A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group", *Lupus*, vol. 7, no. 2, pp. 80-85.
9. Carneiro, J. R., Sato, E. I. 1999, "Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus", *J Rheumatol.*, vol. 26, no. 6, pp. 1275-1279.
10. Ginzler, E., Sharon, E., Diamond, H., Kaplan, D. 1975, "Long-term maintenance therapy with azathioprine in systemic lupus erythematosus", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 18, no. 1, pp. 27-34.
11. Sharon, E., Kaplan, D., Diamond, H. S. 1973, "Exacerbation of systemic lupus erythematosus after withdrawal of azathioprine therapy", *N Engl J Med*, vol. 288, no. 3, pp. 122-124.

12. Lupus Erythematoses Selbsthilfegemeinschaft e.V. 2011, "Schmetterling", *Schmetterling* no. 94.
13. Roche 2009, "Fachinformation CellCept® (Mycophenolat-Mofetil)"
14. Novartis Pharma 2011, "Fachinformation Myfortic® (Mycophenolsäure)"
15. Pfizer 2010, "Fachinformation Lantarel® (Methotrexat)"
16. Pfizer 2010, "Fachinformation Lantarel FS® (Methotrexat)"
17. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee 1999, "Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 42, no. 9, pp. 1785-1796.
18. Kalunian, K., Merrill, J. 2009, "New directions in the treatment of systemic lupus erythematosus", *Curr.Med Res Opin.*, vol. 25, no. 6, pp. 1501-1514.
19. Zonana-Nacach, A., Barr, S. G., Magder, L. S., Petri, M. 2000, "Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 43, no. 8, pp. 1801-1808.
20. Gladman, D. D., Urowitz, M. B., Rahman, P., Ibanez, D., Tam, L. S. 2003, "Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus", *J Rheumatol.*, vol. 30, no. 9, pp. 1955-1959.
21. Ioannou, Y., Isenberg, D. A. 2002, "Current concepts for the management of systemic lupus erythematosus in adults: a therapeutic challenge", *Postgrad.Med J*, vol. 78, no. 924, pp. 599-606.
22. Petri, M., Perez-Gutthann, S., Spence, D., Hochberg, M. C. 1992, "Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus", *Am J Med*, vol. 93, no. 5, pp. 513-519.
23. Goldblatt, F., Chambers, S., Rahman, A., Isenberg, D. A. 2009, "Serious infections in British patients with systemic lupus erythematosus: hospitalisations and mortality", *Lupus*, vol. 18, no. 8, pp. 682-689.
24. Petri, M., Spence, D., Bone, L. R., Hochberg, M. C. 1992, "Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices", *Medicine (Baltimore)*, vol. 71, no. 5, pp. 291-302.
25. Flanc, R. S., Roberts, M. A., Strippoli, G. F., Chadban, S. J., Kerr, P. G., Atkins, R. C. 2009, "Treatment for lupus nephritis", *Cochrane Database Syst.Rev* no. 1, p. CD002922.
26. Boumpas, D. T., Bertsias, G. K., Balow, J. E. 2010, "A decade of mycophenolate mofetil for lupus nephritis: is the glass half-empty or half-full?", *Ann Rheum.Dis*, vol. 69, no. 12, pp. 2059-2061.

27. Houssiau, F. A., D'Cruz, D., Sangle, S., Remy, P., Vasconcelos, C., Petrovic, R., Fiehn, C., de Ramon, G. E., Gilboe, I. M., Tektonidou, M., Blockmans, D., Ravelingien, I., le, G., V, Depresseux, G., Guillevin, L., Cervera, R. 2010, "Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial", *Ann Rheum.Dis*, vol. 69, no. 12, pp. 2083-2089.
28. Touma, Z., Gladman, D. D., Urowitz, M. B., Beyene, J., Uleryk, E. M., Shah, P. S. 2011, "Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis", *J Rheumatol.*, vol. 38, no. 1, pp. 69-78.
29. Merrill, J. T., Neuwelt, C. M., Wallace, D. J., Shanahan, J. C., Latinis, K. M., Oates, J. C., Utset, T. O., Gordon, C., Isenberg, D. A., Hsieh, H. J., Zhang, D., Brunetta, P. G. 2010, "Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 62, no. 1, pp. 222-233.
30. Aringer, M. 2011, "Systemischer Lupus erythematoses - Therapie", *arthritis + rheuma* no. 4, p. in press.
31. Aringer, M., Hiepe, F. 2011, "Systemischer Lupus Erythematoses", *Z Rheumatol.*, vol. 70, no. 4, pp. 313-323.
32. Deutsches Rheuma Forschungszentrum (DRFZ) 2011, "Daten der Kerndokumentation 2009 - unveröffentlichte Daten"
33. EMA 9-8-2011, "CHMP Bewertungsbericht Benlysta® - EPAR"
34. Stone, J. H. 2011, "BLISS! Lupus learns its lessons", *The Lancet*, vol. 377, no. 9767, pp. 693-694.
35. Zink, A., Minden, K., List, S. M. 2010, "Entzündlich-rheumatische Erkrankungen", *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*, vol. 49.
36. Zink, A., Huscher, D. 2004, "Longterm studies in rheumatoid arthritis--the German experience", *J Rheumatol.Suppl*, vol. 69, pp. 22-26.
37. Fischer-Betz, R., Wessel, E., Richter, J., Winkler-Rohlfing, B., Willers, R., Schneider, M. 2005, "Lupus in Deutschland: Querschnittsanalyse innerhalb der Lupus Erythematoses Selbsthilfegemeinschaft (LULA)", *Zeitschrift für Rheumatologie*, vol. 64, no. 2, pp. 111-122.
38. Lupus Erythematoses Selbsthilfegemeinschaft e.V. 2006, "Schmetterling", *Schmetterling* no. 73.
39. Wallace, D. J., Stohl, W., Furie, R. A., Lisse, J. R., McKay, J. D., Merrill, J. T., Petri, M. A., Ginzler, E. M., Chatham, W. W., McCune, W. J., Fernandez, V., Chevrier, M. R., Zhong, Z. J., Freimuth, W. W. 2009, "A phase II, randomized, double-blind,

- placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus", *Arthritis Care & Research*, vol. 61, no. 9, pp. 1168-1178.
40. FDA - Food and Drug Administration. Guidance for Industry - Systemic Lupus Erythematosus: Developing Medical Drugs for Treatment. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072063.pdf> . 2005. 10-2-2011.
Ref Type: Electronic Citation
 41. GSK/HGS data on file 2008, *CLINICAL PROTOCOL HGS1006-C1057; Protocol Amendment: 02: A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)*.
 42. GSK/HGS data on file 2008, *CLINICAL PROTOCOL HGS1006-C1056; Protocol Amendment: 02: A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 76-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)*.
 43. GSK/HGS data on file 2011, *CTD-Abschnitt: 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy Phase II and III*.
 44. GSK/HGS data on file 2010, *Tables: Day 120 study population - HGS1006-C1057 & HGS1006-C1056*.
 45. GSK/HGS data on file 2010, *Clinical Study Report: HGS1006-C1056.CSR: A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 76-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)*.
 46. GSK/HGS data on file 2010, *Clinical Study Report: HGS1006-C1057.CSR: A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)*.
 47. GSK/HGS data on file 2011, *Tabellen: HGS1006-C1056 & HGS1006-C1057 gepoolt - Subgruppe aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation*.
 48. GSK/HGS data on file 2011, *Efficacy and Safety of Belimumab in a Subgroup of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Patients with Higher Disease Activity (anti-dsDNA positive and low complement): A Pooled Analysis of the HGS1006-C1056 (BLISS-52) and HGS1006-C1057 (BLISS-76) Studies*.
 49. Manzi, S. 2001, "Epidemiology of systemic lupus erythematosus", *Am J Manag Care*, vol. 7, no. 16 Suppl, p. S474-S479.

50. Danchenko, N., Satia, J. A., Anthony, M. S. 2006, "Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden", *Lupus.*, vol. 15, no. 5, pp. 308-318.
51. Franco, C., Yoo, W., Franco, D., Xu, Z. 2010, "Predictors of end stage renal disease in African Americans with lupus nephritis", *Bull.NYU.Hosp Jt.Dis.*, vol. 68, no. 4, pp. 251-256.
52. GSK/HGS data on file 2011, *HGS1006-C1056-C1057_ISE ad hoc tables_treatment failure due to medication.*
53. AWMF. 15-12-2011, "AWMF Leitliniensuche"
<http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html> (eingesehen am 15-12-2011)

Anhang 3.1-A: Ergebnis der Literaturrecherche vom 20. Juni 2011 zur Standardtherapie des SLE in Abschnitt 3.1.2

Tabelle 3-10 (Anhang 3.1-A): Übersicht der gesichteten Publikationen mit Ausschlussgründen

Publikation	Ausschlussgründe
The Canadian Hydroxychloroquine Study Group 1991. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. <i>The New England journal of medicine</i> ; 324; 150-4	Absetzversuch bei klinisch stabilen SLE-Patienten, hochspezifisch selektierte Patienten
D Alarcon-Segovia et al. 2003. LJP 394 for the prevention of renal flare in patients with systemic lupus erythematosus: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study <i>Arthritis and Rheumatism</i> ; 48; 442-454	Keine Zulassung (Abetimus), renaler Fokus
J Alvarez-Nemegyei et al. 1998. Bromocriptine in systemic lupus erythematosus: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. <i>Lupus</i> ; 7; 414-419	Keine Zulassung für SLE
EL Bezerra et al. 2005. Double-blind, randomized, controlled clinical trial of clofazimine compared with chloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. <i>Arthritis and rheumatism</i> ; 52; 3073-8	Keine Zulassung für SLE; 33 Patienten mit aktiven kutanen Läsionen
HP Bhattoa et al. 2004. The effect of 1-year transdermal estrogen replacement therapy on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in osteopenic postmenopausal systemic lupus erythematosus patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Osteoporosis international</i> 15; 396-404	Studie zur Osteoporose
JP Buyon. 2005. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. <i>Annals of internal medicine</i> : 142; 953-62	Studie zur postmenopausalen Hormonersatztherapie
V Bykerk. 1991. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. <i>New England Journal of Medicine</i> . 324; 150-154	Dublette der hier zuerst genannten Publikation wegen unterschiedlicher Zitierweise
MH Cardiel. 2008. Abetimus sodium for renal flare in systemic lupus erythematosus: Results of a randomized, controlled phase III trial. <i>Arthritis and Rheumatism</i> . 58; 2470-2480	Keine Zulassung für SLE (Abetimus), Studie bei renalen SLE-Schüben
JR Carneiro, EI Sato. 1999. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. <i>The Journal of</i>	Keine Zulassung für SLE; nur 37 Patienten; Patienten

rheumatology: 26 ; 1275-1279	mit nur milder SLE-Krankheitsaktivität
JRM Carneiro, EI Sato. 1999. Randomized double-blind clinical study with methotrexate in systemic lupus erythematosus. ESTUDO CLINICO RANDOMICO E DUPLO-CEGO COM METOTREXATO EM LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. Revista Brasileira de Reumatologia: 39; 203-210	Keine Zulassung für SLE; nur 37 Patienten; Patienten mit nur milder SLE-Krankheitsaktivität
DM Chang et al. 2002. Dehydroepiandrosterone treatment of women with mild-to-moderate systemic lupus erythematosus: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis and rheumatism: 46; 2924-2927	Keine Zulassung für SLE
PL Dobkin et al. 2002. Counterbalancing patient demands with evidence: Results from a Pan-Canadian randomized clinical trial of brief supportive-expressive group psychotherapy for women with systemic lupus erythematosus. Annals of Behavioral Medicine: 24; 88-99	Studie zur Psychotherapie
C Fiehn. 2010. Enttäuschende Ergebnisse der ersten randomisierten, kontrollierten Studie zum Einsatz von Rituximab beim systemischen Lupus erythematosus. Ein Problem des Studiendesigns? Disappointing results of the first randomized, controlled study for the application of rituximab in systemic lupus erythematosus: A problem in the study design? Medizinische Klinik: 105; 364-365	Keine Zulassung für SLE; Zusammenfassung und methodische Betrachtung
PR Fortin et al. 2008. Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis and rheumatism: 59; 1796-1804	Keine Zulassung für SLE
M Gaubitz et al. 1998. Prospective randomized trial of two different immunoabsorbers in severe systemic lupus erythematosus. Journal of Autoimmunity: 11; 495-501	Studie zur Immunabsorption; nur 20 Patienten
A Gause et al. 2001. Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen: Vom Standard in die Zukunft. Therapy of inflammatory rheumatic diseases: from current practice standards to future]. Der Internist: 42; 223-32, 234-236	Keine Studie
MM Gordon et al. 1999. Does sulphasalazine cause drug induced systemic lupus erythematosus? No effect evident in a prospective randomised trial of 200 rheumatoid patients treated with sulphasalazine or auranofin over five years. Annals of the rheumatic diseases: 58; 288-290	Studie zur Auslösung eines medikamenteninduzierten SLE
A Hartkamp et al. 2010. Effects of dehydroepiandrosterone on fatigue and well-being in women with quiescent systemic lupus erythematosus: a randomised controlled trial. Annals of the rheumatic diseases. 69 (6); p. 1144-1147	Keine Zulassung für SLE
A Kavanaugh et al. 1997. Hydroxychloroquine effects on lipoprotein profiles (the HELP trial): A double-blind, randomized, placebo-controlled, pilot study in patients with systemic lupus erythematosus. Journal of Clinical Rheumatology: 3; 3-8	Studie zum Einfluss von Hydroxychloroquin auf das Lipidprofil bei SLE-Patienten
E Keller et al. 2000. Comparison of fresh frozen plasma with a standardized serum protein solution following therapeutic plasma exchange in patients with autoimmune disease: A prospective controlled clinical trial Therapeutic Apheresis: 4; 332-337	Keine Medikations-Studie
AW Kung et al. 1999. Osteopenia in young hypogonadal women with systemic lupus erythematosus receiving chronic steroid therapy: a randomized controlled trial comparing calcitriol and hormonal replacement therapy. Rheumatology: 38; 1239-1244	Studie zur Osteopenie unter Steroiden
JT Merrill et al. 2010. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: The randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. Arthritis and Rheumatism: 62; 222-233	Keine Zulassung für SLE, negativer Studienausgang, Patienten im Schub
CC Mok et al. 2005. Raloxifene for postmenopausal women with systemic lupus erythematosus: A pilot randomized controlled study. Arthritis and Rheumatism: 52; 3997-4002	Studie zur postmenopausalen Osteoporose bei SLE-Patientinnen
GE Norby et al. 2009. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in kidney transplant Patients with systemic lupus erythematosus a randomized placebo-	Studie bei nierentransplantierten SLE-

controlled study. Arthritis and Rheumatism: 60; 1060-1064	Patienten
M Petri. 2007. Monitoring systemic lupus erythematosus in standard clinical care. Best practice & research. Clinical rheumatology: 21; 687-697	Keine Medikations-Studie
M Petri et al. 2010. High-dose cyclophosphamide versus monthly intravenous cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus: a prospective randomized trial. Arthritis and rheumatism; 62 (5). 1487-1493	Zulassung nur bei bedrohlichen SLE-Verläufen; Studie bei renalem Lupus(n=22), Neuro-Lupus (n= 14), anderer Organbeteiligung (n=11); Keine Überschneidung mit BLISS-Studien-Studienkollektiv
MA Petri et al. 2002. Effects of prasterone on corticosteroid requirements of women with systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis and rheumatism: 46; 1820-1829	Keine Zulassung für SLE
MA Petri et al. 2004. Effects of prasterone on disease activity and symptoms in women with active systemic lupus erythematosus: results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis & Rheumatism: 50; 2858-2868	Keine Zulassung für SLE
T Sobel. 1985. A randomized trial of plasma exchange in severe acute systemic lupus erythematosus: Methodology and interim analysis. Plasma Therapy and Transfusion Technology: 6; 535-539	Studie zur Plasma-Therapie bei schwerem akutem SLE
V Strand et al. 2003. Improvement in health-related quality of life in systemic lupus erythematosus patients enrolled in a randomized clinical trial comparing LJP 394 treatment with placebo. Lupus. 12 (9); 677-686	Keine Zulassung für SLE (Abetimus), Studie zur Lebensqualität
LS Tam et al. 2004. Double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of leflunomide in systemic lupus erythematosus. Lupus: 13 ; 601-604	Keine Zulassung für SLE; Pilotstudie mit 12 Patienten
CE Tseng et al. 2006. The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis and rheumatism: 54; 3623-3632	Studie bei klinisch stabilen oder inaktiven Patienten; Steroid/Plazebo im Fall ausschließlich serologischer nicht aber klinischer Auffälligkeiten (41 Patienten). Keine Überschneidung mit BLISS-Studien-Kollektiven
RF van Vollenhoven et al. 1995. Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus. Results of a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. Arthritis and rheumatism: 38; 1826-1831	Keine Zulassung für SLE
S Wright et al. 2008. A randomised interventional trial of omega -3- polyunsaturated fatty acids on endothelial function and disease activity in systemic lupus erythematosus. Annals of the Rheumatic Diseases: 67; 841-848	Keine Zulassung für SLE; Studie zu Fisch-Öl
YL You et al. 2010. Efficacy of ginsenosides combined with prednisone in patients with systemic lupus erythematosus: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Journal of Chinese Integrative Medicine: 8; 762-766	Keine Zulassung für SLE; Studie zu Ginseng-Präparaten
SY Yuen, JE Pope. 2008. Learning from past mistakes: Assessing trial quality, power and eligibility in non-renal systemic lupus erythematosus randomized controlled trials. Rheumatology: 47; 1367-1372	Methodologische Publikation zu SLE-Studien
Nicht ausgeschlossene, in Modul 4 ausführlich dargestellte Studien	
DJ Wallace et al. 2009. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. Arthritis Care and Research: 61; 1168-1178	KEIN AUSSCHLUSS: Dosisfindungsstudie mit Belimumab; ausführlich dargestellt in Modul 4
SV Navarra et al. 2011. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase	KEIN AUSSCHLUSS: Zulassungsstudie

3 trial. The Lancet: 377; 721-731	Belimumab; Basistherapie entspricht optimierter Standardtherapieausführlich dargestellt in Modul 4
-----------------------------------	--

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Einführung

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine komplexe, chronische Autoimmunerkrankung, die multiple Organsysteme betreffen (¹American College of Rheumatology Ad Hoc Committee 1999; ²D'Cruz et al. 2007) und potenziell tödlich verlaufen kann, wenn lebenswichtige Organe betroffen sind. Es erkranken überwiegend Frauen (Verhältnis weibliche zu männliche Patienten 10:1) im gebärfähigen Alter (³Cervera et al. 1993). In den meisten Fällen resultiert der SLE in einer chronisch beeinträchtigten Gesundheit und (langsam) fortschreitenden Organschädigungen, was angesichts des eher jungen Alters der betroffenen Patienten auch bedeutende Implikationen für deren Arbeitsfähigkeit und Familienplanung hat.

Aufgrund der Beteiligung des Bindegewebes gehört der SLE zu den Kollagenosen (Bindegewebserkrankungen) und damit auch zu den rheumatischen Erkrankungen. Er wird oft als „Prototyp“ der Autoimmunerkrankungen angesehen. Der SLE führt zu Gewebeschäden, die durch eine Fehlfunktion des Immunsystems hervorgerufen werden. Ein manifester SLE umfasst Organsysteme wie Haut, Gelenke, Nieren, das zentrale Nervensystem, seröse Häute (z. B. Pleura, Perikard), das kardiovaskuläre System, das Blut-bildende und das Immunsystem.

Der SLE ist sehr heterogen. Die Patienten zeigen verschiedenste Kombinationen von Symptomen und Manifestationen und auch bei einem einzelnen Patienten kann die Organbeteiligung von Schub zu Schub stark variieren. Häufigkeit, Verlauf und Therapieansprechen dieser Erkrankung zeigen eine ausgeprägte ethnische Komponente mit einer größeren Häufigkeit bei nicht-kaukasischen ethnischen Gruppierungen (⁴Manzi 2001; ⁵Danchenko et al. 2006). Die medizinische Betreuung von SLE-Patienten erfordert je nach Organbeteiligung oft ein interdisziplinäres Vorgehen, in dessen Zentrum üblicherweise der Rheumatologe steht, der je nach Organbeteiligung andere Disziplinen wie Nephrologie, Dermatologie oder Neurologie einbindet.

Pathogenetisch ist die Erkrankung charakterisiert durch die abnorme Aktivierung von B- und T-Zellen, die Bildung pathogener Autoantikörper sowie die Formation und Ablagerung von

Immunkomplexen, die entzündliche Veränderungen und in der Folge die progrediente Zerstörung der betroffenen Gewebe und Organe hervorrufen (⁶Mok, Lau 2003). Charakteristisch für den SLE ist das Vorhandensein von antinukleären Antikörpern (ANA). Die Bestimmung des ANA-Titers ist üblicherweise der erste Schritt der Labordiagnostik für SLE.

Oft haben die eingesetzten Medikamente toxische Effekte und/oder können die Krankheitsaktivität nur unzureichend kontrollieren, sodass es zu einer weiteren Krankheitsprogression und Organzerstörung kommen kann (⁷Kalunian, Merrill 2009). Aus Expertensicht ist die SLE-Therapie eine ständige Gratwanderung zwischen Eindämmung von Krankheitsaktivität und Symptomatik einerseits und teilweise schwersten Nebenwirkungen der eingesetzten Medikamente andererseits (⁸Fachinformation Urbason® (Methylprednisolon)), (⁹Fachinformation Decortin® (Prednison)), (¹⁰Fachinformation Decortin® H (Prednisolon)), (¹¹Fachinformation Imurek® (Azathioprin)), (¹²Fachinformation Endoxan® (Cyclophosphamid)), (¹³Fachinformation Quensyl® (Hydroxychloroquin)), (¹⁴Fachinformation Resochin® (Chloroquin)), (¹⁵Fachinformation Lantarel® (Methotrexat)), (¹⁶Fachinformation Lantarel FS® (Methotrexat)), (¹⁷Fachinformation CellCept® (Mycophenolat-Mofetil)), (¹⁸Fachinformation Myfortic® (Mycophenolsäure)). Aus diesem Grund besteht ein hoher medizinischer Bedarf für zielgerichtete Therapieoptionen, die in die der Krankheit zugrunde liegenden Pathomechanismen eingreifen und den Einsatz toxischer Präparate wie Kortikosteroide oder Immunsuppressiva reduzieren und parallel die Morbidität, Mortalität und Lebensqualität von SLE-Patienten verbessern können (¹⁹Wallace 2010).

Pathogenese des SLE

Die exakte Patho-Ätiologie der Autoimmunerkrankung SLE ist noch ungeklärt. Wahrscheinlich sind verschiedene Komponenten in den Prozess involviert und es bestehen komplexe multifaktorielle Interaktionen zwischen diversen genetischen, immunregulatorischen sowie Umwelt-Faktoren (⁶Mok, Lau 2003). Mehrere Gene prädisponieren für das Auftreten eines SLE und diese Prädisposition wird verstärkt durch das Geschlecht, den hormonellen Status und das neuroendokrine System. Dennoch ist möglicherweise eine umweltbedingte Exposition oder eine Veränderung im inneren Milieu als Trigger der Erkrankung erforderlich (⁶Mok, Lau 2003; ²⁰Schur 1995). So kann beispielsweise Sonnenlicht eine Inflammation auslösen, zelluläre Apoptose induzieren und so Organschäden verursachen (⁶Mok, Lau 2003; ²¹Casciola-Rosen, Rosen 1997; ²²Furukawa et al. 1990). Auch infektiöse Agenzien können die Immunregulation stören. Hier wird besonders eine Interaktion des Epstein-Barr-Virus mit den B-Zellen als möglicher Faktor angesehen (²D'Cruz et al. 2007; ²³Gross et al. 2005; ²⁴Sundar et al. 2004). Eine berufliche Quarz-, Pestizid- oder Quecksilber-Exposition ist ebenfalls als Risikofaktor für die Entwicklung eines SLE postuliert worden, aber die genaue Rolle dieser Toxine ist noch nicht ausreichend geklärt (²D'Cruz et al. 2007; ²⁵Parks et al. 2002).

Der SLE ist gekennzeichnet durch eine abnorme Aktivierung von B- und T-Zellen, wobei letztere zu Antikörper-produzierenden Plasmazellen ausreifen, deren pathogene Antikörper sich gegen verschiedene körpereigene Moleküle richten (Autoantikörper) (⁶Mok, Lau 2003). Scheinbar helfen exzessive und unkontrollierte T-Zellen bei der Differenzierung und Aktivierung Autoantikörper-bildender B-Zellen (⁶Mok, Lau 2003). Diese abnorme B-Zell-Aktivierung, die zur Zerstörung von Geweben und Organen führen kann, ist möglicherweise zurückzuführen auf den Verlust der „Selbst“-Toleranz, eine erhöhte Antigen-Last, eine inadäquate Herabregulation der T-Zellen, eine gestörte B-Zell-Suppression und eine Verlagerung der T-Helfer 1- (Th1) zur Th2-Immunantwort (⁶Mok, Lau 2003).

Patienten mit SLE entwickeln charakteristische serologische Auffälligkeiten (s. Tabelle 3-1):

- ANA sind gegen Bestandteile des Zellkerns gerichtete antinukleäre Antikörper. Sie sind sehr häufig und bei ca. 90% der SLE-Patienten nachweisbar (s. Tabelle 3-1) (¹American College of Rheumatology Ad Hoc Committee 1999; ²⁶Buyon 2007; ²⁷Rahman, Isenberg 2008). Dennoch haben auch etwa 2 % der gesunden Menschen der Normalbevölkerung ANA und damit lässt ihr Nachweis nicht ausreichend klar die Diagnose eines SLE zu (²⁶Buyon 2007).
- Anti-Doppelstrang-DNA- (anti-dsDNA) und anti-Smith- (anti-Sm; nukleäre Partikel, die aus verschiedenen Polypeptiden bestehen) Antikörper sind hochspezifisch für SLE-Patienten und ihr Nachweis ist Bestandteil der SLE-Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) (¹American College of Rheumatology Ad Hoc Committee 1999; ²⁶Buyon 2007; ²⁷Rahman, Isenberg 2008; ²⁸Isenberg et al. 2007). Anti-dsDNA-Antikörper sind bei 70% der SLE-Patienten nachweisbar (²⁷Rahman, Isenberg 2008). Für hohe Titer wurde eine Assoziation mit einer Nieren- und/oder Hautbeteiligung des SLE gezeigt (²⁷Rahman, Isenberg 2008). Anti-Sm-Antikörper lassen sich bei bis zu 30% aller SLE-Patienten nachweisen und stehen mit einer Nierenbeteiligung in Verbindung (²⁷Rahman, Isenberg 2008).
- Auch für Antikörper gegen Ro/SSA (ein Ribonukleoprotein-Komplex) besteht eine Assoziation mit einer renalen und/oder kutanen Beteiligung (²⁷Rahman, Isenberg 2008). Werden Antikörper gegen Ro/SSA und/oder La/SSB (ein RNA-bindendes Protein) während einer Schwangerschaft nachgewiesen, sind sie mit einem 1-2%igen Risiko für einen fetalen Herzblock verbunden (²⁷Rahman, Isenberg 2008).
- Das Komplementsystem ist Bestandteil des körpereigenen Abwehrsystems. Im Rahmen des SLE kommt es zum Verbrauch insbesondere der Komplementfaktoren C3 und C4. Sinkende Komplementwerte sind mit einer aktiven Erkrankung assoziiert und können bei manchen Patienten Krankheitsschübe vorhersagen. Sie sind essenzieller Bestandteil der basalen Labordiagnostik bei SLE-Patienten (¹American College of Rheumatology Ad Hoc Committee 1999; ²⁹Gaubitz, Schotte 2005; ²⁶Buyon 2007).

Tabelle 3-11: Häufigkeit serologischer Auffälligkeiten beim SLE (¹American College of Rheumatology Ad Hoc Committee 1999)

Serologischer Befund	Zu Beginn (%)	Zu irgendeinem Zeitpunkt (%)
ANA	76	94
Antikörper gegen		
dsDNA	34	71
RNP	21	35
Ro/SSA	33	67
La/SSB	27	49
Sm	31	49
Niedriges Komplement	44	77

ANA = antinukleäre Antikörper; dsDNA = Doppelstrang-DNA; RNP = Ribonukleoprotein; Ro/SSA = ein Ribonukleoprotein-Komplex; La/SSB = ein RNA-bindendes Protein; Sm = Kern-Partikel.

Die Diagnostik des SLE

Die breite Spanne komplexer und wenig spezifischer klinischer Manifestationen und die inter- sowie intraindividuell ausgeprägte Variabilität des SLE tragen dazu bei, dass es im Allgemeinen schwierig ist, die Diagnose SLE zu stellen. Häufig wird kostbare Zeit auf dem Weg zur Diagnosestellung verloren und die Frühdiagnose ist nach wie vor eine Herausforderung (²⁹Gaubitz, Schotte 2005). Zum diagnostischen Prozedere gehören normalerweise eine komplette Anamneseerhebung, eine vollständige körperliche Untersuchung und eine Serie weiterführender Untersuchungen, die einerseits die Diagnose SLE sichern und andererseits Infektionen und andere Autoimmunerkrankungen wie die rheumatoide Arthritis, das Sjögren-Syndrom oder ein Antiphospholipid-Syndrom, ausschließen sollen (³⁰BMJ Journal 2011; ²⁹Gaubitz, Schotte 2005).

Im Jahr 1999 publizierte das American College of Rheumatology (ACR) seine Empfehlungen zu Überweisung und Management von SLE-Patienten, die 11 Kriterien zur Klassifikation dieser Patienten beinhalten (¹American College of Rheumatology Ad Hoc Committee 1999). Während diese Kriterien eigentlich entwickelt wurden, um sicherzustellen, dass in der Literatur beschriebene SLE-Patienten auch tatsächlich einen SLE haben, werden sie in Ermangelung anderer Diagnosekriterien im klinischen Alltag auch häufig zur Evaluation der Patienten herangezogen. Gemäß der ACR-Guidelines besteht bei jedem Patienten, der zwei oder mehr dieser SLE-Zeichen mitbringt (s. Tabelle 3-2) der Verdacht auf einen SLE (¹American College of Rheumatology Ad Hoc Committee 1999; ³¹Gill et al. 2003). Bei Patienten, die mindestens vier der Kriterien erfüllen, kann mit einer 95%igen Spezifität und einer Sensitivität von 85% ein SLE diagnostiziert werden (¹American College of Rheumatology Ad Hoc Committee 1999).

Tabelle 3-12: ACR-Empfehlungen für die Überweisung und das Management des SLE (ACR Recommendations for the Referral and Management of SLE) (¹American College of Rheumatology Ad Hoc Committee 1999) [Übersetzung GSK]

Merkmal	Definition
Wangenrötung	Fixiertes Erythem, flach oder erhaben, über den Wangenknochen, Aussparung der Nasolabialfalte
Diskoider Hautausschlag	Erythematöse erhabene Flecken mit anhängender keratotischer Auflagerung und follikulärer Okklusion; in älteren Läsionen atrophische Vernarbung möglich
Photosensitivität	Hautausschlag als Ergebnis einer unüblichen Reaktion auf Sonnenlicht, gemäß Patienten-Vorgeschichte oder ärztlicher Beobachtung
Orale Ulzerationen	Orale oder nasopharyngeale Ulzeration, üblicherweise schmerzlos, beobachtet von einem Arzt
Nicht-erosive Arthritis	Mit Beteiligung von zwei oder mehr peripheren Gelenken, charakterisiert als Schmerzhaftigkeit, Schwellung oder Ergussbildung
Pleuritis oder Perikarditis	<ul style="list-style-type: none"> • Pleuritis – überzeugende Vorgeschichte pleuritischer Schmerzen oder von einem Arzt gehörtes Reiben oder Evidenz eines pleuralen Ergusses; <i>oder</i> • Perikarditis – dokumentiert per Elektrokardiogramm oder Reiben oder der Evidenz eines perikardialen Ergusses
Nierenfunktionsstörung	<ul style="list-style-type: none"> • Persistente Proteinurie >0.5g pro Tag oder >3+ falls Quantifizierung nicht erfolgt; <i>oder</i> • Zylinder – können Erythrozyten, Hämoglobin, granulär, tubulär oder gemischt sein
Neurologische Störungen	<ul style="list-style-type: none"> • Krampfanfälle – bei Abwesenheit begünstigender Medikamente oder einer bekannten metabolischen Entgleisung, wie z.B. Urämie, Ketoazidose oder Elektrolyt-Dysbalance; <i>oder</i> • Psychose – bei Abwesenheit begünstigender Medikamente oder einer bekannten metabolischen Entgleisung, wie z.B. Urämie, Ketoazidose oder Elektrolyt-Dysbalance
Hämatologische Störungen	<ul style="list-style-type: none"> • Hämolytische Anämie mit Retikulozytose; <i>oder</i> • Leukopenie – <4000/mm³ bei ≥2 Gelegenheiten; <i>oder</i> • Lymphopenie – <1500/mm³ bei ≥2 Gelegenheiten; <i>oder</i> • Thrombozytopenie – <100,000/mm³ bei Abwesenheit begünstigender Medikamente
Immunologische Störungen	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-DNA: abnorme Titer von Antikörpern gegen native DNA; <i>oder</i> • Anti-Sm: Anwesenheit von Antikörpern gegen das nukleäre Sm-Antigen; <i>oder</i> • Positiver Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern basierend auf: <ol style="list-style-type: none"> 1) einem abnormen Serum-Spiegel von IgG- oder IgM-Antikardiolipin-Antikörpern, 2) einem positiven Testergebnis auf das Lupus-Antikoagulans unter Verwendung einer Standard-Methode, oder 3) einem falsch-positiven Testergebnis für mindestens 6 Monate und bestätigt anhand einer <i>Treponema pallidum</i> -Immobilisation oder eines Fluoreszenz-Treponema- Antikörper-Absorptions-Tests.
Positive antinukleäre Antikörper	Abnormer Titer antinukleärer Antikörper in der Immunfluoreszenz oder einem gleichwertigen Essay zu einem beliebigen Zeitpunkt bei Anwesenheit von Medikamenten

In der klinischen Praxis klassifizieren die Ärzte ihre SLE-Patienten typischerweise entsprechend ihrer Organmanifestationen und stufen die Erkrankung dann anhand der Anzahl und Art der beteiligten Organe als ‚leicht‘, ‚mittelgradig‘ oder ‚schwer‘ ein. In den fünf großen europäischen Ländern (Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, Großbritannien) nutzen nahezu alle Ärzte diese Vorgehensweise (³²Datamonitor 2010; ³³GSK/HGS data on file 2009).

Während diese Klassifizierung logisch und nachvollziehbar erscheint, birgt sie jedoch in der Anwendung auch Probleme, welche sich dadurch ergeben, dass die Krankheitsschwere im Verlauf oft variiert. Außerdem können beispielsweise zwei Patienten, die beide als „leicht“ klassifiziert werden, vollkommen unterschiedliche Symptome zeigen (³²Datamonitor 2010; ³³GSK/HGS data on file 2009).

Zur Komplexität der Diagnostik trägt außerdem bei, dass nicht nur die initiale Diagnosestellung eine erste Hürde bedeutet, sondern dass auch im Verlauf der Erkrankung eine kontinuierliche Differenzierung zwischen SLE-assoziierten und SLE-unabhängigen Symptomen und Ko-Morbiditäten erfolgen muss, da sich daraus oft auch therapeutische Konsequenzen und prognostische Implikationen ableiten. Aufgrund der Komplexität und Variabilität der Erkrankung ist die Trennung oft nicht einfach (³⁴Fischer, Schneider 2008).

Wesentliche Aspekte der Diagnostik sind außerdem:

- **Die Beurteilung der Krankheitsaktivität:**

Ebenfalls elementarer Bestandteil der diagnostischen Begleitung und Verlaufsbeurteilung der SLE-Patienten ist die regelmäßige Beurteilung der Krankheitsaktivität. Hierfür gibt es eine ganze Reihe validierter Aktivitätsindices, die gut miteinander korrelieren und meist auch Änderungen sensitiv erfassen können (³⁴Fischer, Schneider 2008):

- BILAG („British Isles Lupus Assesment Group Scale“)
- ECLAM („European Consensus Lupus Activity Measure“)
- SLEDAI („Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index“)
- LAI („Lupus Activity Index“)
- SLAM („Systemic Lupus Activity Measure“)
- SIS („National Institutes of Health SLE Index Score“).

Keines dieser Werkzeuge ist jedoch als Goldstandard anerkannt (³⁵Alexander et al. 2009) oder hat sich für den Einsatz im klinischen Alltag breit durchgesetzt, was in Teilen sicherlich dadurch erklärt werden kann, dass keines der Instrumente eine wirklich komplette Erfassung aller Aspekte des SLE erlaubt. Die einzelnen Scores unterscheiden sich voneinander deutlich hinsichtlich des Abbildungsvermögens feiner Aktivitätsunterschiede und einzelner Organsysteme und so hat jeder dieser Scores

seine Vorteile aber auch seine Limitierungen. Im praktischen Alltag entscheidet nicht selten der geringere Aufwand über Anwendung oder Nicht-Anwendung eines Instrumentes. In klinischen Studien wurde bisher besonders häufig der BILAG (Details siehe Modul 4) verwendet, der neben der globalen auch die organbezogene Aktivitätsänderung erfasst (³⁴Fischer, Schneider 2008). Tabelle 3-3 gibt u.a. einen Überblick zu Parametern der Krankheitsaktivität des SLE (³⁵Alexander et al. 2009).

Tabelle 3-13: Übersicht ausgewählter Zielkriterien und Biomarker bei SLE (aus (³⁵Alexander et al. 2009))

Klinisches Kriterium	Zielkriterium	Biomarker
Krankheitsaktivität		
Global	BILAG 2004, SLEDAI-2k, ECLAM, SLAM Schubfrequenz	Anti-dsDNA, Anti-Nukleosomen, Anti-SmD1-Peptid, Anti-ribosomal P, C3, C4, BLys im Plasma, Plasmablasten im peripheren Blut, Siglec1-Expression auf Monozyten
Organbezogen		
Nephritis	BILAG 2004 komplette Response inkomplette Response Proteinurie Zeitraum bis zur Verdoppelung des Serumkreatinins Zeitraum bis zur terminalen Niereninsuffizienz Histologie	<i>Serum:</i> - Kreatinin, - Anti-dsDNA, - Anti-C1q, - Anti-Ro/SSA <i>Urin:</i> - Sediment, Eiweißausscheidung bzw. - Protein-Kreatinin-Ratio, - CXCR3 ⁺ CD4 ⁺ -T-Zellen, - MCP-1, TWEAK
Neuropsychiatrischer SLE	Klinische Verbesserung, neuropsychologische Leistungstests, EEG, SPECT, cMRT	<i>Serum:</i> Anti-ribosomal P, Antiphospholipidantikörper <i>Liquor:</i> Anti-NR2-Glutamat-Rezeptor
Hautbeteiligung	CLASI Histologie	Anti-Ro/SSA, Anti-La/SSB
Hämatologische Manifestation	Blutbild	Coombs-Test
Lebensqualität	SF-36	
Irreversible Schädigung	SLICC/ACR damage index CLASI (Haut)	
Komorbidität		
Arteriosklerose	Duplexsonographie der A. carotis (Intima-Media-Dicke)	Cholesterol, CRP, TNF, ICAM, VCAM, E-Selectin, Anti-Ox- PL/OxLDL
Osteoporose	Frakturrate, Knochendichte (Behandlungsindikation)	Knochen-AP, 1,25 Vitamin-D-Spiegel, Crosslinks: N-termi- nales Telozeptid (NTX), Desoxyypyridinolin (DPX), Pyro- linolin (PDX)

All diese Indices setzen sich aus Komponenten zusammen, die die am häufigsten betroffenen Organsysteme widerspiegeln, sowie aus Laborparametern, die Hinweis auf eine Krankheitsaktivität sind. Viele der hier verwendeten Parameter sind für die Prognoseabschätzung von Bedeutung: Anämie, Lymphopenie, Thrombozytopenie, erniedrigte C3- und C4-Komplementspiegel, hohe ds-DNA-Antikörpertiter sind mit einer hohen Krankheitsaktivität assoziiert und haben einen prädiktiven Wert für Krankheitsschübe (³⁴Fischer, Schneider 2008).

- **Die Unterscheidung von aktiver Organbeteiligung und irreversibler Organschädigung:**

Wie bei der rheumatoiden Arthritis ist auch beim SLE die zentrale Erwartung an eine dauerhafte Remission (die vollständige Unterdrückung der Krankheitsaktivität) die Verhinderung neuer Organschädigungen. Um dies bewerten zu können, wurde für den SLE der „Systemic Lupus International Collaborating Clinics-“ (SLICC-)Score (³⁶Gladman et al. 1996) entwickelt (³⁴Fischer, Schneider 2008).

Dieser Score erfasst alle krankheits- und therapiebedingten Folgen, die einer nicht mehr reversiblen Organschädigung entsprechen. Dies zu wissen, ist einerseits von Bedeutung im Hinblick darauf, dass die progrediente Schädigung Hinweis auf eine möglicherweise nicht ausreichende Therapie sein kann, andererseits aber auch, um zu erkennen, wenn ein Schaden therapeutisch nicht mehr zu beeinflussen ist und nur noch symptomatisch behandelt werden kann. Jede klinische Manifestation muss daher daraufhin überprüft werden, ob sie Zeichen von Aktivität oder Schaden ist, da nur die Krankheitsaktivität möglicherweise durch eine Änderung der Immunsuppression kontrollierbar ist (³⁴Fischer, Schneider 2008).

- **Die Prognoseabschätzung:**

Eine wichtige Konsequenz der SLE-Diagnostik ist die Prognoseabschätzung der SLE-Patienten, die oft ist schwierig ist. Die Kurzzeitprognose ist im Wesentlichen durch akute Organbeteiligungen und durch Infektionen (infolge der eingesetzten Immunsuppression) definiert. Der Bedarf zur Abschätzung der Langzeitprognose hat sich erst in den letzten Jahrzehnten zunehmend gestellt, da sich der SLE erst durch die besseren therapeutischen Möglichkeiten zu einer chronischen Erkrankung entwickelt hat, während die Patienten früher bereits in den ersten Krankheitsjahren verstarben. Die Prognose wird ganz wesentlich durch die Organzerstörung und die systemischen Schäden, vor allem durch die beschleunigte Entwicklung einer Arteriosklerose, geprägt (³⁴Fischer, Schneider 2008). Dabei erlauben verschiedene klinische SLE-Manifestationen zumindest eine gewisse Risikoabschätzung für Organbeteiligungen, für die Entwicklung von Schäden (wie z. B. einen Nierenfunktionsverlust) und eine reduzierte Lebenserwartung (³⁴Fischer, Schneider 2008).

Klinik und Verlauf des SLE

Der klinische Verlauf des SLE stellt sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie große Herausforderungen an den behandelnden Arzt (¹American College of Rheumatology Ad Hoc Committee 1999). Nahezu alle Organsysteme können betroffen sein, typischerweise haben die Patienten eine Beteiligung von Haut und Gelenken (³Cervera et al. 1993; ⁷Kalunian, Merrill

2009). Konstitutionelle Symptome wie Fatigue, Fieber und Gewichtsverlust sind ebenfalls häufig. Eines der zentralen konstitutionellen Symptome, die Fatigue, steht möglicherweise in Zusammenhang zu bestehenden Schmerzen, Depression und neurologischen Störungen (³⁷Burgos et al. 2009). Tabelle 3-4 gibt eine Übersicht zu den möglichen Organmanifestationen und deren ungefähre Häufigkeit gemäß Literatur.

Tabelle 3-14: Klinische Manifestationen des SLE (³¹Gill et al. 2003)

Organsystem	% der Patienten	Zeichen und Symptome
Konstitutionell	50-100	Fatigue, Fieber (ohne bestehende Infektion), Gewichtsverlust
Mukokutan	73	Hautrötung, Photosensitivitäts-Erythem, muköse membranöse Läsionen, Raynaud-Syndrom, Purpura, Urtikaria, Vaskulitis
Muskuloskelettal	62-67	Arthritis, Arthralgie, Myositis
Renal	6-38	Hämaturie, Proteinurie, Zellzylinder, nephrotisches Syndrom
Hämatologisch	36	Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie
Retikuloendothelial	7-23	Lymphadenopathie, Splenomegalie, Hepatomegalie
Neuropsychiatrisch	12-21	Psychose, Krampfanfälle, hirnorganisches Syndrom, Myelitis transversalis, kraniale Neuropathien, periphere Neuropathien
Gastrointestinal	18	Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen
Kardial	15	Perikarditis, Endokarditis, Myokarditis
Pulmonal	2-12	Pleuritis, pulmonale Hypertension, pulmonal-parenchymatöse Erkrankung

Eine der Schwierigkeiten in Diagnosestellung, Management aber auch Durchführung klinischer Studien beim SLE ist die Heterogenität der Erkrankung. Dabei wurden drei Muster des Krankheitsverlaufes identifiziert (³⁸Barr et al. 1999).

- Chronisch aktiv – die Erkrankung ist über mindestens ein Jahr dauerhaft aktiv
- Schubförmiger Verlauf („Relapse-remitting“) – Perioden mit Krankheitsaktivität (Schübe) wechseln sich ab mit Phasen ruhender Aktivität
- Langfristig ruhend – die Erkrankung verläuft über mindestens ein Jahr klinisch stumm

In einer prospektiven Studie mit 204 konsekutiven SLE-Patienten, die über im Mittel 4,5 Jahre in 3-monatlichen Abständen beobachtet wurden, wurde die Krankheitsaktivität anhand des modifizierten Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (M-SLEDAI) gemessen. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes hatten 56% der Patienten zumindest einmal eine chronisch aktive Erkrankung, 65% mindestens einmal einen schubförmigen Verlauf und 44% der Patienten zeigten mindestens einmal eine langfristig ruhende Aktivität (³⁸Barr et al. 1999). Unter den erfassten 850,7 Patientenjahren wurden 40% als chronisch aktiv (Dauer der Phasen 1,0 bis 6,7 Jahre, im Mittel 2,7 Jahre) klassifiziert, 35% als schubförmig verlaufend und nur 25% der Patientenjahre langfristig ruhend (³⁸Barr et al. 1999).

Auf dem Gebiet des SLE wird der Begriff „Schub“ häufig verwendet um bei einer „relapse-remitting“ Verlaufsform der Erkrankung einen Rückfall („relapse“) zu beschreiben. Trotz zahlreicher Versuche, Schübe zu definieren oder zu kategorisieren, gibt es bisher keine allgemein akzeptierte Definition (³⁹Petri et al. 1999).

Organschädigung, Morbidität und Mortalität des SLE

Die Krankheitsaktivität des SLE kann je nach Organbeteiligung zu spezifischen Organschädigungen (z. B. Niereninsuffizienz oder neurokognitive Störungen) führen (³⁶Gladman et al. 1996). Mit zunehmender Erkrankungsdauer wurde eine Akkumulation und Progression der Organzerstörung beobachtet, die nicht nur durch den Erkrankungsprozess selbst, sondern auch durch die erforderliche Therapie und ihre Nebenwirkungen bedingt ist (⁴⁰Gladman et al. 2003). Daten zeigen, dass es bei mehr als der Hälfte der Patienten zu einer irreversiblen Organzerstörung kommt (¹American College of Rheumatology Ad Hoc Committee 1999; ³⁶Gladman et al. 1996). Diese progressiven Organschädigungen sind ein zentraler Grund für die Morbidität der SLE-Patienten und ihr gegenüber der Normalpopulation mindestens dreifach erhöhtes Mortalitätsrisiko (⁴¹Urowitz et al. 2008).

Am häufigsten ist das muskuloskeletale (⁴²Zonana-Nacach et al. 2000; ⁴⁰Gladman et al. 2003), gefolgt von den neuropsychiatrischen, okularen, kardiovaskulären und renalen Organsystemen von der Zerstörung betroffen. Etwa ein Drittel der SLE-Patienten entwickelt über die Zeit eine Lupus-Nephritis (⁷Kalunian, Merrill 2009; ⁴³MacGowan et al. 2002). Bei 5% bis 22% der dieser Patienten kommt es innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung (⁴³MacGowan et al. 2002; ⁴⁴Houssiau 2007) zu einer Progression bis zur terminalen Niereninsuffizienz mit Transplantationsbedarf.

Ein hohes Niveau der Krankheitsaktivität kann prädiktiv für eine Organzerstörung sein. Zur Erfassung der Krankheitsaktivität wurden verschiedene Messinstrumente entwickelt. Häufig eingesetzt werden der SELENA- und seine leicht modifizierte Version, der SELENA-SLEDAI-Score (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus: National Assessment (SELENA) version of the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI); siehe hierzu auch Abschnitt 3.1.2). In beiden Fällen handelt es sich um validierte und gewichtete Indices (⁴⁵Bombardier et al. 1992; ⁴⁶Furie et al. 2009; ⁴⁷Buyon et al. 2005; ⁴⁸Petri

et al. 2005; ⁴⁹Becker-Merok, Nossent 2006)). In einer mit dem SLEDAI untersuchten Kohorte war ein mittlerer gewichteter Score >3 signifikant mit einer erhöhten Organzerstörung nach 11 Jahren assoziiert (HR 2,34, 95% KI: 1,1-4,9) (⁴⁹Becker-Merok, Nossent 2006). Dies ist bemerkenswert, da per definitionem bei einem Score von 1-5 nur eine milde Krankheitsaktivität besteht (⁵⁰Mosca, Bombardieri 2006). Auch in der Toronto-Lupus-Kohorte, einer der größten und ältesten SLE-Datenbanken weltweit, war der mittlere SLEDAI-Score ein signifikanter Prädiktor für die Mortalität (HR 1,15, 95% KI: 1,09-1,20) (⁵¹Ibanez et al. 2003). Weitere Daten dieser Kohorte aus den Jahren 1970 bis 2002 zeigten, dass der mittlere Score auch mit anderen zentralen SLE-Folgen signifikant assoziiert ist, wie dem Bestehen von Organzerstörungen (HR 1,04, 95% KI: 1,01-1,06) und der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit (KHK) (HR 1,08, 95% KI: 1,00-1,16) (⁵²Ibanez et al. 2005). Zusätzlich zum Einfluss der Krankheitsaktivität auf die Organschädigungen ist auch die Gabe von Kortikosteroiden in der Therapie des SLE ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung von Organschäden (muskuloskeletale Schäden, Katarakt, KHK) (⁴⁰Gladman et al. 2003).

Studien konnten zeigen, dass frühe Zeichen einer Organzerstörung prädiktiv für den langfristigen Effekt auf die Mortalität sind. Bei Beobachtung des Verlaufs über die ersten 10 Jahre nach Diagnosestellung wurde unter Einsatz des SLICC/ACR „Damage-Scores“ (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) (³⁶Gladman et al. 1996) gezeigt, dass der mittlere renale „Damage-Score“ nach einem Jahr ein signifikanter Prädiktor für eine terminale Niereninsuffizienz ist und der mittlere pulmonale „Damage-Score“ nach einem Jahr prädiktiv für den Tod der Patienten innerhalb von 10 Jahren (⁵³Stoll et al. 1996). Auch eine weitere Studie kam zu der Schlussfolgerung, dass irreversible Organschäden, die mit einem aktiven und/oder schlecht kontrollierten SLE assoziiert sind, in einem frühen Tod der Patienten münden können (⁵⁴Bernatsky et al. 2006; ⁵⁵Lau, Mak 2009).

Unter den für eine SLE-assoziierte Schädigung empfindlichen Organsystemen und Geweben ist das kardiovaskuläre System mit der schwerwiegendsten langfristigen Morbidität und einer frühzeitigen Mortalität assoziiert (⁵⁵Lau, Mak 2009; ⁵⁶Manzi et al. 1997). Die Inzidenz von Myokardinfarkten liegt bei SLE-Patientinnen im Alter von 35-44 Jahre 50-fach höher als bei Frauen vergleichbaren Alters in einer populationsbasierten Gruppe (⁵⁶Manzi et al. 1997). Dabei wurde gezeigt, dass die Dauer der Steroid-Gabe bei SLE-Patienten mit der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit assoziiert ist (⁵⁷Petri et al. 1992; ⁵⁸Petri et al. 1992).

SLE-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für eine Reihe von Ko-Morbiditäten, die als häufige Gründe für Morbidität und Mortalität bei SLE-Patienten identifiziert wurden: Infektionen (⁵⁹Cervera et al. 2003; ⁶⁰Mok et al. 2005; ⁶¹Hidalgo-Tenorio et al. 2004), Hypertonie (⁶²Bruce et al. 2003), Dyslipidämie (⁶²Bruce et al. 2003; ⁶³Asanuma et al. 2003), Diabetes mellitus (⁶²Bruce et al. 2003), Atherosklerose (⁶³Asanuma et al. 2003; ⁶⁴Jimenez et al. 2005), koronare Herzkrankheit (⁶⁵Bjornadal et al. 2004), Osteoporose (⁶⁶Gilboe et al. 2000), avaskuläre Knochennekrose (⁵⁹Cervera et al. 2003; ⁶⁷Gladman et al. 2001) und verschiedene Malignome (non-Hodgkin-Lymphome, Lungenkarzinome, hepatobiliäre Karzinome) (⁶⁸Bernatsky et al.

2005). Die klinische Erfahrung und die verfügbaren Daten legen nahe, dass Ko-Morbiditäten eine wesentliche Komponente der Erkrankung sind (⁶⁹Bertsias et al. 2008). Ergebnisse einer internationalen SLE-Kohorten-Studie ergeben, dass die standardisierten Mortalitäts-Ratios (SMRs, Verhältnis von beobachteten zu erwarteten Todesfällen) für kardiovaskuläre Erkrankungen, non-Hodgkin-Lymphome, Lungenkarzinome, Infektionen und Nierenerkrankungen bei 1,7 / 2,8 / 2,3 / 5,0 und 7,9 lagen (⁵⁴Bernatsky et al. 2006). Oft ist es nicht einfach, diese von der behandlungsassoziierten Morbidität zu differenzieren, so dass hier möglicherweise additive synergistische Effekte bestehen.

In einer Analyse der Lupus-Kohorte der Universität Toronto (1241 SLE-Patienten longitudinal verfolgt, 1083 Frauen, 158 Männer) wurde die Mortalität der Patienten mit SLE mit der der Gesamtpopulation von Ontario verglichen, adjustiert für Alter, Geschlecht und Jahreszeit (⁴¹Urowitz et al. 2008). Während der 36-Jahres-Studie verstarben 211 Patienten, davon 177 Frauen und 40 Männer. Bei Analyse der standardisierten Mortalitätsratio über 10 Jahre („gleitender“ Mittelwert) bestand über die Zeit eine klare Abnahme des Mortalitätsrisikos der SLE-Patienten. In einer multizentrischen Studie, die die bisher größte SLE-Kohorte dokumentiert hat (N=9547), wurde die Mortalität der SLE-Population „gematcht“ nach Alter, Geschlecht, geografischer Zugehörigkeit und Jahreszeit mit dem der Gesamtpopulation verglichen. Unter den 1255 berichteten Todesfällen in der Studie wurde in 291 Fällen der SLE als Todesursache genannt. Die Gesamt-SMR betrug 2,4 (⁵⁴Bernatsky et al. 2006). Längsschnittanalysen der Mortalitätsraten über die letzten 30 Jahre zeigen an, dass Todesfälle aufgrund von Infektionen oder Nierenerkrankungen bei SLE-Patienten abgenommen haben, während die durch zirkulatorische Erkrankungen sich leicht erhöhten (⁵⁴Bernatsky et al. 2006).

Doch trotz aller Verbesserungen im Überleben von SLE-Patienten über die letzten 30 Jahre bleibt das Risiko zu versterben in dieser Population gegenüber der Gesamtbevölkerung erhöht. Die Lebenserwartung von SLE-Patienten hat sich von einer geschätzten 4-Jahres-Überlebensrate von 50% in der 1950er Jahren auf eine 15-Jahres-Überlebensrate von 80% heutzutage verbessert (²⁷Rahman, Isenberg 2008). Dennoch hat ein Patient, bei dem heute im Alter von 20 Jahren ein SLE diagnostiziert wird, ein Risiko von 1:6 bis zu seinem 35. Geburtstag zu versterben, am häufigsten aufgrund des SLE (²⁷Rahman, Isenberg 2008) oder durch Infektionen, die in vielen Fällen der immunsuppressiven Therapie zuzuschreiben sind (⁵⁴Bernatsky et al. 2006). Alle Bemühungen, die Prävention und Therapie der klinischen Folgen des SLE sowie der Ko-Morbiditäten wie KHK zu verbessern, sind elementar, wenn die Mortalität dieser Patienten weiter gesenkt werden soll.

Zu den häufigen Risikofaktoren, die prädiktiv für die oder assoziiert mit der Mortalität bei SLE sind, gehören (⁵⁴Bernatsky et al. 2006; ⁷⁰Abu-Shakra et al. 1995; ⁷¹Bernatsky et al. 2006; ⁷²Bertoli et al. 2006; ⁷³Cervera et al. 1999; ⁷⁴Ehrenstein, Isenberg 2004; ⁷⁵Korbet et al. 2000; ⁷⁶Rahman et al. 2001) – ohne spezielle Reihenfolge:

- Infektionen
- Nierengewebszerstörung

- In der LUPus in MInority population: NAture vs nurture (LUMINA) – Kohorte war die renale Komponente des SLICC/ACR damage-Indices unabhängig assoziiert mit einer kürzeren Zeit bis zum Tod (HR 1,65; 95% KI: 1,03–2,66) (⁷⁷Danila et al. 2009).
- Thrombozytopenie
- ZNS-Beteiligung
- Zirkulatorische Erkrankungen
- Ethnizität
- Alter
- Malignome
 - Non-Hodgkin-Lymphome
 - Lungenkarzinome
- Zustand der Lungen
- Summe der Messergebnisse zur SLE-Krankheitsaktivität und –Organzerstörung
 - 25% der Fälle, die gemessen am SLICC/ACR ihre ersten Organschäden erlebten, starben innerhalb von 10 Jahren gegenüber 7,3% der Patienten, die keine frühen Organschäden hatten. (log rank *P*-Wert= 0,0002)
- Dauer der SLE-Erkrankung
- Patienten mit einer weniger als 5 Jahre dauernden SLE-Erkrankung, hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit, an einem aktivem SLE zu versterben, während diejenigen, die bereits länger erkrankt waren ein höheres Risiko hatten, an vaskulären Ereignissen und Organversagen zu versterben (⁷⁰Abu-Shakra et al. 1995).

Prädiktoren einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit (⁷⁸Kasitanon et al. 2006):

- Alter bei Diagnosestellung des SLE über 50 Jahre (HR 5,9; 95% KI: 2,5–14,4)
- Männliches Geschlecht (HR 2,4; 95% KI: 1,3–4,2)
- Nierenerkrankung bei Baseline vorhanden (HR 1,5; 95% KI: 1,0–2,2)
- Hämolytische Anämie bei Baseline vorhanden (HR 2,5; 95% KI: 1,5–4,1)
- Kombiniertes jährliches Familieneinkommen <\$25,000 USD (HR 1,7; 95% KI: 1,1–2,7)

Auch für die Krankheitsaktivität wurde eine Assoziation mit dem Mortalitätsrisiko gezeigt. Für Patienten mit einem mittleren gewichteten SLEDAI-Score von >3 lag die HR für den Eintritt des Todes bei 2,42 (95% KI: 1,19-4,92) obwohl der initiale SLEDAI-Score nicht mit der Mortalität assoziiert war (⁴⁹Becker-Merok, Nossent 2006). Zum Zeitpunkt des Todes bestand bei etwa 56% der europäischen SLE-Patienten (Daten aus 12 europäischen Zentren) entsprechend dem SLEDAI eine aktive Erkrankung. Nur 12 % der Patienten hatten zum Zeitpunkt des Todes keine Organschäden entwickelt (⁷⁹Nossent et al. 2007).

Monitoring von SLE-Patienten

Im Jahr 2010 veröffentlichte die European League Against Rheumatism (EULAR) zehn Empfehlungen zum Monitoring von SLE-Patienten im klinischen Alltag aber auch in beobachtenden Studien. Neben der Häufigkeit der Untersuchungen umfassen die Empfehlungen auch einige weitere SLE-spezifische Aspekte der Patientengesundheit einschließlich dem kardiovaskulären und dem Infektionsrisiko sowie von Organ- und ZNS-Beteiligungen (s. Tabelle 3-5) (⁸⁰Mosca et al. 2010). Dabei verdeutlicht schon der Umfang der Empfehlungen anschaulich die Variabilität und die Schwere der Erkrankung aber auch die Implikationen, die die langfristige Behandlung von SLE-Patienten für das Gesundheitssystem hat.

Tabelle 3-15: Auszug aus: EULAR-Empfehlungen zum Monitoring von SLE-Patienten (EULAR Recommendations for Monitoring SLE Patients) (⁸⁰Mosca et al. 2010) [Übersetzung GSK]

Empfehlung

1. Beurteilung des Patienten

Zusätzlich zur Standard-Versorgung von gleich alten und gleich geschlechtlichen Patienten ohne Lupus muss die Beurteilung von SLE-Patienten die folgenden Evaluationen einschließen:

- Krankheitsaktivität anhand eines validierten Indices bei jedem Besuch
 - Organschädigung (jährlich)
 - Allgemeine Lebensqualität (QoL) gemäß dem Bericht des Patienten und/oder einer visuellen Analogskala von 0 bis 10 (globaler Patienten-Score) bei jedem Besuch
 - Begleiterkrankungen
 - Arzneimittel-Toxizitäten.
-

2. Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bei Baseline und während der weiteren Beobachtungszeit zumindest jährlich:

- Beurteilung des Raucherstatus, vaskulärer Ereignisse (zerebral, kardiovaskulär), körperliche Aktivität, orale Kontrazeption, Hormontherapien, Familienanamnese kardiovaskulärer Erkrankungen
- Durchführung von Blutuntersuchungen: Cholesterin und Glukose im Blut
- Messung von Blutdruck und Body Mass Index (und/oder Hüftumfang).

N.B. manche Patienten, wie beispielsweise solche unter Glukokortikoiden, werden häufigere Kontrolluntersuchungen brauchen.

3. Andere Ko-Morbiditäten

- Osteoporose. Alle Patienten mit SLE:
 - Bewertung einer adäquaten Kalzium- und Vitamin D-Aufnahme, regelmäßiger Bewegung und der Rauch-Gewohnheiten;
 - Screening und Nachbeobachtung hinsichtlich einer Osteoporose gemäß aktueller Leitlinien (a) für postmenopausale Frauen, (b) für Patienten mit Kortikosteroiden und anderer die Knochen-Mineralstoff-Dichte möglicherweise reduzierenden Medikamenten.
 - Malignome. Ein Malignom-Screening einschließlich zervikaler Abstriche wird gemäß den Leitlinien für die Allgemein-Bevölkerung empfohlen.
-

4. Infektionsrisiko

Screening. Wir empfehlen, dass die Patienten gescreent werden sollten auf:

- HIV, basierend auf dem Risikoprofil des Patienten
- HCV, HBV basierend auf dem Risikoprofil des Patienten, insbesondere bevor IS-Medikamente einschließlich hochdosierter Kortikosteroide verabreicht werden
- Tuberkulose, entsprechend lokaler Leitlinien, insbesondere bevor IS-Medikamente einschließlich hochdosierter Kortikosteroide verabreicht werden
- CMV-Testungen sollten bei ausgewählten Patienten unter der Therapie erwogen werden.

Impfungen. Patienten mit SLE haben ein hohes Risiko für Infektionen, und eine Prävention ist zu empfehlen.

Die Gabe inaktivierter Vakzinen (insbesondere Grippe und Pneumokokken) entsprechend der Leitlinien des Centers for Disease Control (CDC, Zentrum für Krankheitskontrolle) für immunsupprimierte Patienten, sollte bei allen SLE-Patienten unter immunsuppressiven Medikamenten stark befürwortet werden, und bevorzugt verabreicht, wenn der SLE gerade inaktiv ist. Für andere Impfungen wird eine individuelle Risiko/Nutzen-Bewertung empfohlen.

Monitoring. Kontinuierliche Abschätzung des Infektionsrisikos bei den Kontrolluntersuchungen unter Beachtung des Vorliegens von:

- schwerer Neutropenie (<500 Zellen/mm³)
- schwerer Lymphopenie (<500 Zellen/mm³)
- niedrigem IgG (<500mg/dl).

5. Häufigkeit der Kontrollen

- Bei Patienten ohne Aktivität, ohne Schädigung, ohne Ko-Morbiditäten empfehlen wir Untersuchungen alle 6-12 Monate. Während dieser Besuche sollte die Bedeutung von Präventivmaßnahmen betont werden.

6. Labor-Untersuchungen

Wir empfehlen die Kontrolle der folgenden Autoantikörper und Komplementfaktoren:

- Bei Baseline: ANA, anti-dsDNA, anti-Ro und anti-La, anti-RNP, anti-Sm, Antiphospholipid, C3, C4,
- erneute Bestimmung bei zuvor negativen Patienten: Antiphospholipid-Antikörper: vor einer Schwangerschaft, Operation, Transplantation, der Gabe Östrogen-haltiger Präparate und beim Auftreten neuer neurologischer oder vaskulärer Ereignisse; anti-Ro- und anti-La-Antikörper vor einer Schwangerschaft; anti-dsDNA/C3 C4 können die Evidenz von Krankheitsaktivität/Remission unterstützen.

Andere Labor-Untersuchungen. Bei Patienten mit inaktiver Erkrankung sollten alle 6-12 Monate erfolgen:

- großes Blutbild
- BSG
- CRP
- Serum-Albumin
- Serum-Kreatinin (oder eGFR)
- Unrinstatus und Urin-Protein/Kreatinin-Ratio.

N.B. steht ein Patient unter einer spezifischen medikamentösen Therapie, ist auch ein Monitoring dieses Medikamentes erforderlich.

7. Mukokutane Beteiligung

Mukokutane Läsionen sollten entsprechend der existierenden Klassifikations-Systeme charakterisiert dahin gehend werden, ob sie eingestuft werden können als:

- Lupus erythematodes-spezifisch
- Nicht-Lupus erythematodes-spezifisch
- Lupus erythematodes-ähnlich
- Medikamenten-assoziiert.

Der Lupus sollte anhand eines validierten Indices (z. B. CLASI) hinsichtlich seiner Aktivität und Schädigung eingeschätzt werden.

8. Niere

- Bei Patienten mit einem persistierend abnormen Urin-Befund oder erhöhtem Serum-Kreatinin sollte die Urin-Eiweiß/Kreatinin-Ratio (oder Proteinurie über 24 Stunden) bestimmt werden, eine Urin-Mikroskopie und ein Ultraschall der Nieren erfolgen sowie eine Überweisung zur Biopsie erwogen werden.
- Bei Patienten mit bekannter Nephropathie sollte das Protein/Kreatinin-Verhältnis (oder 24-Stunden-Proteinurie) bestimmt werden und immunologische Tests erfolgen (C3, C4, anti-dsDNA) sowie eine Urin-Mikroskopie und eine Blutdruck-Messung zumindest alle 3 Monate in den ersten 2-3 Jahren.
- Patienten mit bekannter chronischer Niereninsuffizienz (eGFR <60mL oder stabile Proteinurie >0.5mg/24 Stunden) sollten entsprechend der Leitlinien der „National Kidney Foundation“ für chronisch

Nierenerkrankungen beobachtet werden.

9. Neuropsychiatrische Manifestationen

Patienten mit SLE sollten mittels zielgerichteter Befragung hinsichtlich des Bestehens neuropsychiatrischer Symptome (Krampfanfälle, Parästhesien, Benommenheit, Schwäche, Kopfschmerzen, Epilepsie, Depression etc.) monitoriert werden.

Kognitive Beeinträchtigungen können untersucht werden durch die Bewertung von Aufmerksamkeit, Konzentrationsvermögen, Wortfindung und Erinnerungs-Schwierigkeiten (z.B. durch Befragung nach Problemen im Bereich des Multitasking, der Haushaltsführung oder der Erinnerung). Bei bestehendem Verdacht auf jegliche kognitive Beeinträchtigung sollte eine tiefergehende Untersuchung durchgeführt werden.

10. Untersuchung der Augen

Bei Patienten, die Kortikosteroide oder Antimalariamittel erhalten, wird entsprechend den Standard-Leitlinien eine Ausgangs-Untersuchung der Augen empfohlen. Im Verlauf wird eine Untersuchung der Augen empfohlen:

- bei ausgewählten Patienten mit Kortikosteroiden (hohes Glaukom- oder Katarakt-Risiko)
 - bei Patienten mit Antimalariamitteln und (a) niedrigem Risiko: bis fünf Jahre nach der Eingangsuntersuchung ist keine weitere Kontrolle der Augen erforderlich, dann wird eine jährliche Kontrolle empfohlen; (b) hohem Risiko: eine Augenuntersuchung wird jährlich empfohlen.
-

QOL = (Lebensqualität, quality of life); VAS = visuelle Analogskala; SLE = systemischer Lupus erythematodes HIV = human immunodeficiency virus; HCV = Hepatitis C-Virus; HBV = Hepatitis B-Virus IS = Immunsuppressivum/immunsuppressiv; CMV = Cytomegalievirus; IgG = Immunoglobulin G; ANA = Antinukleäre Antikörper; dsDNA = doppel-strängige DNA; BSG = Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit; CRP = C-reaktives Protein; C3 = Komplementfaktor C3; C4 = Komplementfaktor C4; eGFR = estimated glomerular filtration rate/geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; CLASI = Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index (Kutaner Lupus Krankheits-Gebiet und -Schwere-Index).

Therapie des SLE

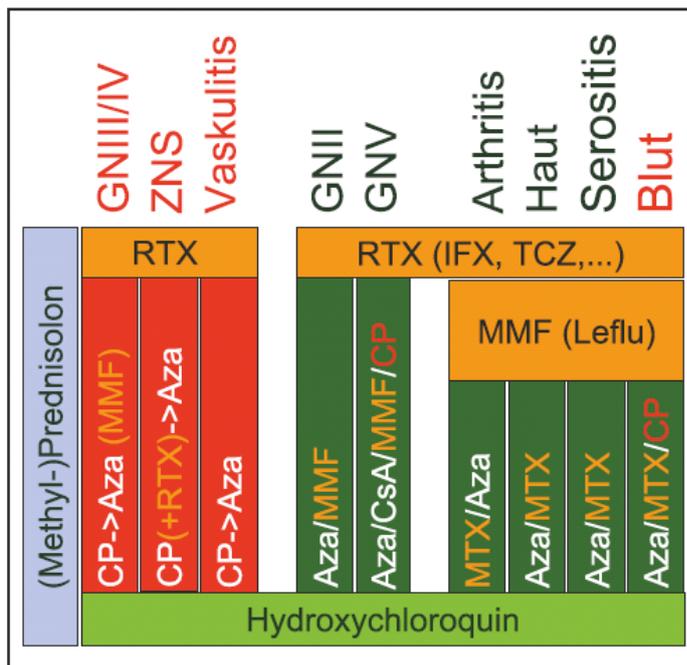
Die Therapie des SLE wurde in Abschnitt 3.1.2 einschließlich existierender Leitlinien und Daten zur Versorgungswirklichkeit bereits ausführlich dargestellt. Der SLE bedarf einer breiten Palette therapeutischer Optionen um die vielfältigen und heterogenen klinischen Manifestationen der Erkrankung zu kontrollieren (¹American College of Rheumatology Ad Hoc Committee 1999; ⁶⁹Bertsias et al. 2008). Seit mehr als 50 Jahren gab es keine Neuzulassungen von Medikamenten zur Therapie des SLE mehr (⁸¹Navarra et al. 2011; ⁸²Dall'Era, Chakravarty 2011). Eine „Standardtherapie“ (SoC) ist nicht klar definiert. Ziel des SLE-Managements ist, die Therapie auf individueller Basis so anzupassen, dass die Organbeteiligungen beherrscht und die inflammatorische Krankheitsaktivität kontrolliert werden können, während Nebenwirkungen und Infektionsrisiko minimiert und außerdem weitere Organschädigungen verhindert werden. Dabei sollen die Lebensqualität und die tägliche Leistungsfähigkeit der Patienten erhalten bleiben bzw. verbessert werden (⁷Kalunian, Merrill 2009).

Eingesetzt werden in der SLE-Therapie (¹American College of Rheumatology Ad Hoc Committee 1999; ⁶⁹Bertsias et al. 2008): Kortikosteroide, Antimalaria-Mittel wie Hydroxychloroquin, nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR, NSAIDs), zytotoxische Präparate wie Cyclophosphamid und immunsuppressive/immunmodulatorische Medikamente einschließlich Azathioprin, Ciclosporin, Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Methotrexat. Ein solider Wirksamkeitsbeweis und/oder eine formale Zulassung existiert dabei oft nicht. Bei Patienten, deren Krankheitsaktivität trotz der vorstehend aufgeführten Behandlungsoptionen nicht ausreichend kontrolliert werden kann, setzen SLE-Experten auch off-label Rituximab ein (Größenordnung ca. 2-7% der gesamten Patienten-Population bzw. ca. 9% der Patienten

mit schwerem SLE) (⁸³DRFZ data on file 2011; ³³GSK/HGS data on file 2009; ⁸⁴Lupus Therapy Monitor Q3 2010: Country-Specific Information (Market Research)).

Die Differenzialtherapie des SLE richtet sich vor Allem auch nach der Organbeteiligung der einzelnen Patienten und der Schwere der individuellen Krankheitsaktivität (⁸⁵Aringer 2011). Abbildung 3-1 gibt exemplarisch einen Überblick dazu, wie der differenzierte Behandlungsansatz beim SLE konkret aussehen kann.

Abbildung 3-3: Versuch einer vereinfachten Darstellung der SLE-Therapie für häufige Organmanifestationen (⁸⁵Aringer 2011):



Legende: Hydroxychloroquin (hellgrün unterlegt) sollten (fast) alle SLE-Patientinnen und Patienten bekommen, auch in Kombination mit Immunsuppressiva und Basistherapeutika. Glukokortikoide (hellblau unterlegt) sind vor allem in der akuten Phase nicht wegzudenken. Lebensbedrohliche und organbedrohende Manifestationen und die nur bei diesen indizierte Therapie mit Cyclophosphamid (CP) sind rot dargestellt. Off-Label-Therapien sind goldgelb eingefärbt. Reihungen sind bewusst gewählt, aber subjektiv.

Nebenwirkungen der SLE-Therapie

Einige der Standardtherapien beim SLE gehen mit potenziell ernsthaften Nebenwirkungen einher, besonders beim langfristigen Einsatz (s. Tabelle 3-6) (¹American College of Rheumatology Ad Hoc Committee 1999; ⁷Kalunian, Merrill 2009; ⁸⁶Ioannou, Isenberg 2002). So kann beispielsweise der langfristige hochdosierte Einsatz einer Steroid-Therapie zur Entstehung einer Myopathie, Osteoporose, Hypertonie, eines Diabetes, einer atherosklerotischen Gefäßerkrankung einschließlich der koronaren Herzkrankheit (⁵⁷Petri et al. 1992; ⁵⁸Petri et al. 1992), von Infektionen (⁸⁷Goldblatt et al. 2009) und letztlich Todesfällen beitragen (¹American College of Rheumatology Ad Hoc Committee 1999).

Andere Nebenwirkungen wie Akne, eine manchmal extreme Gewichtszunahme und andere mit Kortikosteroiden assoziierte Zeichen eines Cushing-Syndroms (¹American College of Rheumatology Ad Hoc Committee 1999) können die äußere Erscheinung der Patienten dramatisch beeinflussen und besonders unangenehm für sie sein. Damit steht der Arzt vor der schweren Aufgabe, für jeden einzelnen Patienten eine Balance zu finden, zwischen der erforderlichen aggressiven Therapie und dem Risiko behandlungs-assoziiertes Nebenwirkungen.

Tabelle 3-16: Wesentliche mit den SLE-Standardtherapeutika assoziierte Nebenwirkungen (¹American College of Rheumatology Ad Hoc Committee 1999):

Präparat	Wesentliche Nebenwirkungen
NSAR	Gastrointestinale Blutung, Hepatotoxizität, Nierentoxizität, Hypertonie
Kortikosteroide	Hypertonie, Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Hypokaliämie, Osteoporose, avaskuläre Knochennekrose, Katarakt, Gewichtszunahme, Infektionen, Flüssigkeitsretention
Hydroxychloroquin	Makula-Zerstörung
Azathioprin	Myelosuppression, Hepatotoxizität, lymphoproliferative Erkrankungen
Cyclophosphamid	Myelosuppression, myeloproliferative Erkrankungen, Malignome, Immunsuppression, hämorrhagische Zystitis, sekundäre Infertilität
Methotrexat	Myelosuppression, Leberfibrose, Zirrhose, pulmonale Infiltrate, Fibrosen

Die mit den Kortikosteroiden assoziierte schlechte Verträglichkeit und Toxizität trägt zur Organschädigung bei und ist mit häufigen Todesursachen von SLE-Patienten assoziiert. In einer prospektiven Studie bei SLE-Patienten über 15 Jahre wurde im ersten Behandlungsjahr mehr als die Hälfte und nach 15 Jahren 80% der Morbidität im SLICC/ACR-Damage-Index als wahrscheinlich oder sicher in Relation zur Steroid-Gabe bestehend eingeschätzt (⁴⁰Gladman et al. 2003).

Die Krankheitslast des SLE für den Patienten

Patienten mit SLE haben eine beeinträchtigte gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL, health-related quality of life) (⁸⁸Alarcon et al. 2004; ⁸⁹Almehed et al. 2010; ⁹⁰Barta et al. 2010; ⁹¹Campbell, Jr. et al. 2008; ⁹²Dobkin et al. 2001; ⁹³Doria et al. 2004; ⁹⁴Rinaldi et al. 2004; ⁹⁵Strand et al. 2003; ⁵⁵Lau, Mak 2009; ⁹⁶Abu-Shakra et al. 1999; ⁹⁷Hanly 1997;

⁹⁸Panopalis et al. 2005; ⁹⁹Thumboo et al. 1999; ¹⁰⁰Thumboo et al. 2000; ¹⁰¹Wang et al. 2001; ¹⁰²Zink et al. 2004). Anders als bei der ein wesentlich älteres Patientenkollektiv betreffenden Rheumatoiden Arthritis (RA), bei der die Krankheitslast bereits sehr gut bekannt und beschrieben ist, sind die Auswirkungen des SLE auf Behinderung und Erwerbsunfähigkeit noch weniger klar (¹⁰²Zink et al. 2004). Sicher ist allerdings, dass aufgrund der fortschreitenden Verschlechterung des Gesundheitszustandes der wesentlich jüngeren SLE-Patienten die tägliche Lebensführung (z.B. durch Schmerzen und Funktionseinschränkungen) und die soziale Teilhabe (z.B. am Erwerbsleben oder an Freizeitaktivitäten) erschwert oder beeinträchtigt sein können. So zeigt ein Vergleich der Daten der Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren, dass die Krankheitslast bei SLE vergleichbar der Krankheitslast bei RA in frühen Krankheitsstadien ist (¹⁰²Zink et al. 2004). Anders als jedoch bei anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (z.B. RA oder Ankylosierende Spondylitis (AS)) stehen - trotz ihres Auftretens - Schmerz und Funktionseinschränkungen weniger im Fokus als allgemeine Krankheitszeichen wie Müdigkeit, Fieber, Gewichtsabnahme und Auswirkungen eines Organbefalls (¹⁰³Zink et al. 2010).

Unabhängig von der globalen Aktivität der SLE-Erkrankung sind bestimmte Manifestationen der Erkrankung, wie Fatigue, terminale Niereninsuffizienz und kutane Erkrankungen (besonders Alopezie und diskoide Lupus-Erosionen) mit einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert (⁵⁵Lau, Mak 2009).

Eine der am häufigsten vorkommenden Manifestationen des SLE, von der 50-92% der Patienten betroffen sind, ist die Fatigue (³⁷Burgos et al. 2009; ¹⁰⁴Colangelo et al. 2009; ¹⁰⁵Taylor et al. 2000; ¹⁰⁶Tench et al. 2000). Dies ist ein wichtiger Aspekt denn gerade für die Fatigue wurde gezeigt, dass sie einen signifikanten negativen Einfluss auf die HRQOL der Patienten hat und sowohl mentale als auch physikalische Komponenten im SF-36-Fragebogen beeinträchtigt (⁸⁸Alarcon et al. 2004; ³⁷Burgos et al. 2009; ¹⁰⁶Tench et al. 2000; ¹⁰⁷Sanchez et al. 2009). Studienergebnisse zur Korrelation von Fatigue, Krankheitsaktivität und Organzerstörung sind uneinheitlich (³⁷Burgos et al. 2009; ¹⁰⁵Taylor et al. 2000; ¹⁰⁶Tench et al. 2000; ¹⁰⁸Jump et al. 2005; ¹⁰⁹Da Costa et al. 2006). Auch der Einfluss der SLE-Therapeutika auf die Fatigue ist bisher unklar, denn auch hier sind die Studienergebnisse nicht konsistent (³⁷Burgos et al. 2009; ¹⁰⁶Tench et al. 2000; ¹⁰⁸Jump et al. 2005). Insgesamt wird die Fatigue als eines der eher therapierefraktären Symptome des SLE angesehen.

Die Krankheitswahrnehmung eines Patienten wird ganz entscheidend von Symptomen bestimmt, die sein tägliches Leben beeinflussen. Symptomatische Manifestationen wie Fatigue (¹¹⁰Baker et al. 2009), Schmerz (¹¹¹Bertoli et al. 2007), Depression und Ängstlichkeit (⁹⁰Barta et al. 2010; ⁹³Doria et al. 2004) können sämtlich die Fähigkeit eines Patienten einschränken, seine täglichen Aktivitäten, persönliche Kontakte, sein Sozialleben (⁸⁸Alarcon et al. 2004; ⁸⁹Almehed et al. 2010; ⁹⁰Barta et al. 2010; ⁹²Dobkin et al. 2001; ⁹³Doria et al. 2004; ⁹⁴Rinaldi et al. 2004; ⁹⁵Strand et al. 2003; ¹¹²Boomsma et al. 2002; ¹¹³Wolfe et al. 2010) und das Arbeitsverhältnis (¹¹⁴Bultink et al. 2008; ¹¹⁵Campbell, Jr. et al. 2009) zu gestalten. Darüber hinaus tragen krankheitsbedingte optisch erkennbare Veränderungen (¹¹⁶Monaghan et al. 2007) wie Alopezie und Hauterscheinungen im Gesicht oder eine erhöhte

Fehlgeburtenrate sowie eine vorzeitige Menopause, die sich bei einigen Patientinnen zeigt (¹¹⁷Fischer-Betz et al. 2005) dazu bei, dass die psychische Last der Patienten durch den SLE weiter zunimmt.

Zwischen Patienten und Ärzten zeigte sich eine Diskrepanz in den wahrgenommenen Bedürfnissen. Während die meisten Patienten Einschränkungen besonders in physischen und psychischen Bereichen sowie im Alltag beschäftigen, liegt der Fokus der Ärzte vermehrt auf klinischen Parametern und Laborwerten. Krankheitsaktivität und Organschädigung scheinen nur ein schlechter Indikator für Lebensqualität zu sein (¹¹⁸Alarcon et al. 2002; ¹¹⁹Yen et al. 2003).

Einfluss auf die Arbeitsfähigkeit und ökonomische Auswirkungen auf die Volkswirtschaft

Der SLE hat einen klaren Einfluss auf die derzeitige berufliche Situation und die Arbeitsfähigkeit der Patienten. Daten aus der Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren sowie der Lupus-Langzeitstudie der Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e. V. (Abbildung 3-2; Tabelle 3-7) zeigen, dass der Erwerbstätigenanteil bei Personen mit SLE, RA oder AS in der Altersklasse 35-59 Jahren deutlich unter dem Bevölkerungsmittel liegt (¹⁰³Zink et al. 2010).

Abbildung 3-4: Erwerbstätigkeit von Personen mit RA, AS oder SLE im Vergleich zur Bevölkerung (2007) (¹⁰³Zink et al. 2010)

Erwerbstätigkeit von Personen mit RA, AS oder SLE im Vergleich zur Bevölkerung (2007)

Quelle: Rheumatologische Kerndokumentation für Erwachsene des Jahres sowie Eurostat [54]

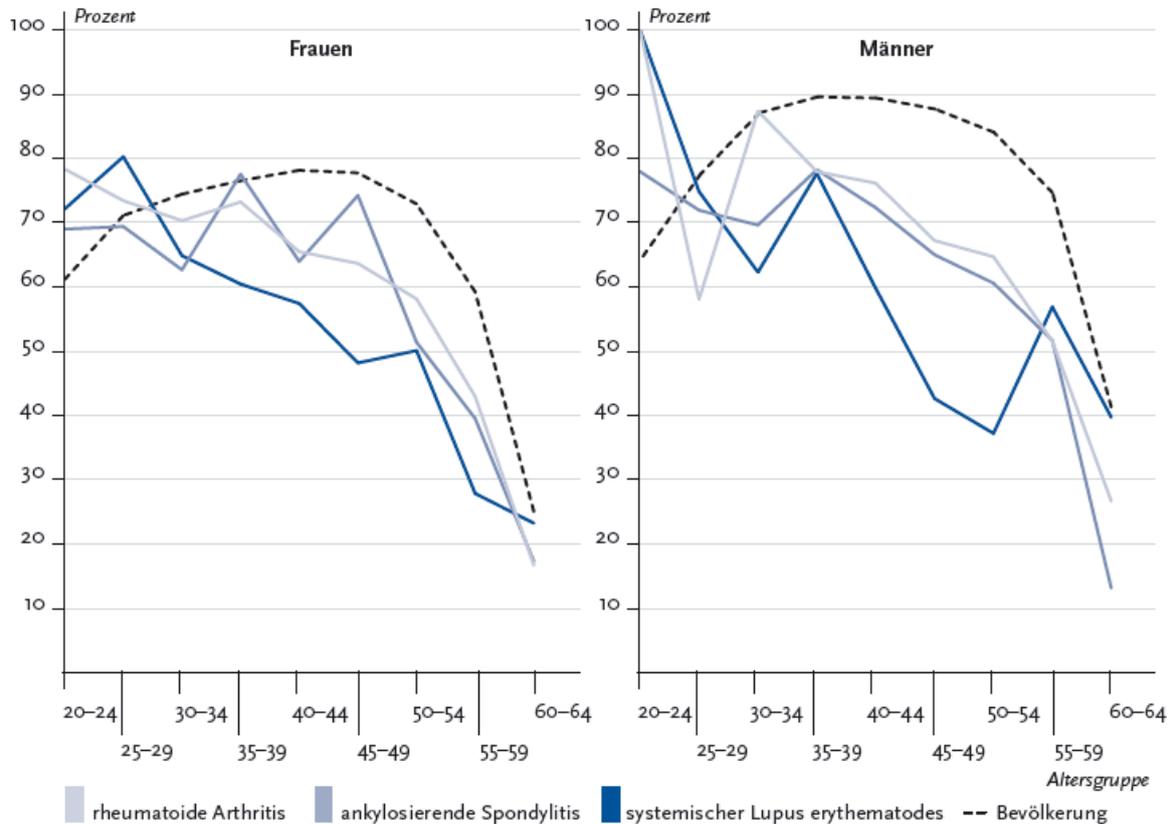


Tabelle 3-17: Soziodemographische Daten: Vergleich Lupus-Langzeitstudie der Lupus Erythematoses Selbsthilfegemeinschaft e. V. - Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren – Gesamtbevölkerung (¹¹⁷Fischer-Betz et al. 2005)

	LULA	KD	Gesamtbevölkerung
Zahl	1033	1248	
Weiblich	92,2%	88,5%	
Alter	45,8 Jahre	44,7 Jahre	40–45 Jahre
Alter bei Diagnose	31,8 Jahre	33,3 Jahre	
Erkrankungsdauer	9,9 Jahre	10,0 Jahre	
Verheiratet	62,7%	61,4%	66,8%
Kinder im Haushalt (Frauen < 40 J.)	37,3%	46,5%	
(Fach)-Hochschulreife	29,5%	24,6%	19,6%
Berufstätig (Pat. < 65 J.)	39%	40,8% (Pat. < 65 J.)	64,9%
Erwerbsunfähigkeitsrente	24,5%	18,5%	

Auch ist die Arbeitsfähigkeit der berufstätigen SLE-Patienten deutlich vermindert. Aus den Daten der Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren bzw. der Lupus-Langzeitstudie der Lupus Erythematoses Selbsthilfegemeinschaft lässt sich ablesen, dass 23% bzw. 49,5% der noch im Berufsleben stehenden Patienten in den letzten 12 Monaten mindestens einmal arbeitsunfähig gewesen sind. Die mittlere jährliche AU-Dauer betrug 6 Wochen (¹¹⁷Fischer-Betz et al. 2005; ¹⁰³Zink et al. 2010). Daten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) aus dem Jahre 2005 zeigen, dass pro Fall die mittlere Arbeitsunfähigkeitsdauer bei 25,5 Tagen lag (¹²⁰Mau et al. 2008).

Tabelle 3-18: Arbeitsfähigkeit (AU) in den letzten 12 Monaten (2007) (¹⁰³Zink et al. 2010)

Arbeitsunfähigkeit (AU) in den letzten 12 Monaten (2007)

Quelle: Rheumatologische Kerndokumentation für Erwachsene; nur Personen bis 65 Jahre

	Anteil der Erwerbstätigen in dieser Diagnosegruppe		Personen mit mindestens 1 AU-Fall/Jahr der Erwerbstätigen			mittlere jährliche AU-Dauer bei Personen mit AU		
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer	Gesamt
RA	47%	54%	25%	25%	25%	41,5	48,6	43,4
AS	54%	59%	28%	31%	30%	50,6	33,0	38,1
SLE	49%	53%	22%	32%	23%	43,5	61,4	46,8

RA – rheumatoide Arthritis, AS – ankylosierende Spondylitis, SLE – systemischer Lupus erythematoses

Die Auswirkungen des SLE als einer chronischen Erkrankungen, die bereits in recht jungen Jahren ausbricht, zeigt sich auch am mittleren Alter bei Rentenbeginn, welches mit 45 Jahren für den SLE unter dem Durchschnittsalter für RA und AS liegt (¹⁰³Zink et al. 2010). Nach der chronischen Polyarthritiden ist bei Frauen SLE die zweithäufigste Berentungsursache (¹²⁰Mau et al. 2008).

Tabelle 3-19: Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit aufgrund von RA, AS oder SLE (2007) (¹⁰³Zink et al. 2010)

Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit aufgrund von RA, AS oder SLE (2007)

Quelle: [55]

	seropositive RA ICD-10 M05	sonstige RA ICD-10 M06	AS ICD-10 M45	SLE ICD-10 M32	alle Diagnosen
Frauen					
Renten gesamt	407	489	100	143	72.080
mittl. Alter bei Rentenbeginn (Jahre)	50,2	51,2	49,6	45,0	49,3
Männer					
Renten gesamt	221	208	303	28	87.925
mittl. Alter bei Rentenbeginn (Jahre)	52,3	52,1	49,2	45,4	50,5

RA – rheumatoide Arthritis, AS – ankylosierende Spondylitis, SLE – systemischer Lupus erythematoses

Klare Konsequenz der vorstehend beschriebenen Auswirkungen des SLE auf die Erwerbstätigkeit und Arbeitsfähigkeit von Patienten ist, dass der SLE mit beträchtlichen

volkswirtschaftlichen und individuellen direkten sowie indirekten Kosten assoziiert ist. Nach den Daten der Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren entstanden für das Jahr 2002 pro Patient im Durchschnitt 3.200€ direkte Krankheitskosten (unter Berücksichtigung der Inflation entspräche dies im Jahr 2011 Kosten von ca. 3.700€ (¹²¹Statistisches Bundesamt 2012)). Zusätzliche Kosten, die vom Patienten aus eigener Tasche zu tragen waren, beliefen sich auf 420€ (2011: ca. 480€ (¹²¹Statistisches Bundesamt 2012)) (¹²²Huscher et al. 2006). Huscher et al. berechneten auch die indirekten Kosten, die aufgrund von Arbeits- und/oder Erwerbsunfähigkeit für die Volkswirtschaft im Jahr 2002 pro Patient entstanden sind und kamen, kalkuliert nach dem Humankapitalansatz, auf einen Betrag von 11.200€ (2011: ca. 13.000€ (¹²¹Statistisches Bundesamt 2012)). Als Kostentreiber konnten der Funktionsstatus und die Krankheitsaktivität identifiziert werden (¹²²Huscher et al. 2006). Insbesondere Patienten mit Schüben, neuropsychiatrischer Beteiligung und zunehmender Nierenfunktionseinschränkung verursachen höhere Kosten für das Gesundheitssystem als Patienten ohne diese Merkmale (¹²³Pelletier et al. 2009; ¹²⁴Zhu et al. 2009; ¹²⁵Zhu et al. 2009).

Zielgerichtete Therapieoptionen, die effektiv die Krankheitsaktivität kontrollieren und Schübe – insbesondere schwere Organschübe – verhindern, können somit helfen, die hohen Schub-assoziierten Kosten des SLE reduzieren (¹²⁴Zhu et al. 2009).

Zielpopulation

Basierend auf dem dargestellten medizinischen Bedarf und den Ergebnissen der klinischen Studien mit Belimumab ist die Zielpopulation für die Therapie mit Belimumab die Population, für die die europäische Zulassung explizit erteilt wurde:

Benlysta ist indiziert als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischen Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen (¹²⁶Fachinformation Benlysta® (Belimumab)).

Dabei ist die „Standardtherapie“ eine auf individueller Basis optimierte Therapie aus Kortikosteroiden, Antimalaria-Mitteln, NSAR 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 ≥ 10 oder einem hohen Steroid-Bedarf).

Für dieses Dossier wurde außerdem ein Kollektiv gebildet, die im Gegensatz zu existierenden Leitlinien, klinischer Praxis, Studienkonzepten und der Zulassung von Benlysta gemäß dem Ergebnis der oben erwähnten G-BA-Beratung nur die in Deutschland zugelassenen Therapieoptionen (für die Behandlung des SLE) beinhaltet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Beim SLE besteht noch immer ein hoher medizinischer Bedarf für neue Therapieoptionen, die zielgerichtet in die zugrundeliegenden Pathomechanismen der Erkrankung eingreifen, die konsistent und anhaltend die Krankheitsaktivität kontrollieren, Schübe reduzieren und Organschädigungen aufhalten während sie gleichzeitig auch noch gut verträglich sind. Aktuell verfügbare Therapieoptionen werden als inadäquat angesehen, weil sie oft toxische Effekte haben, zu Langzeitschäden an Organsystemen führen und dabei trotzdem oft nur eine unzureichende Kontrolle der zugrundeliegenden Krankheitsmechanismen bewirken (⁷Kalunian, Merrill 2009).

Aus der Blickrichtung der Patienten ist die Erkrankung SLE trotz der individuell „optimierten Standardtherapie“ weiterhin mit physisch und psychisch beeinträchtigenden Symptomen behaftet (wie z. B. Schmerzen, Müdigkeit/Fatigue, Schlafstörungen, Ängstlichkeit und Depressionen) und die Angst vor einer Verschlechterung bzw. einem Schub mit einer daraus möglicherweise resultierenden weiteren Einschränkung bis zum Verlust von Organfunktionen ist allgegenwärtig (¹⁰⁴Colangelo et al. 2009; ¹²⁷Bachen et al. 2009; ¹²⁸Danoff-Burg, Friedberg 2009; ¹²⁹Moses et al. 2005).

Die in der SLE-Therapie eingesetzten „Standardtherapeutika“ können mit gravierenden Nebenwirkungen assoziiert sein, einschließlich einer generalisierten Immunsuppression, die das Risiko bedrohlicher Infektionen erhöht (¹American College of Rheumatology Ad Hoc Committee 1999; ⁷Kalunian, Merrill 2009; ¹³⁰Ioannou, Isenberg 2002). Vor allem aber trägt die mit hohen Dosierungen von Kortikosteroiden assoziierte Toxizität und schlechte Verträglichkeit zur Organschädigung und zur erhöhten Morbidität von SLE-Patienten bei und ist mit häufigen Todesursachen beim SLE assoziiert (¹American College of Rheumatology Ad Hoc Committee 1999; ⁷Kalunian, Merrill 2009; ⁴²Zonana-Nacach et al. 2000; ⁴⁰Gladman et al. 2003; ⁵⁷Petri et al. 1992; ⁸⁷Goldblatt et al. 2009; ⁵⁸Petri et al. 1992). Dies hält auch die europäische Zulassungsbehörde im EPAR zu Benlysta[®] vom 09.08.2011 fest (¹³¹CHMP Bewertungsbericht Benlysta[®] - EPAR) [Übersetzung GSK].

“Die Medikamente, die zur Behandlung des SLE eingesetzt werden, sind selbst mit zusätzlichen Risiken, substanziellen unerwünschten Effekten und Komplikationen assoziiert. Die Limitation einer chronischen Gabe von Kortikosteroiden ist beim SLE-Management generell von großer klinischer Bedeutung. Damit besteht ein substanzieller unerfüllter medizinischer Bedarf für neuere, effektivere und besser verträgliche Therapien zur Behandlung des SLE.”

Wie eine vom pharmazeutischen Unternehmer in Auftrag gegebene Marktforschungsstudie gezeigt hat, wünschen sich die von SLE-Patienten konsultierten Ärzte Medikamente, die folgendes leisten können (³³GSK/HGS data on file 2009):

- Stärkende Wirkung, die den Krankheitsprozess aufhält sowie Schübe und Langzeitschäden an den Organen verhindert, dabei aber nicht das gesamte Immunsystem angreift.
- Zuverlässige Wirksamkeit einschließlich einer größeren Wirksamkeit bei den besonders schwer zu behandelnden Patienten.
- Verbesserte Kontrolle der Erkrankung und der damit assoziierten Symptome.
- Steroid-sparender Effekt.
- Verbessertes Verträglichkeits- und Interaktionsprofil mit anderen Medikamenten.

Die Ergebnisse der klinischen Studien mit Belimumab als Zusatztherapie haben gezeigt, dass Belimumab besonders bei Patienten mit Zeichen einer hohen Krankheitsaktivität trotz individueller Basismedikation die Ansprechrate auf die Therapie erhöht, die Krankheitsaktivität senkt, Schübe reduziert, Steroide einspart sowie die Lebensqualität der Patienten verbessert (¹³²GSK/HGS data on file 2010; ¹³³GSK/HGS data on file 2010; ¹³⁴GSK/HGS data on file 2011; ¹³⁵GSK/HGS data on file 2011). Details sind im Modul 4 dargestellt. Langzeitdaten in Richtung einer möglichen Verzögerung von Organschädigungen liegen noch nicht vor.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Angaben zur Prävalenz und Inzidenz des SLE, die in der Literatur zu finden sind, unterliegen z.T. beträchtlichen Schwankungen. Diese resultieren zum einen aus Unterschieden bzgl. der jeweiligen potentiellen Risikofaktoren der untersuchten Studienpopulationen wie z.B. Alter, geographischer oder ethnischer Herkunft. Zum anderen spielen die unterschiedlichen Studienspezifika eine Rolle, vor allem der Zeitpunkt der Studiendurchführung sowie diagnostische Kriterien, Datenerhebung und abweichende Prävalenzdefinitionen. Die Datenlage ist damit generell auf wenige valide Angaben beschränkt. Spezifisch für Deutschland gibt es keine verlässlichen Daten, auf die zugegriffen werden könnte. Aus der Literatur lassen sich dennoch einige Studien aus europäischen Ländern zitieren, anhand derer Zahlen für Deutschland abgeleitet werden können. Studien anderer Regionen (z.B. USA) werden hierbei nicht berücksichtigt, da sich diese Daten aufgrund der oben genannten Unterschiede nicht ohne weiteres auf die deutsche Bevölkerung übertragen lassen. Die

Auswahl der hier zitierten Literaturstellen spiegeln nach unserer Einschätzung die zuverlässigsten Quellen wider.

Zur Schätzung der deutschen Zahlen wurden Angaben von neun publizierten Studien aus acht europäischen Ländern herangezogen, die durch eine systematische Literaturrecherche identifiziert wurden (s. Abschnitt 3.2.5). Nicht in allen Fällen liegen Angaben zu altersstandardisierten Schätzern vor. Die jeweiligen Zahlen zur jährlichen Inzidenz liegen im Bereich von 0,2 bis 0,5 (pro 10 000), Angaben zur jährlichen Prävalenz schwanken je nach Studie zwischen 2,1 und 6,8 (pro 10 000). Die Angaben zur Inzidenz liegen für Frauen zwischen 0,4 und 0,5, für Männer zwischen 0,05 und 0,07 (jeweils pro 10 000). Bezüglich der Prävalenz sind für Frauen Werte zwischen 3,8 und 10,0, für Männer zwischen 0,3 und 1,2 (pro 10 000) berichtet. Angaben zur Altersverteilung zeigen für Frauen jeweils höhere Inzidenzraten im Alter von 30 – 69 Jahren im Vergleich zu jüngeren und älteren Frauen. Ähnlich verhält es sich mit der Inzidenz bei Männern, bei denen im Altersbereich von 30 – 79 Jahren höhere Inzidenzraten als für jüngere oder ältere Männer berichtet werden (¹³⁶Nightingale et al. 2006). Tabelle 3-10 enthält eine Übersicht über die Ergebnisse zur Inzidenz und Prävalenz.

Tabelle 3-20: Anzahl der Patienten im Indikationsgebiet SLE in Deutschland

Land	Literatur	Anzahl SLE-Fälle	jährliche Prävalenz (pro 10.000)	jährliche Inzidenz (pro 10.000)
Schweden	(¹³⁷ Stahl-Hallengren et al. 2000)	119*	6,8	0,5
Dänemark	(¹³⁸ Voss et al. 1998)	84	2,2**	0,4
Irland	(¹³⁹ Gourley et al. 1997)	409	3,5	kA
Griechenland	(¹⁴⁰ Alamanos et al. 2003)	193	4,0 3,8**	0,2
UK (Birmingham)	(¹⁴¹ Johnson et al. 1995)	155	2,1	0,3
UK (GPRD)	(¹³⁶ Nightingale et al. 2006; ¹⁴² Nightingale et al. 2007)	666	4,1	0,3
Italien	(¹⁴³ Govoni et al. 2006)	201	5,8	0,3
Spanien	(¹⁴⁴ Lopez et al. 2003)	367	3,4	0,2

Abkürzung: kA = keine Angabe

* exakte Zahl aus Publikation nicht abzuleiten, geschätzt aus Angabe zur Populationsgröße und Prävalenz

** altersadjustierter Schätzer

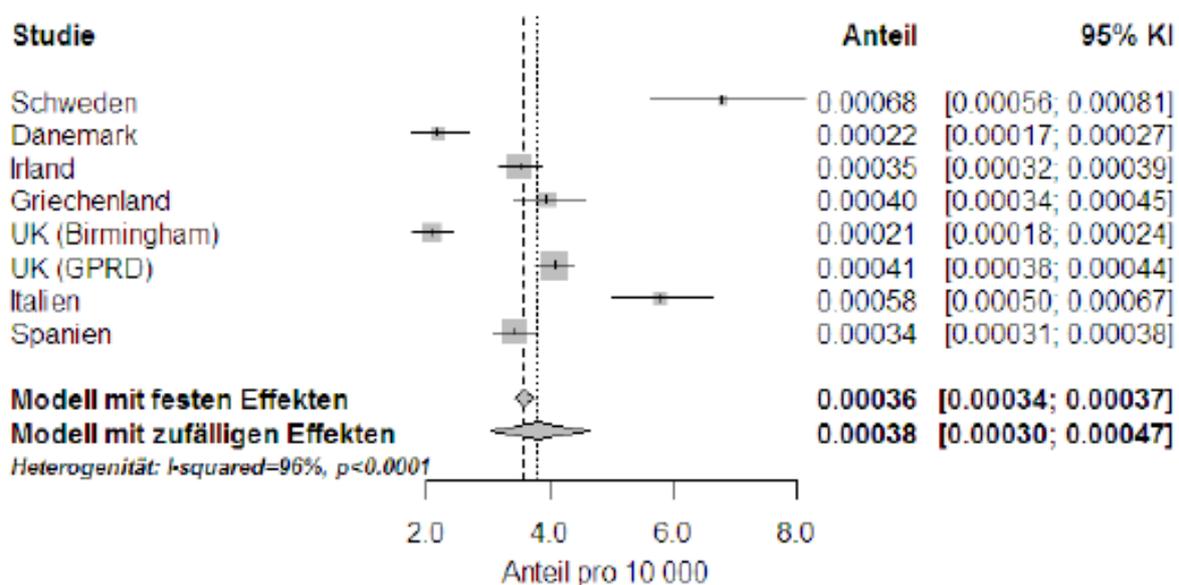
Wie oben bereits erwähnt sind die zum Teil deutlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Studien zum Großteil auf die unterschiedlichen Studienspezifika, wie z.B. diagnostische Methoden zurückzuführen. So unterscheiden sich beispielsweise die Angaben zur Prävalenz in den beiden britischen Studien (¹⁴¹Johnson et al. 1995; ¹³⁶Nightingale et al. 2006), was u.a. dadurch zu erklären ist, dass in der Birmingham-Studie ausschließlich diejenigen SLE-Patienten gezählt wurden, die die ACR-Kriterien erfüllen. Durch diese Definition werden

beispielsweise SLE-Patienten mit mildem Krankheitsverlauf oder schwere Fälle mit nur einem beteiligten Organ nicht erfasst.

Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Inzidenz für den SLE in Deutschland zwischen 0,2 und 0,5 pro 10 000 liegt. Um einen Schätzwert für die Prävalenz des SLE in Deutschland zu erhalten, wurde eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten auf Basis der studienspezifischen Daten gerechnet. Daraus ergibt sich ein Wert von 3,8 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 3,0 – 4,7 (jeweils pro 10 000).

Abbildung 3-3 zeigt den zugehörigen Forest Plot.

Abbildung 3-5: Meta-Analyse für die Schätzung der Prävalenz des SLE in Deutschland



Trotz der hohen Heterogenität in den Studien, die in obige Meta-Analyse einfließen, wird das Zusammenfassen der einzelnen Studienergebnisse mittels eines Modells mit zufälligen Effekten für diese epidemiologische Fragestellung als geeignet betrachtet. Eine Prüfung auf Robustheit des Schätzers in Form von Sensitivitätsanalysen wurde nicht als sinnvoll erachtet, da alle dargestellten Studien die Berechtigung haben in die Analyse einzufließen. Für ein sukzessives Ausschließen einzelner Studien aufgrund grober Abweichungen der Studienspezifika gibt es keine ausreichende Begründung.

Frauen sind deutlich häufiger von einer SLE-Erkrankung betroffen, es wird berichtet, dass Frauen etwa zehnmal häufiger als Männer erkranken (¹⁰³Zink et al. 2010). Dieses Verhältnis unterstreichen auch die oben aufgeführten geschlechtsspezifischen Inzidenzen und Prävalenzen.

Ergebnisse einer Marktforschungsstudie (¹⁴⁵GSK/HGS data on file 2010) zeigen, dass 58% der SLE-Patienten unter einem chronisch aktiven SLE leiden. Weiter wurde in den

Zulassungsstudien für Belimumab (¹³⁵GSK/HGS data on file 2011) der Anteil der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität am Beispiel derjenigen mit positiver Anti-dsDNA und niedrigem Komplement C3 bzw. C4 auf 52% geschätzt.

Tabelle 3-11 zeigt die absoluten Zahlen, die sich für Deutschland ergeben, wenn obige Annahmen auf die Gesamtbevölkerung angewendet werden. Demnach liegt die geschätzte Anzahl erwachsener SLE-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität in Deutschland bei 7.827 Personen.

Tabelle 3-21: Anzahl der Patienten im Indikationsgebiet in Deutschland

Population	Anzahl Patienten	Quelle
Bevölkerung Deutschland (Jahresdurchschnitt 2008)	82 119 800	(¹⁴⁶ Statistisches Jahrbuch 2010)
Erwachsene ≥ 18 Jahre	68 291 300	(¹⁴⁶ Statistisches Jahrbuch 2010)
davon SLE-Patienten (3.8/10 000)	25 951 Frauen: 23 592* Männer: 2 359*	(¹³⁷ Stahl-Hallengren et al. 2000; ¹³⁸ Voss et al. 1998; ¹³⁹ Gourley et al. 1997; ¹⁴⁰ Alamanos et al. 2003; ¹⁴¹ Johnson et al. 1995; ¹³⁶ Nightingale et al. 2006; ¹⁴² Nightingale et al. 2007; ¹⁴³ Govoni et al. 2006; ¹⁴⁴ Lopez et al. 2003; ¹⁰³ Zink et al. 2010; ⁵ Danchenko et al. 2006)
davon chronisch aktive SLE-Patienten (58%)	15 052	(¹⁴⁵ GSK/HGS data on file 2010)
davon SLE-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (pos. Anti-dsDNA & niedriges Komplement) (aktiver SLE) (52%)	7 827	BLISS-Studien (¹³⁵ GSK/HGS data on file 2011)

* entsprechend dem Verhältnis 10:1 (¹⁰³Zink et al. 2010)

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der oben erwähnten spärlichen Datenlage zur Epidemiologie des SLE ist es schwierig, valide Aussagen hinsichtlich der zeitlichen Entwicklung von Inzidenz oder

Prävalenz zu treffen. Eine Längsschnittuntersuchung von 1992 bis 1998 zur Inzidenz des SLE (¹³⁶Nightingale et al. 2006) zeigt, dass diese relativ stabil ist im zeitlichen Verlauf.

Insgesamt ist nicht von einer wesentlichen Änderung bezüglich Inzidenz und Prävalenz auszugehen, so dass die Zahl der an SLE erkrankten Patienten bzw. der Anteil derer mit chronisch aktiver Krankheitslast und hoher Krankheitsaktivität (entspricht denjenigen SLE-Patienten, die für eine Behandlung mit Belimumab in Frage kommen) über die nächsten 5 Jahre hinweg als stabil angenommen wird.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12: die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-22: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Belimumab (Benlysta [®])	7 044

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12: unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

In Deutschland sind ca. 90% aller Personen gesetzlich krankenversichert (¹⁴⁷Statistisches Bundesamt 2010). Berechnet man diesen Anteil an den 7.827 SLE-Patienten der Zielpopulation aus Tabelle 3-12 führt dies zu der geschätzten Anzahl von 7.044 GKV-Patienten in der Zielpopulation. Man könnte vermuten, dass der Anteil der gesetzlich versicherten Patienten mit SLE höher als der generelle Anteil der gesetzlich Versicherten in der Bevölkerung ist, da ein Wechsel für diese Personen in die PKV nach Erstdiagnose des SLE mit geringer Wahrscheinlichkeit verbunden sein könnte. Dies sind allerdings nur Vermutungen, die sich nicht belegen lassen, weshalb wir die Annahme eines 90%-igen Anteils beibehalten.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13: die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Belimumab (Benlysta®)	Erwachsene Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischen Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen	erheblich	7 044

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13: unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Belimumab ist zugelassen als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischen Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen. Ein erheblicher Zusatznutzen ist für alle 7.044 GKV-Patienten in der Zielgruppe nachgewiesen (vgl. Modul 4).

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.1 sowie die Beschreibung des therapeutischen Bedarfs in Abschnitt 3.2.2 wurden die folgenden Informationsquellen genutzt:

- Bei GSK Deutschland existiert zur Indikation SLE ein umfangreiches Literaturarchiv. Es enthält unter anderem die Arbeiten, die in früheren Literaturrecherchen (z. B. über PubMed) zu unterschiedlichsten Fragestellungen bei SLE identifiziert wurden oder auf Kongressen präsentiert wurden. Die Datenbank wird regelmäßig ergänzt durch SLE-relevante Publikationen der wichtigsten medizinischen bzw. rheumatologischen Journals. Vervollständigt wird das Literaturarchiv durch Standardfachbücher zu SLE. Zitate in Publikationen wurden bis zu den genannten Quellen nachverfolgt.
- Review der „Gesundheitsberichterstattung des Bundes“, Heft 49: Entzündlich-rheumatische Erkrankungen von Robert Koch Institut und Statistischem Bundesamt

- Es wurden die Leitlinien zu SLE auf der Internetseite der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. recherchiert mit dem Stichwort „Lupus Erythematoses“ (¹⁴⁸AWMF, 2011). Es konnte keine deutsche Leitlinie zum systemischen Lupus Erythematoses identifiziert werden. Ferner wurden die Leitlinien der European League against Rheumatism (EULAR) über die Webseite (www.eular.org) dieser europäischen Fachgesellschaft identifiziert.
- Durchsicht der Fachinformationen der in der SLE-Therapie eingesetzten Präparate. Die Suche nach den Fachinformationen dieser Präparate wurde über die online-Version von „Rote Liste“ (www.Rote-Liste.de) durchgeführt. Dabei erfolgte die Suche über die Substanznamen basierend auf dem Zulassungsstatus, den uns bekannten Informationen zur gängigen und empfohlenen SLE-Therapie (z. B. aus Leitlinien) sowie der Aufstellung der in den BLISS-Studien tatsächlich eingesetzten begleitenden Medikamente
- Durchsicht des CHMP-Bewertungsberichtes zu Benlysta[®] (unpublizierte Version vom 19. Mai 2011 sowie für die Einreichung des überarbeiteten Dossiers auch des finalen EPARs vom 9. August 2011) der europäischen Zulassungsbehörde zu Belimumab
- Durchsicht der Fachinformation von Benlysta[®]
- Einbindung von klinischen Experten der SLE-Behandlung: Spezifische Fragen wurden mit deutschen SLE-Experten diskutiert.
- Durchsicht von für den pharmazeutischen Unternehmer erstellten Marktforschungsdaten

Für die Darstellung der Datengrundlage Epidemiologie in Abschnitt 3.2.3 wurde eine systematische Literaturrecherche (Stichtag: 10.06.2011) in den Datenbanken Medline und Embase (jeweils ab 1995) beim Host DIMDI durchgeführt. Diese Recherche zielte vor allem auf die Schlüsselworte Epidemiologie, systemischer Lupus erythematoses, SLE, Inzidenz und Prävalenz (bzw. deren englisches Analogon) in englischen und deutschen Artikeln ab (unter Ausschluss von Arbeiten zu Lupus-Nephritis und kutanem SLE).

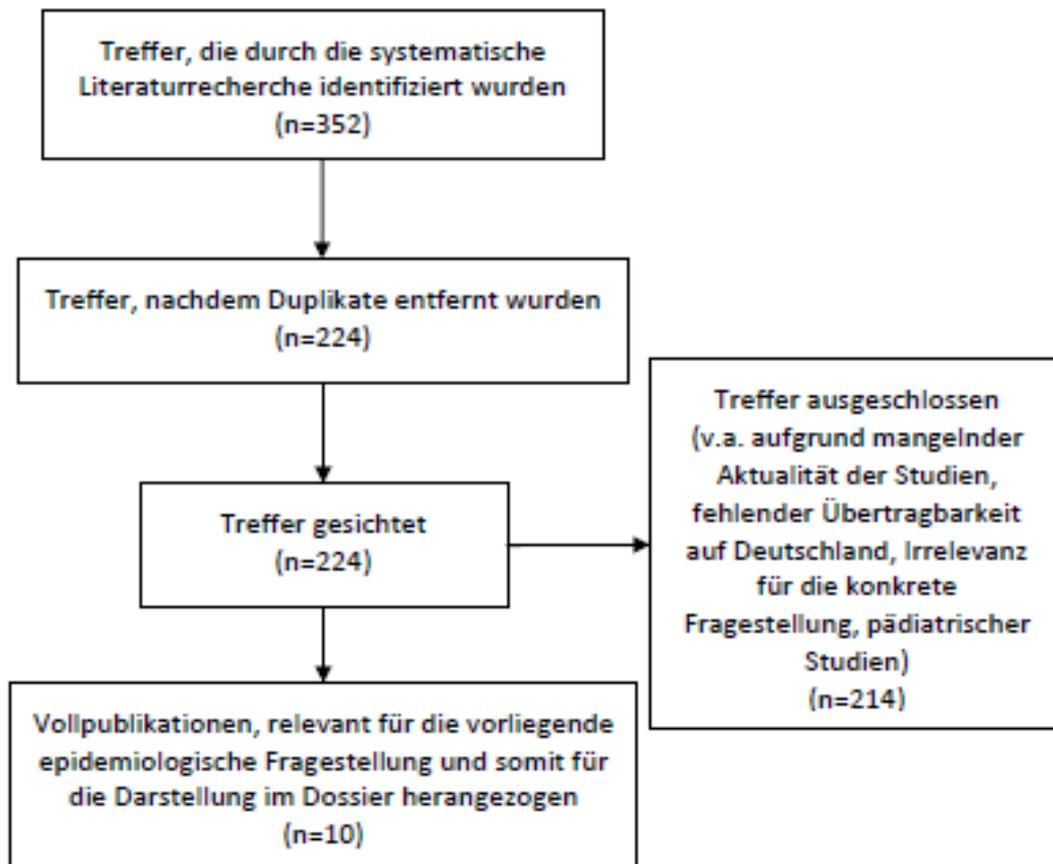
Im Folgenden ist die ausführliche Suchstrategie mit der jeweiligen Trefferzahl zu finden (Tabelle 3-14) sowie ein Flussdiagramm über den Prozess der identifizierten und letztlich ausgewählten Literaturstellen (Abbildung 3-4).

Tabelle 3-24: Bibliographische Suchstrategie – Epidemiologie des SLE

Such-Nr	Suchformulierung	Anzahl Treffer
1	ME95; EM95	21 244 812
2	CT=SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS/W1	30 609
3	CT=LUPUS NEPHRITIS?	7 298
4	CT=CUTANEOUS LUPUS ERYTHEMATOSUS	2 227

5	3 OR 4	9 453
6	2 NOT 5	28 272
7	6 AND 2/QF=EPIDEMIOLOGY	1 136
8	CT=INCIDENCE OR CT=PREVALENCE	570 625
9	8 AND 6	1 545
10	9 OR 7	2 181
11	10 AND ((SLE/TI);SYSTEMIC/TI AND LUPUS/TI AND ERYTHEMATOSUS/TI)	1 785
12	11 AND (INCIDENCE;PREVALENCE;EPIDEMIOLOG?)/TI	386
13	12 AND LA=(ENGL;GERM)	352
14	check duplicates: unique in s=13	224

Abbildung 3-6: Flussdiagramm der systematischen Literaturrecherche – Suche zur Epidemiologie des SLE



Desweiteren flossen Angaben aus dem Statistischen Jahrbuch (¹⁴⁶Statistisches Jahrbuch 2010), eine Publikation des Robert-Koch-Instituts (¹⁰³Zink et al. 2010) und Ergebnisse einer Marktforschungsstudie (¹⁴⁵GSK/HGS data on file 2010) sowie der Zulassungsstudien von Belimumab (¹³⁵GSK/HGS data on file 2011) für die Spezifikation der definierten Zielpopulation gemäß Zulassungstext ein. Diese Quellen sind dem pharmazeutischen Unternehmer allgemein bekannt bzw. firmeneigene Dokumente und bedarfen daher keiner gesonderten Recherche.

Für Abschnitt 3.2.4 wurden keine Quellen herangezogen.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

Referenzliste

1. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee 1999, "Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 42, no. 9, pp. 1785-1796.
2. D'Cruz, D. P., Khamashta, M. A., Hughes, G. R. 2007, "Systemic lupus erythematosus", *The Lancet*, vol. 369, no. 9561, pp. 587-596.
3. Cervera, R., Khamashta, M. A., Font, J., Sebastiani, G. D., Gil, A., Lavilla, P., Domenech, I., Aydintug, A. O., Jedyka-Goral, A., de, R. E., . 1993, "Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus", *Medicine (Baltimore)*, vol. 72, no. 2, pp. 113-124.
4. Manzi, S. 2001, "Epidemiology of systemic lupus erythematosus", *Am J Manag Care*, vol. 7, no. 16 Suppl, p. S474-S479.
5. Danchenko, N., Satia, J. A., Anthony, M. S. 2006, "Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden", *Lupus.*, vol. 15, no. 5, pp. 308-318.
6. Mok, C. C., Lau, C. S. 2003, "Pathogenesis of systemic lupus erythematosus", *J Clin Pathol*, vol. 56, no. 7, pp. 481-490.
7. Kalunian, K., Merrill, J. 2009, "New directions in the treatment of systemic lupus erythematosus", *Curr.Med Res Opin.*, vol. 25, no. 6, pp. 1501-1514.
8. Sanofi Aventis 2010, "Fachinformation Urbason® (Methylprednisolon)"
9. Merck 2010, "Fachinformation Decortin® (Prednison)"
10. Merck 2010, "Fachinformation Decortin® H (Prednisolon)"
11. Aspen 2009, "Fachinformation Imurek® (Azathioprin)"
12. Baxter Oncology 2008, "Fachinformation Endoxan® (Cyclophosphamid)"
13. Sanofi Aventis 2008, "Fachinformation Quensyl® (Hydroxychloroquin)"
14. Bayer 2008, "Fachinformation Resochin® (Chloroquin)"
15. Pfizer 2010, "Fachinformation Lantarel® (Methotrexat)"
16. Pfizer 2010, "Fachinformation Lantarel FS® (Methotrexat)"

17. Roche 2009, "Fachinformation CellCept® (Mycophenolat-Mofetil)"
18. Novartis Pharma 2011, "Fachinformation Myfortic® (Mycophenolsäure)"
19. Wallace, D. J. 2010, "Advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus", *BMC Medicine*, vol. 8, no. 77.
20. Schur, P. H. 1995, "Genetics of systemic lupus erythematosus", *Lupus*, vol. 4, no. 6, pp. 425-437.
21. Casciola-Rosen, L., Rosen, A. 1997, "Ultraviolet light-induced keratinocyte apoptosis: a potential mechanism for the induction of skin lesions and autoantibody production in LE", *Lupus*, vol. 6, no. 2, pp. 175-180.
22. Furukawa, F., Kashihara-Sawami, M., Lyons, M. B., Norris, D. A. 1990, "Binding of antibodies to the extractable nuclear antigens SS-A/Ro and SS-B/La is induced on the surface of human keratinocytes by ultraviolet light (UVL): implications for the pathogenesis of photosensitive cutaneous lupus", *J Invest.Dermatol.*, vol. 94, no. 1, pp. 77-85.
23. Gross, A. J., Hochberg, D., Rand, W. M., Thorley-Lawson, D. A. 2005, "EBV and systemic lupus erythematosus: a new perspective", *J Immunol.*, vol. 174, no. 11, pp. 6599-6607.
24. Sundar, K., Jacques, S., Gottlieb, P., Villars, R., Benito, M. E., Taylor, D. K., Spatz, L. A. 2004, "Expression of the Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 (EBNA-1) in the mouse can elicit the production of anti-dsDNA and anti-Sm antibodies", *J Autoimmun.*, vol. 23, no. 2, pp. 127-140.
25. Parks, C. G., Cooper, G. S., Nylander-French, L. A., Sanderson, W. T., Dement, J. M., Cohen, P. L., Dooley, M. A., Treadwell, E. L., St Clair, E. W., Gilkeson, G. S., Hoppin, J. A., Savitz, D. A. 2002, "Occupational exposure to crystalline silica and risk of systemic lupus erythematosus: a population-based, case-control study in the southeastern United States", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 46, no. 7, pp. 1840-1850.
26. Buyon, J. 2007, "Clinical and laboratory features," in *Primer on the Rheumatic Diseases*, 13th edn, Springer-Verlag, New York, USA, pp. 303-318.
27. Rahman, A., Isenberg, D. A. 2008, "Systemic lupus erythematosus", *N.Engl.J Med.*, vol. 358, no. 9, pp. 929-939.
28. Isenberg, D. A., Manson, J. J., Ehrenstein, M. R., Rahman, A. 2007, "Fifty years of anti-ds DNA antibodies: are we approaching journey's end?", *Rheumatology (Oxford.)*, vol. 46, no. 7, pp. 1052-1056.
29. Gaubitz, M., Schotte, H. 2005, "[Early diagnosis in patients with systemic lupus erythematosus (SLE)]", *Z Rheumatol.*, vol. 64, no. 8, pp. 547-552.

30. BMJ Journal 2011, "Best Practice - Systemic Lupus Erythematoses"
<http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/103.html> (eingesehen am 11-7-2011)
31. Gill, J. M., Quisel, A. M., Rocca, P. V., Walters, D. T. 2003, "Diagnosis of systemic lupus erythematosus", *Am Fam.Physician.*, vol. 68, no. 11, pp. 2179-2186.
32. Datamonitor 2010, *Pipeline insight: systemic lupus erythematosus*.
33. GSK/HGS data on file. SLE Market Understanding. 2009.
Ref Type: Slide
34. Fischer, R., Schneider, M. 2008, "Lupus erythematoses - evidenzbasierte Empfehlungen zu Überwachung und Therapie", *Z Rheumatol.*, vol. 67, no. 6, pp. 491-498.
35. Alexander, T., Biesen, R., Jacobi, A., Hoyer, B., Bruns, A., Hiepe, F. 2009, "[Systemic lupus erythematosus. Target criteria for treatment]", *Z Rheumatol.*, vol. 68, no. 1, pp. 23-29.
36. Gladman, D., Ginzler, E., Goldsmith, C., Fortin, P., Liang, M., Urowitz, M., Bacon, P., Bombardieri, S., Hanly, J., Hay, E., Isenberg, D., Jones, J., Kalunian, K., Maddison, P., Nived, O., Petri, M., Richter, M., Sanchez-Guerrero, J., Snaith, M., Sturfelt, G., Symmons, D., Zoma, A. 1996, "The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 39, no. 3, pp. 363-369.
37. Burgos, P. I., Alarcon, G. S., McGwin, G., Jr., Crews, K. Q., Reveille, J. D., Vila, L. M. 2009, "Disease activity and damage are not associated with increased levels of fatigue in systemic lupus erythematosus patients from a multiethnic cohort: LXVII", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 61, no. 9, pp. 1179-1186.
38. Barr, S. G., Zonana-Nacach, A., Magder, L. S., Petri, M. 1999, "Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus", *Arthritis.Rheum.*, vol. 42, no. 12, pp. 2682-2688.
39. Petri, M., Buyon, J., Kim, M. 1999, "Classification and definition of major flares in SLE clinical trials", *Lupus*, vol. 8, no. 8, pp. 685-691.
40. Gladman, D. D., Urowitz, M. B., Rahman, P., Ibanez, D., Tam, L. S. 2003, "Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus", *J Rheumatol.*, vol. 30, no. 9, pp. 1955-1959.
41. Urowitz, M. B., Gladman, D. D., Tom, B. D., Ibanez, D., Farewell, V. T. 2008, "Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus", *J Rheumatol.*, vol. 35, no. 11, pp. 2152-2158.

42. Zonana-Nacach, A., Barr, S. G., Magder, L. S., Petri, M. 2000, "Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 43, no. 8, pp. 1801-1808.
43. MacGowan, J. R., Ellis, S., Griffiths, M., Isenberg, D. A. 2002, "Retrospective analysis of outcome in a cohort of patients with lupus nephritis treated between 1977 and 1999", *Rheumatology.(Oxford.)*, vol. 41, no. 9, pp. 981-987.
44. Houssiau, F. 2007, "Thirty years of cyclophosphamide: assessing the evidence", *Lupus.*, vol. 16, no. 3, pp. 212-216.
45. Bombardier, C., Gladman, D. D., Urowitz, M. B., Caron, D., Chang, C. H. 1992, "Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 35, no. 6, pp. 630-640.
46. Furie, R. A., Petri, M. A., Wallace, D. J., Ginzler, E. M., Merrill, J. T., Stohl, W., Chatham, W. W., Strand, V., Weinstein, A., Chevrier, M. R., Zhong, Z. J., Freimuth, W. W. 2009, "Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 61, no. 9, pp. 1143-1151.
47. Buyon, J. P., Petri, M. A., Kim, M. Y., Kalunian, K. C., Grossman, J., Hahn, B. H., Merrill, J. T., Sammaritano, L., Lockshin, M., Alarcon, G. S., Manzi, S., Belmont, H. M., Askanase, A. D., Sigler, L., Dooley, M. A., Von, F. J., McCune, W. J., Friedman, A., Wachs, J., Cronin, M., Hearth-Holmes, M., Tan, M., Licciardi, F. 2005, "The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial", *Ann Intern.Med.*, vol. 142, no. 12 Pt 1, pp. 953-962.
48. Petri, M., Kim, M. Y., Kalunian, K. C., Grossman, J., Hahn, B. H., Sammaritano, L. R., Lockshin, M., Merrill, J. T., Belmont, H. M., Askanase, A. D., McCune, W. J., Hearth-Holmes, M., Dooley, M. A., Von, F. J., Friedman, A., Tan, M., Davis, J., Cronin, M., Diamond, B., Mackay, M., Sigler, L., Fillius, M., Rupel, A., Licciardi, F., Buyon, J. P. 2005, "Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus", *N Engl J Med*, vol. 353, no. 24, pp. 2550-2558.
49. Becker-Merok, A., Nossent, H. C. 2006, "Damage accumulation in systemic lupus erythematosus and its relation to disease activity and mortality", *J Rheumatol.*, vol. 33, no. 8, pp. 1570-1577.
50. Mosca, M., Bombardieri, S. 2006, "Assessing remission in systemic lupus erythematosus", *Clinical and Experimental Rheumatology*, vol. 24, no. 6 Suppl 43, p. S100-S104.
51. Ibanez, D., Urowitz, M., Gladman, D. D. 2003, "Summarizing disease features over time: I. Adjusted mean SLEDAI derivation and application to an index of disease activity in lupus", *Journal of Rheumatology*, vol. 30, pp. 1977-1982.

52. Ibanez, D., Gladman, D. D., Urowitz, M. B. 2005, "Adjusted mean Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K is a predictor of outcome in SLE", *J Rheumatol.*, vol. 32, no. 5, pp. 824-827.
53. Stoll, T., Seifert, B., Isenberg, D. A. 1996, "SLICC/ACR Damage Index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus", *Br J Rheumatol.*, vol. 35, no. 3, pp. 248-254.
54. Bernatsky, S., Boivin, J. F., Joseph, L., Manzi, S., Ginzler, E., Gladman, D. D., Urowitz, M., Fortin, P. R., Petri, M., Barr, S., Gordon, C., Bae, S. C., Isenberg, D., Zoma, A., Aranow, C., Dooley, M. A., Nived, O., Sturfelt, G., Steinsson, K., Alarcon, G., Senecal, J. L., Zummer, M., Hanly, J., Ensworth, S., Pope, J., Edworthy, S., Rahman, A., Sibley, J., El-Gabalawy, H., McCarthy, T., St, P. Y., Clarke, A., Ramsey-Goldman, R. 2006, "Mortality in systemic lupus erythematosus", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 54, no. 8, pp. 2550-2557.
55. Lau, C. S., Mak, A. 2009, "The socioeconomic burden of SLE", *Nat.Rev Rheumatol.*, vol. 5, no. 7, pp. 400-404.
56. Manzi, S., Meilahn, E. N., Rairie, J. E., Conte, C. G., Medsger, T. A., Jr., Jansen-McWilliams, L., D'Agostino, R. B., Kuller, L. H. 1997, "Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study", *Am J Epidemiol.*, vol. 145, no. 5, pp. 408-415.
57. Petri, M., Perez-Gutthann, S., Spence, D., Hochberg, M. C. 1992, "Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus", *Am J Med*, vol. 93, no. 5, pp. 513-519.
58. Petri, M., Spence, D., Bone, L. R., Hochberg, M. C. 1992, "Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices", *Medicine (Baltimore)*, vol. 71, no. 5, pp. 291-302.
59. Cervera, R., Khamashta, M. A., Font, J., Sebastiani, G. D., Gil, A., Lavilla, P., Mejia, J. C., Aydintug, A. O., Chwalinska-Sadowska, H., de, R. E., Fernandez-Nebro, A., Galeazzi, M., Valen, M., Mathieu, A., Houssiau, F., Caro, N., Alba, P., Ramos-Casals, M., Ingelmo, M., Hughes, G. R. 2003, "Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients", *Medicine (Baltimore.)*, vol. 82, no. 5, pp. 299-308.
60. Mok, C. C., Mak, A., Chu, W. P., To, C. H., Wong, S. N. 2005, "Long-term survival of southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study of all age-groups", *Medicine (Baltimore)*, vol. 84, no. 4, pp. 218-224.
61. Hidalgo-Tenorio, C., Jimenez-Alonso, J., de Dios, L. J., Tallada, M., Martinez-Brocal, A., Sabio, J. M. 2004, "Urinary tract infections and lupus erythematosus", *Ann Rheum.Dis*, vol. 63, no. 4, pp. 431-437.

62. Bruce, I. N., Urowitz, M. B., Gladman, D. D., Ibanez, D., Steiner, G. 2003, "Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 48, no. 11, pp. 3159-3167.
63. Asanuma, Y., Oeser, A., Shintani, A. K., Turner, E., Olsen, N., Fazio, S., Linton, M. F., Raggi, P., Stein, C. M. 2003, "Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus", *N.Engl.J Med*, vol. 349, no. 25, pp. 2407-2415.
64. Jimenez, S., Garcia-Criado, M. A., Tassies, D., Reverter, J. C., Cervera, R., Gilabert, M. R., Zambon, D., Ros, E., Bru, C., Font, J. 2005, "Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome", *Rheumatology (Oxford)*, vol. 44, no. 6, pp. 756-761.
65. Bjornadal, L., Yin, L., Granath, F., Klareskog, L., Ekbom, A. 2004, "Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-95", *J Rheumatol.*, vol. 31, no. 4, pp. 713-719.
66. Gilboe, I. M., Kvien, T. K., Haugeberg, G., Husby, G. 2000, "Bone mineral density in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls", *Ann Rheum.Dis*, vol. 59, no. 2, pp. 110-115.
67. Gladman, D. D., Urowitz, M. B., Chaudhry-Ahluwalia, V., Hallet, D. C., Cook, R. J. 2001, "Predictive factors for symptomatic osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus", *J Rheumatol.*, vol. 28, no. 4, pp. 761-765.
68. Bernatsky, S., Boivin, J. F., Joseph, L., Rajan, R., Zoma, A., Manzi, S., Ginzler, E., Urowitz, M., Gladman, D., Fortin, P. R., Petri, M., Edworthy, S., Barr, S., Gordon, C., Bae, S. C., Sibley, J., Isenberg, D., Rahman, A., Aranow, C., Dooley, M. A., Steinsson, K., Nived, O., Sturfelt, G., Alarcon, G., Senecal, J. L., Zummer, M., Hanly, J., Ensworth, S., Pope, J., El-Gabalawy, H., McCarthy, T., St. P. Y., Ramsey-Goldman, R., Clarke, A. 2005, "An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus", *Arthritis Rheum*, vol. 52, no. 5, pp. 1481-1490.
69. Bertsias, G., Ioannidis, J. P., Boletis, J., Bombardieri, S., Cervera, R., Dostal, C., Font, J., Gilboe, I. M., Houssiau, F., Huizinga, T., Isenberg, D., Kallenberg, C. G., Khamashta, M., Piette, J. C., Schneider, M., Smolen, J., Sturfelt, G., Tincani, A., van, V. R., Gordon, C., Boumpas, D. T. 2008, "EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics", *Ann Rheum.Dis*, vol. 67, no. 2, pp. 195-205.
70. Abu-Shakra, M., Urowitz, M. B., Gladman, D. D., Gough, J. 1995, "Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death", *J Rheumatol.*, vol. 22, no. 7, pp. 1259-1264.
71. Bernatsky, S., Clarke, A., Gladman, D. D., Urowitz, M., Fortin, P. R., Barr, S. G., Senecal, J. L., Zummer, M., Edworthy, S., Sibley, J., Pope, J., Ensworth, S., Ramsey-

- Goldman, R., Hanly, J. G. 2006, "Mortality related to cerebrovascular disease in systemic lupus erythematosus 5", *Lupus*, vol. 15, no. 12, pp. 835-839.
72. Bertoli, A. M., Alarcon, G. S., Calvo-Alen, J., Fernandez, M., Vila, L. M., Reveille, J. D. 2006, "Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort. XXXIII. Clinical [corrected] features, course, and outcome in patients with late-onset disease", *Arthritis Rheum*, vol. 54, no. 5, pp. 1580-1587.
73. Cervera, R., Khamashta, M. A., Font, J., Sebastiani, G. D., Gil, A., Lavilla, P., Aydintug, A. O., Jedryka-Goral, A., de, R. E., Fernandez-Nebro, A., Galeazzi, M., Haga, H. J., Mathieu, A., Houssiau, F., Ruiz-Irastorza, G., Ingelmo, M., Hughes, G. R. 1999, "Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus 14", *Medicine (Baltimore.)*, vol. 78, no. 3, pp. 167-175.
74. Ehrenstein, M. R. & Isenberg, D. A. 2004, "Systemic lupus erythematosus in adults - clinical features and aetiopathogenesis," in *Oxford Textbook of Rheumatology*, D. A. Isenberg et al., eds., Oxford University Press, Oxford, UK, pp. 819-841.
75. Korbet, S. M., Lewis, E. J., Schwartz, M. M., Reichlin, M., Evans, J., Rohde, R. D. 2000, "Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group", *Am J Kidney Dis*, vol. 35, no. 5, pp. 904-914.
76. Rahman, P., Gladman, D. D., Urowitz, M. B., Hallett, D., Tam, L. S. 2001, "Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus", *Lupus*, vol. 10, no. 2, pp. 93-96.
77. Danila, M. I., Pons-Estel, G. J., Zhang, J., Vila, L. M., Reveille, J. D., Alarcon, G. S. 2009, "Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort", *Rheumatology.(Oxford.)*, vol. 48, no. 5, pp. 542-545.
78. Kasitanon, N., Magder, L. S., Petri, M. 2006, "Predictors of survival in systemic lupus erythematosus", *Medicine (Baltimore)*, vol. 85, no. 3, pp. 147-156.
79. Nossent, J., Cikes, N., Kiss, E., Marchesoni, A., Nasonova, V., Mosca, M., Olesinska, M., Pokorny, G., Rozman, B., Schneider, M., Vlachoyiannopoulos, P. G., Swaak, A. 2007, "Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation to disease activity and damage accrual", *Lupus.*, vol. 16, no. 5, pp. 309-317.
80. Mosca, M., Tani, C., Aringer, M., Bombardieri, S., Boumpas, D., Brey, R., Cervera, R., Doria, A., Jayne, D., Khamashta, M. A., Kuhn, A., Gordon, C., Petri, M., Rekvig, O. P., Schneider, M., Sherer, Y., Shoenfeld, Y., Smolen, J. S., Talarico, R., Tincani, A., van Vollenhoven, R. F., Ward, M. M., Werth, V. P., Carmona, L. 2010, "European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic

- lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies", *Ann Rheum.Dis.*, vol. 69, no. 7, pp. 1269-1274.
81. Navarra, S. V., Guzman, R. M., Gallacher, A. E., Hall, S., Levy, R. A., Jimenez, R. E., Li, E. K., Thomas, M., Kim, H. Y., Leon, M. G., Tanasescu, C., Nasonov, E., Lan, J. L., Pineda, L., Zhong, Z. J., Freimuth, W., Petri, M. A. 2011, "Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial", *The Lancet*, vol. 377, no. 9767, pp. 721-731.
 82. Dall'Era, M., Chakravarty, E. F. 2011, "Treatment of mild, moderate, and severe lupus erythematosus: focus on new therapies", *Curr Rheumatol.Rep.*, vol. 13, no. 4, pp. 308-316.
 83. DRFZ data on file. Daten der Kerndokumentation 2009. 2011.
Ref Type: Slide
 84. 2010, "Lupus Therapy Monitor Q3 2010: Country-Specific Information (Market Research)"
 85. Aringer, M. 2011, "Systemischer Lupus erythematosus - Therapie", *arthritis + rheuma* no. 4, p. in press.
 86. Ioannou, Y., Isenberg, D. A. 2002, "Current concepts for the management of systemic lupus erythematosus in adults: a therapeutic challenge", *Postgrad.Med J*, vol. 78, no. 924, pp. 599-606.
 87. Goldblatt, F., Chambers, S., Rahman, A., Isenberg, D. A. 2009, "Serious infections in British patients with systemic lupus erythematosus: hospitalisations and mortality", *Lupus*, vol. 18, no. 8, pp. 682-689.
 88. Alarcon, G. S., McGwin, G., Jr., Uribe, A., Friedman, A. W., Roseman, J. M., Fessler, B. J., Bastian, H. M., Baethge, B. A., Vila, L. M., Reveille, J. D. 2004, "Systemic lupus erythematosus in a multiethnic lupus cohort (LUMINA). XVII. Predictors of self-reported health-related quality of life early in the disease course", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 51, no. 3, pp. 465-474.
 89. Almedhed, K., Carlsten, H., Forsblad-d'Elia, H. 2010, "Health-related quality of life in systemic lupus erythematosus and its association with disease and work disability", *Scand.J Rheumatol.*, vol. 39, no. 1, pp. 58-62.
 90. Barta, Z., Harrison, M. J., Wangrangsimakul, T., Shelmerdine, J., Teh, L. S., Patrick, M., Edlin, H., Dale, N., Ahmad, Y., Bruce, I. N. 2010, "Health-related quality of life, smoking and carotid atherosclerosis in white British women with systemic lupus erythematosus", *Lupus.*, vol. 19, no. 3, pp. 231-238.
 91. Campbell, R., Jr., Cooper, G. S., Gilkeson, G. S. 2008, "Two aspects of the clinical and humanistic burden of systemic lupus erythematosus: mortality risk and quality of life early in the course of disease", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 59, no. 4, pp. 458-464.

92. Dobkin, P. L., Da, C. D., Fortin, P. R., Edworthy, S., Barr, S., Esdaile, J. M., Senecal, J. L., Goulet, J. R., Choquette, D., Rich, E., Beaulieu, A., Cividino, A., Ensworth, S., Smith, D., Zummer, M., Gladman, D., Clarke, A. E. 2001, "Living with lupus: a prospective pan-Canadian study", *J Rheumatol.*, vol. 28, no. 11, pp. 2442-2448.
93. Doria, A., Rinaldi, S., Ermani, M., Salaffi, F., Iaccarino, L., Ghirardello, A., Zampieri, S., Della, L. S., Perini, G., Todesco, S. 2004, "Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. II. Role of clinical, immunological and psychological determinants", *Rheumatology.(Oxford)*, vol. 43, no. 12, pp. 1580-1586.
94. Rinaldi, S., Doria, A., Salaffi, F., Ermani, M., Iaccarino, L., Ghirardello, A., Zampieri, S., Sarzi-Puttini, P., Gambari, P. F., Perini, G. 2004, "Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. I. Relationship between physical and mental dimension and impact of age", *Rheumatology.(Oxford)*, vol. 43, no. 12, pp. 1574-1579.
95. Strand, V., Aranow, C., Cardiel, M. H., arcon-Segovia, D., Furie, R., Sherrer, Y., Tumlin, J., Wallace, D. J., Crawford, B. 2003, "Improvement in health-related quality of life in systemic lupus erythematosus patients enrolled in a randomized clinical trial comparing LJP 394 treatment with placebo", *Lupus.*, vol. 12, no. 9, pp. 677-686.
96. Abu-Shakra, M., Mader, R., Langevitz, P., Friger, M., Codish, S., Neumann, L., Buskila, D. 1999, "Quality of life in systemic lupus erythematosus: a controlled study", *J Rheumatol.*, vol. 26, no. 2, pp. 306-309.
97. Hanly, J. G. 1997, "Disease activity, cumulative damage and quality of life in systematic lupus erythematosus: results of a cross-sectional study 7", *Lupus*, vol. 6, no. 3, pp. 243-247.
98. Panopalis, P., Petri, M., Manzi, S., Isenberg, D. A., Gordon, C., Senecal, J. L., Penrod, J. R., Joseph, L., St, P. Y., Pineau, C., Fortin, P. R., Sutcliffe, N., Goulet, J. R., Choquette, D., Grodzicky, T., Esdaile, J. M., Clarke, A. E. 2005, "The systemic lupus erythematosus tri-nation study: longitudinal changes in physical and mental well-being", *Rheumatology (Oxford.)*, vol. 44, no. 6, pp. 751-755.
99. Thumboo, J., Fong, K. Y., Ng, T. P., Leong, K. H., Feng, P. H., Thio, S. T., Boey, M. L. 1999, "Validation of the MOS SF-36 for quality of life assessment of patients with systemic lupus erythematosus in Singapore", *J Rheumatol.*, vol. 26, no. 1, pp. 97-102.
100. Thumboo, J., Feng, P. H., Boey, M. L., Soh, C. H., Thio, S., Fong, K. Y. 2000, "Validation of the Chinese SF-36 for quality of life assessment in patients with systemic lupus erythematosus", *Lupus.*, vol. 9, no. 9, pp. 708-712.
101. Wang, C., Mayo, N. E., Fortin, P. R. 2001, "The relationship between health related quality of life and disease activity and damage in systemic lupus erythematosus", *J Rheumatol.*, vol. 28, no. 3, pp. 525-532.
102. Zink, A., Fischer-Betz, R., Thiele, K., Listing, J., Huscher, D., Gromnica-Ihle, E., Specker, C., Schneider, M. 2004, "Health care and burden of illness in systemic lupus

- erythematosus compared to rheumatoid arthritis: results from the National Database of the German Collaborative Arthritis Centres", *Lupus*, vol. 13, no. 7, pp. 529-536.
103. Zink, A., Minden, K., List, S. M. 2010, "Entzündlich-rheumatische Erkrankungen", *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*, vol. 49.
104. Colangelo, K. J., Pope, J. E., Peschken, C. 2009, "The minimally important difference for patient reported outcomes in systemic lupus erythematosus including the HAQ-DI, pain, fatigue, and SF-36", *J Rheumatol.*, vol. 36, no. 10, pp. 2231-2237.
105. Taylor, J., Skan, J., Erb, N., Carruthers, D., Bowman, S., Gordon, C., Isenberg, D. 2000, "Lupus patients with fatigue-is there a link with fibromyalgia syndrome?", *Rheumatology.(Oxford)*, vol. 39, no. 6, pp. 620-623.
106. Tench, C. M., McCurdie, I., White, P. D., D'Cruz, D. P. 2000, "The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus", *Rheumatology.(Oxford)*, vol. 39, no. 11, pp. 1249-1254.
107. Sanchez, M. L., McGwin, G., Jr., Duran, S., Fernandez, M., Reveille, J. D., Vila, L. M., Alarcon, G. S. 2009, "Factors predictive of overall health over the course of the disease in patients with systemic lupus erythematosus from the LUMINA cohort (LXII): use of the SF-6D", *Clin Exp.Rheumatol.*, vol. 27, no. 1, pp. 67-71.
108. Jump, R. L., Robinson, M. E., Armstrong, A. E., Barnes, E. V., Kilbourn, K. M., Richards, H. B. 2005, "Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disease activity, pain, depression, and perceived social support", *J Rheumatol.*, vol. 32, no. 9, pp. 1699-1705.
109. Da Costa, D., Dritsa, M., Bernatsky, S., Pineau, C., Menard, H. A., Dasgupta, K., Keschani, A., Rippen, N., Clarke, A. E. 2006, "Dimensions of fatigue in systemic lupus erythematosus: relationship to disease status and behavioral and psychosocial factors", *J Rheumatol.*, vol. 33, no. 7, pp. 1282-1288.
110. Baker, K., Pope, J., Fortin, P., Silverman, E., Peschken, C. 2009, "Work disability in systemic lupus erythematosus is prevalent and associated with socio-demographic and disease related factors", *Lupus.*, vol. 18, no. 14, pp. 1281-1288.
111. Bertoli, A. M., Fernandez, M., Alarcon, G. S., Vila, L. M., Reveille, J. D. 2007, "Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort LUMINA (XLI): factors predictive of self-reported work disability", *Ann Rheum.Dis.*, vol. 66, no. 1, pp. 12-17.
112. Boomsma, M. M., Bijl, M., Stegeman, C. A., Kallenberg, C. G., Hoffman, G. S., Tervaert, J. W. 2002, "Patients' perceptions of the effects of systemic lupus erythematosus on health, function, income, and interpersonal relationships: a comparison with Wegener's granulomatosis", *Arthritis.Rheum.*, vol. 47, no. 2, pp. 196-201.
113. Wolfe, F., Michaud, K., Li, T., Katz, R. S. 2010, "Chronic conditions and health problems in rheumatic diseases: comparisons with rheumatoid arthritis,

- noninflammatory rheumatic disorders, systemic lupus erythematosus, and fibromyalgia", *J Rheumatol.*, vol. 37, no. 2, pp. 305-315.
114. Bultink, I. E., Turkstra, F., Dijkmans, B. A., Voskuyl, A. E. 2008, "High prevalence of unemployment in patients with systemic lupus erythematosus: association with organ damage and health-related quality of life", *J Rheumatol.*, vol. 35, no. 6, pp. 1053-1057.
115. Campbell, R., Jr., Cooper, G. S., Gilkeson, G. S. 2009, "The impact of systemic lupus erythematosus on employment", *J Rheumatol.*, vol. 36, no. 11, pp. 2470-2475.
116. Monaghan, S. M., Sharpe, L., Denton, F., Levy, J., Schrieber, L., Sensky, T. 2007, "Relationship between appearance and psychological distress in rheumatic diseases", *Arthritis Care & Research*, vol. 57, no. 2, pp. 303-309.
117. Fischer-Betz, R., Wessel, E., Richter, J., Winkler-Rohlfing, B., Willers, R., Schneider, M. 2005, "Lupus in Deutschland: Querschnittsanalyse innerhalb der Lupus Erythematoses Selbsthilfegemeinschaft (LULA)", *Zeitschrift für Rheumatologie*, vol. 64, no. 2, pp. 111-122.
118. Alarcon, G. S., McGwin, G., Jr., Brooks, K., Roseman, J. M., Fessler, B. J., Sanchez, M. L., Bastian, H. M., Friedman, A. W., Baethge, B. A., Reveille, J. D. 2002, "Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XI. Sources of discrepancy in perception of disease activity: a comparison of physician and patient visual analog scale scores", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 47, no. 4, pp. 408-413.
119. Yen, J. C., Abrahamowicz, M., Dobkin, P. L., Clarke, A. E., Battista, R. N., Fortin, P. R. 2003, "Determinants of discordance between patients and physicians in their assessment of lupus disease activity", *J Rheumatol.*, vol. 30, no. 9, pp. 1967-1976.
120. Mau, W., Beyer, W., Ehlebracht, K., Engel, M., Genth, E., Greitemann, B., Jäckel, W. H., Zink, A. Krankheitslast: Erste Routineberichterstattung zu sozialmedizinischen Folgen entzündlich-rheumatischer Erkrankungen in Deutschland. *Zeitschrift für Rheumatologie* 67[2], 157-164. 2008.
Ref Type: Abstract
121. Statistisches Bundesamt 2012, "Verbraucherpreisindex für Deutschland"
<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistik/en/Zeitreihen/WirtschaftAktuell/Basisdaten/Content100/vpi102a.psm1> (eingesehen am 18-1-2012)
122. Huscher, D., Merkesdal, S., Thiele, K., Zeidler, H., Schneider, M., Zink, A., for the German Collaborative Arthritis Centres 2006, "Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany", *Ann Rheum Dis*, vol. 65, pp. 1175-1183.
123. Pelletier, E. M., Ogale, S., Yu, E., Brunetta, P., Garg, J. 2009, "Economic outcomes in patients diagnosed with systemic lupus erythematosus with versus without nephritis: results from an analysis of data from a US claims database", *Clin Ther*, vol. 31, no. 11, pp. 2653-2664.

124. Zhu, T. Y., Tam, L. S., Lee, V. W., Lee, K. K., Li, E. K. 2009, "The impact of flare on disease costs of patients with systemic lupus erythematosus", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 61, no. 9, pp. 1159-1167.
125. Zhu, T. Y., Tam, L. S., Lee, V. W., Lee, K. K., Li, E. K. 2009, "Systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestation incurs high disease costs: a cost-of-illness study in Hong Kong", *Rheumatology.(Oxford)*, vol. 48, no. 5, pp. 564-568.
126. GSK 13-7-2011, "Fachinformation Benlysta® (Belimumab)"
127. Bachen, E. A., Chesney, M. A., Criswell, L. A. 2009, "Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 61, no. 6, pp. 822-829.
128. Danoff-Burg, S., Friedberg, F. 2009, "Unmet needs of patients with systemic lupus erythematosus", *Behav.Med*, vol. 35, no. 1, pp. 5-13.
129. Moses, N., Wiggers, J., Nicholas, C., Cockburn, J. 2005, "Prevalence and correlates of perceived unmet needs of people with systemic lupus erythematosus", *Patient.Educ.Couns.*, vol. 57, no. 1, pp. 30-38.
130. Ioannou, Y., Isenberg, D. A. 2002, "Current concepts for the management of systemic lupus erythematosus in adults: a therapeutic challenge", *Postgrad.Med J*, vol. 78, no. 924, pp. 599-606.
131. EMA 9-8-2011, "CHMP Bewertungsbericht Benlysta® - EPAR"
132. GSK/HGS data on file 2010, *Clinical Study Report: HGS1006-C1057.CSR: A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)*.
133. GSK/HGS data on file 2010, *Clinical Study Report: HGS1006-C1056.CSR: A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 76-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)*.
134. GSK/HGS data on file 2011, *Tabellen: HGS1006-C1056 & HGS1006-C1057 gepoolt - Subgruppe aktiver SLE mit in DE zugelassener Medikation*.
135. GSK/HGS data on file 2011, *Efficacy and Safety of Belimumab in a Subgroup of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Patients with Higher Disease Activity (anti-dsDNA positive and low complement): A Pooled Analysis of the HGS1006-C1056 (BLISS-52) and HGS1006-C1057 (BLISS-76) Studies*.
136. Nightingale, A. L., Farmer, R. D., de Vries, C. S. 2006, "Incidence of clinically diagnosed systemic lupus erythematosus 1992-1998 using the UK General Practice Research Database", *Pharmacoepidemiol.Drug Saf*, vol. 15, no. 9, pp. 656-661.

137. Stahl-Hallengren, C., Joensen, A., Nived, O., Sturfelt, G. 2000, "Incidence studies of systemic lupus erythematosus in Southern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestations and good prognosis", *The Journal of rheumatology*, vol. 27, no. 3, pp. 685-691.
138. Voss, A., Green, A., Junker, P. 1998, "Systemic lupus erythematosus in Denmark: clinical and epidemiological characterization of a county-based cohort", *Scandinavian journal of rheumatology*, vol. 27, no. 2, pp. 98-105.
139. Gourley, I. S., Patterson, C. C., Bell, A. L. 1997, "The prevalence of systemic lupus erythematosus in Northern Ireland", *Lupus*, vol. 6, no. 4, pp. 399-403.
140. Alamanos, Y., Voulgari, P. V., Siozos, C., Katsimpri, P., Tsintzos, S., Dimou, G., Politi, E. N., Rapti, A., Laina, G., Drosos, A. A. 2003, "Epidemiology of systemic lupus erythematosus in northwest Greece 1982-2001", *The Journal of rheumatology*, vol. 30, no. 4, pp. 731-735.
141. Johnson, A. E., Gordon, C., Palmer, R. G., Bacon, P. A. 1995, "The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 38, no. 4, pp. 551-558.
142. Nightingale, A. L., Farmer, R. D., de Vries, C. S. 2007, "Systemic lupus erythematosus prevalence in the UK: methodological issues when using the General Practice Research Database to estimate frequency of chronic relapsing-remitting disease", *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*, vol. 16, no. 2, pp. 144-151.
143. Govoni, M., Castellino, G., Bosi, S., Napoli, N., Trotta, F. 2006, "Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in a district of north Italy", *Lupus*, vol. 15, no. 2, pp. 110-113.
144. Lopez, P., Mozo, L., Gutierrez, C., Suarez, A. 2003, "Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features", *Lupus*, vol. 12, no. 11, pp. 860-865.
145. GSK/HGS data on file. Benlysta Market Sizing - Global Survey. 2010.
Ref Type: Slide
146. Statistisches Bundesamt 1-8-2011, "Statistisches Jahrbuch 2010"
147. Statistisches Bundesamt 2010, "Fachserie 12 Reihe 7.2: Krankheitskosten 2002, 2004, 2006 und 2008"
<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Publikationen/Fachveroeffentlichungen/Gesundheit/Krankheitskosten/Krankheitskosten2120720089004.property=file.pdf> (eingesehen am 25-3-2011)
148. AWMF. 15-12-2011, "AWMF Leitliniensuche"
<http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html> (eingesehen am 15-12-2011)

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Belimumab (Benlysta®)	Zielpopulation / Patientenpopulation mit Zusatznutzen: Erwachsene Patienten mit aktivem, Autoanti- körper-positivem systemischen Lupus erythemato- des (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krank- heitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Anti- körper und niedri- ges Komplement) aufweisen	Tag 0, Tag 14, Tag 28 und danach alle 4 Wochen	Jahr 1: 14 Ab Jahr 2: 13	1

Tabelle 3-26: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Optimierte Standardtherapie	Zielpopulation / Patientenpopulation mit Zusatznutzen:			
Glukokortikoide:	Erwachsene Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischen Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen	Kontinuierlich	Kontinuierlich	365
• Prednison		Kontinuierlich	Kontinuierlich	365
• Prednisolon				
NSAR (Ibuprofen)		Kontinuierlich	Kontinuierlich	365
Hydroxychloroquin		Kontinuierlich	Kontinuierlich	365
Chloroquin		Kontinuierlich	Kontinuierlich	365
Osteoporose-Prophylaxe (Calcium)		Kontinuierlich	Kontinuierlich	365
Azathioprin		Kontinuierlich	Kontinuierlich	365
Andere Analgetika (Diclofenac)		Kontinuierlich	Kontinuierlich	365
Coxibe (Celecoxib)		Kontinuierlich	Kontinuierlich	365
Zusätzlich in der SLE-Therapie eingesetzte, aber nicht zugelassene Medikamente:				
Methotrexat		wöchentlich	52	1
Mycophenolat Mofetil		Kontinuierlich	Kontinuierlich	365

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus wurden gemäß der entsprechenden Fachinformationen (¹Fachinformation Benlysta® (Belimumab)) und den Angaben in der Lauerntaxe (²Fachinformation Calcium HEXAL® (Calcium); ³Fachinformation Azathioprin HEXAL® (Azathioprin)), (⁴Fachinformation Celebrex® (Celecoxib)), (⁵Fachinformation Resochin®

(Chloroquin)), (⁶Fachinformation Diclofenac Heumann® (Diclofenac)), (⁷Fachinformation Quensyl® (Hydroxychloroquin)), (⁸Fachinformation Ibuprofen-CT® (Ibuprofen)), (⁹Fachinformation Prednisolon AL® (Prednisolon)), (¹⁰Fachinformation Prednison HEXAL® (Prednison)) eingefügt. Belimumab wird als Zusatztherapie zur optimierten Standardtherapie gegeben. An anderer Stelle dieses Dokuments wird ausführlich auf die geltenden Therapieleitlinien zu SLE eingegangen. Daher sei an dieser Stelle nur kurz die Rationale zur Wahl der Zusammensetzung der Wirkstoffe, die Bestandteil einer solchen Standardtherapie sein können, für die Kostenermittlung genannt.

Für das deutsche Versorgungssetting gibt es umfangreiche Versorgungsdaten zu SLE aus der Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren beim Deutschen Rheumaforschungszentrum (DRFZ). Seit über 15 Jahren werden dort Daten zur Versorgung und dabei auch zur medikamentösen Therapie generell bei SLE gesammelt. Es gibt keine detaillierten Daten zu der hier definierten Zielpopulation, daher kann nur auf die allgemeine Standardtherapie zurückgegriffen werden (¹¹DRFZ data on file 2011). Ein durchschnittlicher SLE-Patient erhält im Verlauf seiner Erkrankung bzw. während des Jahres einen wechselnden Mix aus verschiedenen Wirkstoffen. Dies zeigte sich auch in den Phase III Zulassungsstudien (BLISS-Studien) zu Belimumab, die in Abschnitt 3.2 und in Modul 4 detailliert beschrieben werden (Studienberichte in Modul 5). Von den in Deutschland eingesetzten Wirkstoffen haben Methotrexat (7% aller Patienten in 2009) und Mycophenolat-Mofetil (MMF, 15% aller Patienten in 2009) (¹¹DRFZ data on file 2011) keine Zulassung zur Behandlung bei SLE (¹²GSK/HGS data on file 2011). Diese Wirkstoffe werden daher für die Basisanalyse der Kosten nicht eingebunden, aber informativ in den Kalkulationen genannt. Die verbleibenden Wirkstoffklassen nach den Daten der Kerndokumentation sind Glukokortikoide (67%), nichtsteroidale Anti-Rheumatika (NSAR) (17%), Hydroxychloroquin/Chloroquin (48%), Osteoporoseprophylaxe-Mittel (58%), Azathioprin (21%), andere, nicht genauer definierte Analgetika (21%) und Coxibe (4%). Neben diesen Arzneimitteln werden auch Biologika wie Rituximab in einzelnen Fällen (Größenordnung ca. 2-7% der gesamten Patienten-Population bzw. ca. 9% der Patienten mit schwerem SLE) in der Therapie eingesetzt (¹¹DRFZ data on file 2011; ¹³Lupus Therapy Monitor Q3 2010: Country-Specific Information (Market Research)). Um die hier entstehenden Kosten zu verdeutlichen, werden diese separat dargestellt, nicht aber in die Kostenberechnungen eingebunden.

Im weiteren Verlauf wird dieser nach Verordnungsanteilen gewichtete „Korb“ aus möglichen Therapien aus den Daten der Kerndokumentation als „durchschnittliche optimierte Standardtherapie“ in Deutschland angesetzt. Alle Wirkstoffe (mit Ausnahme von Biologika und Cyclophosphamid i.v.) kamen ebenfalls in den BLISS-Studien zum Einsatz. Abweichungen in der Häufigkeit des Einsatzes einzelner Wirkstoffe zwischen diesen klinischen Studien und der deutschen Versorgungssituation sind nach den vorliegenden Daten der Kerndokumentation zu beobachten ((¹¹DRFZ data on file 2011); siehe Abschnitt 3.1 für weitere Details zu den klinischen Studien). Die Daten der Kerndokumentation spiegeln am ehesten den deutschen Versorgungsalltag wider, weswegen sie hier verwendet werden, wenngleich Folgendes zu beachten ist: Die Kerndokumentation umfasst nicht ausschließlich Patienten mit hoher Krankheitslast entsprechend der Zulassung von Belimumab. Es ist davon

auszugehen, dass bei diesen Patienten mit hoher Krankheitslast auch mehr Arzneimittel eingesetzt werden. Die Kosten der Standardtherapie werden durch dieses Vorgehen in einem nicht quantifizierbaren Ausmaß unterschätzt, insbesondere auch durch die Nichtberücksichtigung von Off-Label eingesetzten Biologika wie Rituximab. Da Belimumab als Zusatztherapie angewendet werden wird, sind eventuelle Abweichungen in den Kosten bezüglich der Standardtherapie gleichermaßen beim Vergleich der beiden Alternativen (zu bewertendes Arzneimittel plus Standardtherapie versus zweckmäßige Vergleichstherapie), so dass letztlich ausschließlich die zusätzlichen, d.h. inkrementellen Kosten durch den Einsatz von Belimumab relevant ist. Wichtig ist an dieser Stelle die Transparenz bei der Berechnung der gewählten Wirkstoffe, die im Folgenden sowie den Anlagen gegeben ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-1). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Belimumab (Benlysta®)	Zielpopulation / Patientenpopulation mit Zusatznutzen: Erwachsene Patienten mit aktivem, Autoantikörper- positivem systemischen Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA- Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen	Jahr 1: 14
		Ab Jahr 2: 13
Optimierte Standardtherapie	Zielpopulation / Patientenpopulation mit Zusatznutzen: Erwachsene Patienten mit aktivem, Autoantikörper- positivem systemischen Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA- Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen	
Glukokortikoide:		
• Prednison		365
• Prednisolon		365
NSAR (Ibuprofen)		365
Hydroxychloroquin		365
Chloroquin		365
Osteoporose-Prophylaxe (Calcium)		365
Azathioprin		365
Andere Analgetika (Diclofenac)		365
Coxibe (Celecoxib)		365
Zusätzlich in der SLE-Therapie eingesetzte, aber nicht zugelassene Medikamente:		
Methotrexat	52	
Mycophenolat Mofetil	365	

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-28: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Belimumab (Benlysta®)	<p>DDD: $(10\text{mg} \cdot 70\text{kg}) / 28 \text{ (Tage)} = 25\text{mg}$</p> <p>Jahresdurchschnittsverbrauch (ab Jahr 2*): $13 \text{ Gaben} \times 10\text{mg} \cdot 70\text{kg} = 9.100 \text{ mg}$</p> <p>Geschlechtsspezifische Berechnung als Sensitivitätsanalyse:</p> <p>Frauen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechnerische geschlechtsspezifische DDD: $(10\text{mg} \cdot 68\text{kg}) / 28 \text{ Tage} = 24,29 \text{ mg}$ • Jahresdurchschnittsverbrauch (ab Jahr 2*): $13 \text{ Gaben} \times 10\text{mg} \cdot 68\text{kg} = 8.840 \text{ mg}$ <p>Männer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechnerische geschlechtsspezifische DDD: $(10\text{mg} \cdot 83\text{kg}) / 28 \text{ Tage} = 29,64\text{mg}$ • Jahresdurchschnittsverbrauch (ab Jahr 2*): $13 \text{ Gaben} \times 10\text{mg} \cdot 83\text{kg} = 10.790 \text{ mg}$
Optimierte Standardtherapie:	
Glukokortikoide (Prednison/Prednisolon)	DDD: 10mg; nach Kerndokumentation Annahme 5mg $365 \text{ Tage} \times 5\text{mg} = 1825 \text{ mg}$
NSAR (Ibuprofen)	DDD: 1,2g $365 \text{ Tage} \times 1,2 \text{ g} = 438 \text{ g}$
Hydroxychloroquin/Chloroquin	<p>Hydroxychloroquin: DDD: 0,516 g, lt. Fachinformation bei SLE 0,4 g/Tag $365 \text{ Tage} \times 0,4 \text{ g} = 146 \text{ g}$</p> <p>Chloroquin: DDD: 0,5 g, lt. Fachinformation ist die Maximaldosis für einen Erwachsenen (63-93 kg) bei 0,25g $365 \text{ Tage} \times 0,25 \text{ g} = 91,25 \text{ g}$</p>
Osteoporose-Prophylaxe (Calcium)	DDD: 0,5g $365 \text{ Tage} \times 0,5 \text{ g} = 182,5 \text{ g}$
Azathioprin	DDD: 0,15g $365 \text{ Tage} \times 0,15 \text{ g} = 54,75 \text{ g}$
Andere Analgetika (Diclofenac)	DDD: 0,1g $365 \text{ Tage} \times 0,1 \text{ g} = 36,5 \text{ g}$

Coxibe (Celecoxib)	DDD: 0,2g 365 Tage x 0,2 g = 73 g
Zusätzlich in der SLE-Therapie eingesetzte, aber nicht zugelassene Medikamente: Methotrexat	DDD: 2,5mg 52 Wochen x (2,5mg*7 Tage) = 884mg
Mycophenolat Mofetil	DDD: 2g 365 Tage x 2g = 730 g

*Anmerkung: Aufgrund einer anfänglichen Auftitrierung werden im 1. Jahr 14 Gaben Belimumab gegeben. Die Auftitrierung wird bei der Berechnung der DDD nicht berücksichtigt, da diese laut Definition die Dosierung in der Erhaltungstherapie abbildet.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Gemäß den Angaben der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2011 wurden die DDDs für die einzelnen Wirkstoffe der „durchschnittlichen optimierten Standardtherapie“ definiert (¹⁴DIMDI - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2011). Zur Berechnung einer DDD für Belimumab wurde analog der Methodik der DDD-Festlegung des wissenschaftlichen Instituts der Krankenkassen vorgegangen (¹⁵Wido - Wissenschaftliches Institut der AOK 2011). Es wurde die mittlere Erhaltungsdosis gemäß der Fachinformation (¹Fachinformation Benlysta® (Belimumab)) verwendet und auf einen 70kg schweren Patienten angewendet. Belimumab ist in der Erhaltungstherapie alle 28 Tage zu verabreichen. Diese DDDs werden im Folgenden zur Berechnung der Kosten herangezogen. Als Sensitivitätsanalysen wurden ergänzend geschlechtsspezifische Dosierungen und die sich daraus ableitenden Jahrestherapiekosten berechnet (¹⁶Statistisches Bundesamt 2011).

Einzig bei Hydroxychloroquin/Chloroquin bzw. bei den Glukokortikoiden wird bei der Berechnung von den DDDs abgewichen. Glukokortikoide werden bei SLE, den vorliegenden Daten aus der Kerndokumentation (¹¹DRFZ data on file 2011) zufolge, niedriger dosiert eingesetzt, als dies durch die DDD widerspiegelt wird. Darauf aufbauend wird als Annahme ein eher realistischer Wert von 5mg/Tag verwendet. Bei Hydroxychloroquin/Chloroquin sind die angegebenen DDDs nicht gedeckt von den Fachinformationen in Bezug auf SLE, die eine Dosierung von 0,4g bei Hydroxychloroquin bzw. 0,25g als Maximalwert bei Erwachsenen bei Chloroquin vorgeben. Daher wurden diese Angaben für die Kalkulation übernommen.

Bei einzelnen therapeutischen Bereichen wurden, wie der Tabelle 3-4 zu entnehmen ist, einzelne Wirkstoffe gesetzt. Am Beispiel NSAR wird intuitiv deutlich, dass theoretisch eine große Anzahl von generischen Wirkstoffen eingesetzt werden könnte, was für die Berechnung der Kosten jedoch nur zu minimalen Unterschieden im Ergebnis führen würde. Daher wird

Ibuprofen verwendet, da es in den Zulassungsstudien zu Belimumab das am häufigsten eingesetzte NSAR der Standardtherapie war. Bei den Glukokortikoiden wird Prednison/Prednisolon (Einsatz am häufigsten bei 40,3% bzw. am zweithäufigsten mit 28,8% der Patienten in den BLISS-Studien (Details hierzu siehe Modul 4), bei der Osteoporose-Prophylaxe Calcium, bei den anderen Analgetika Diclofenac (zweithäufigstes Analgetikum in den BLISS-Studien) und bei den Coxiben Celecoxib gesetzt.

Eine detaillierte Herleitung der einzelnen Wirkstoffe (einschließlich Methotrexat und Mycophenolatmofetil) (¹⁷Fachinformation Methotrexat HEXAL® (Methotrexat)), (¹⁸Fachinformation Mycophenolatmofetil HEXAL® (Mycophenolat)), (¹⁹Preisinformation Methotrexat HEXAL® (Methotrexat)), (²⁰Preisinformation Mycophenolatmofetil HEXAL® (Mycophenolat)) mit Rationale bzw. dann im Folgenden auch der Kosten soll nachstehend kurz dargestellt werden bzw. findet sich in den Anlagen zu Modul 3.3 in Modul 5 (¹²GSK/HGS data on file 2011).

Bei der optimierten Standardtherapie sind folgende Anmerkungen bzgl. getroffener Annahmen zu machen: Als Packungsgrößen werden die jeweils größten verfügbaren Packungen gewählt, da diese als wirtschaftlichste erachtet wird. Dies ist begründet durch den chronischen Charakter der Erkrankung. Sollten Teilpackungen im Jahr benötigt werden, wird auf die nächste volle Packung gerundet. Für die meisten Wirkstoffe bedeutet dies, dass in den Kalkulationen vier Packungen verwendet werden, da die Tabletten in 100er Packungen als N3 verfügbar sind. Es wird davon ausgegangen, dass bei einer notwendigen Einnahme von mehreren Tabletten pro Tag die optimale Stückelung in Bezug auf eine möglichst geringe Anzahl von Tabletten gewählt wird. Beispiel hierfür ist Azathioprin: Die Menge nach DDD ist 150 mg, also werden zwei Tabletten je 75mg angenommen und nicht drei je 50mg, die ebenfalls verfügbar wären. Abschließend sei bemerkt, dass für fast alle Wirkstoffklassen Festbetragsgruppen existieren (siehe Tabelle 3.5), weswegen für die Kalkulation stellvertretend ein Präparat in der Tabelle zur konkreten Berechnung ausgewählt wurde. Aufgrund der Festbetragsgruppen würden andere einzelne Produkte bei der Berechnung nur zu Verschiebungen der Kosten im Cent-Bereich führen, wie aus den Auszügen der Lauer-Taxe zu entnehmen ist (²¹Auszug Lauertaxe - Details aller zur Behandlung des Systemischen Lupus Erythematodes in Deutschland eingesetzten Medikamente).

Tabelle 3-29: Festlegung der Produkte für die Kalkulation der Kosten:

Wirkstoffbereich	Gesetzter Wirkstoff	Produkt	Wirkstärke je Tablette	Benötigte Wirkstoffmenge pro Tag	Frequenz der Gabe	Tabletten pro Packung	Packungen pro Jahr
Glukokortikoide	Prednison	Prednison Hexal 5mg	5	5	täglich	100 (N3)	4

	Prednisolon	Prednisolon AL 5mg	5	5	Täglich	100 (N3)	4
NSAR	Ibuprofen	Ibuprofen CT 600mg	600	1200	Täglich	100 (N3)	8
Hydroxy- chloroquin/ Chloroquin	Hydroxy- chloroquin	Quensyl Tabl. 200mg	200	400	Täglich	100 (N3)	8
	Chloroquin	Resochin Tabl. 250mg	250	250	Täglich	100 (N3)	4
Osteoporose-mittel	Calcium	Calcium 500 Hexal Brausetabletten	500	500	Täglich	100 (N3)	4
Azathioprin	Azathioprin	Azathioprin Hexal 75mg	75	150	Täglich	100 (N3)	8
andere Analgetika	Diclofenac	Diclofenac 100 retard Heumann Tabl.	100	100	Täglich	100 (N3)	4
Coxibe	Celecoxib	Celebrex 200 mg Hartkapseln	200	200	Täglich	100 (N3)	4
Zusätzlich in der SLE-Therapie eingesetzte, aber nicht zugelassene Medikamente:							
Methotrexat	Methotrexat	Methotrexat Hexal 7,5mg	7,5	7,5 (pro Woche)*	Wöchent- lich	30 (N3)	2
Mycophenolat Mofetil	Mycophenolat Mofetil	Mycophenolatm ofetil Hexal 500mg Tabl.	500	2000	täglich	150 (N2)	10

*- empfohlene Initialdosis bei Erwachsenen mit Rheumatoider Arthritis gemäß Fachinformation Methotrexat (¹⁷Fachinformation Methotrexat HEXAL® (Methotrexat))

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-30: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Belimumab (Benlysta®)	BENLYSTA® 120 mg Ampulle	Abgabe als Fertigarzneimittel	296,44€	258,79€
		Abgabe als Zubereitung	278,45€pro Ampulle + 79,73 €je Zubereitung (67€plus 19% MwSt.)	242,85€pro Ampulle + 79,73 €je Zubereitung
	BENLYSTA® 400 mg Ampulle	Abgabe als Fertigarzneimittel	965,64€	844,91€
		Abgabe als Zubereitung	928,14€pro Ampulle + 79,73€je Zubereitung (67€plus 19% MwSt.)	809,47€pro Ampulle + 79,73 €je Zubereitung
<p>Optimierte Standardtherapie:</p> <p>Glukokortikoide</p> <p>NSAR</p> <p>Hydroxychloroquin/Chloroquin</p> <p>Osteoporose-Prophylaxe</p> <p>Azathioprin</p> <p>Andere Analgetika</p> <p>Coxibe</p> <p>Zusätzlich in der SLE-Therapie eingesetzte, aber nicht zugelassene Präparate:</p> <p>Methotrexat</p> <p>Mycophenolat Mofetil</p> <p>(Kosten gemäß Lauer-Taxe: Stand 15.06.2011)</p>	<p>Prednison Hexal® 5mg</p> <p>Prednisolon AL® 5mg</p> <p>Ibuprofen CT® 600mg</p> <p>Quensyl® Tabl. 200mg</p> <p>Resochin® Tabl. 250mg</p> <p>Calcium 500 Hexal® Brausetabl.</p> <p>Azathioprin Hexal® 75mg</p> <p>Diclofenac 100 retard Heumann®</p> <p>Celebrex® 200mg Hartkapseln</p> <p>Methotrexat Hexal® 7,5mg</p> <p>Mycophenolat Mofetil Hexal ® 500mg Tabl.</p>	<p>15,39€*</p> <p>13,73€*</p> <p>17,23€*</p> <p>28,16€*</p> <p>23,78€*</p> <p>20,62€*</p> <p>56,29€</p> <p>14,88€*</p> <p>134,72€</p> <p>32,71€*</p> <p>485,72€</p>	<p>13,34€</p> <p>11,39€</p> <p>15,18€</p> <p>26,11€</p> <p>21,73€</p> <p>18,58€</p> <p>52,07€</p> <p>12,83€</p> <p>117,14€</p> <p>28,89€</p> <p>461,51€</p>	

* Festbetragsgruppe und vielfach zusätzlich Sondervereinbarungen mit bestimmten Krankenkassen bestehend

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für Belimumab wurden die aufgeführten Apothekenverkaufspreise, wie sie zur Produkteinführung an die LAUER-TAXE gemeldet wurden, verwendet. Bisher liegen noch keine Daten vor, ob Belimumab vorrangig als Fertigarzneimittel abgegeben und der behandelnde Arzt die Infusionslösung selbst in der Praxis herstellen wird, oder ob Belimumab als Zubereitung vom Apotheker abgegeben wird. Aus diesem Grund wurden die Preise für beide Abgabemöglichkeiten aufgeführt und mit den entsprechenden Auf- und Abschlägen berechnet. Für Fertigarzneimittel wurde mit einem Apothekenaufschlag von 3% auf den Apothekeneinkaufspreis ohne MwSt. + 8,10€ plus MwSt. abzüglich des Apothekenrabattes von 2,05€ kalkuliert. Für die Zubereitung ist der Apothekeneinkaufspreis pro Ampulle plus einer einmaligen Zubereitungspauschale von 67 € für monoklonale Antikörper plus MwSt. angegeben. Für die anderen Präparate wurden die Apothekenverkaufspreise sowohl vor als auch nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte entsprechend der LAUER-TAXE (Stand: 15.06.2011) aufgeführt (²²Preisinformation Calcium HEXAL® (Calcium)), (²³Preisinformation Azathioprin HEXAL® (Azathioprin)), (²⁴Preisinformation Celebrex® (Celecoxib)), (²⁵Preisinformation Resochin® (Chloroquin)), (²⁶Preisinformation Diclofenac Heumann® (Diclofenac)), (²⁷Preisinformation Quensyl® (Hydroxychloroquin)), (²⁸Preisinformation Ibuprofen-CT® (Ibuprofen)), (²⁹Preisinformation Prednisolon AL® (Prednisolon)), (³⁰Preisinformation Prednison HEXAL® (Prednison)). Es ist zu berücksichtigen, dass somit noch die Arzneimittelpreisverordnung mit Gültigkeit im Jahr 2011 gilt. Durch die Neuregelung des Großhandelszuschlages werden preisgünstige Packungen, wie sie in der Standardtherapie hauptsächlich verwendet werden, im Jahr 2012 relativ gesehen teurer, während hochpreisige Arzneimittel relativ billiger werden. Dieser Ansatz überschätzt somit die Jahrestherapiekosten von Belimumab und unterschätzt die Jahrestherapiekosten der Standardtherapie. Gemäß der Vorgaben zur Dossiererstellung werden bei den folgenden Kalkulationen aus Sicht der GKV keine Patientenzuzahlungen berücksichtigt.

Die Details der Kalkulation der Standardtherapie können sowohl in der vorstehenden Tabelle unter 3.3.2 „Festlegung der Produkte für die Kalkulation der Kosten“ als auch der nachfolgenden Tabelle sowie in der beigefügten Excel-Datei zu Modul 3 in Anlagen Modul 5 nachvollzogen werden (¹²GSK/HGS data on file 2011).

Tabelle 3-31: Herleitung der Summe der Gesamtkosten (in €) für die Standardtherapie:

Produkt	Apothekenabgabepreis	Pflicht-rabatt des Herstellers lt. Lauer-Taxe	Pflicht-rabatt der Apotheke	Preis für die Krankenkasse	Packg pro Jahr	Summe/Jahr für Krankenkasse	Ver-sorgungs-anteil lt. Kern-dokumentation in %	Anteilige Kosten für den Durchschnitts-patienten/ Jahr
---------	----------------------	---	-----------------------------	----------------------------	----------------	-----------------------------	---	--

Prednison Hexal 5mg	15,39	-	2,05	13,34	4	53,36	0,402	21,45
Prednisolon AL 5mg	13,73	0,29	2,05	11,39	4	45,56	0,268	12,21
Ibuprofen CT 600mg	17,23	-	2,05	15,18	8	121,44	0,17	20,64
Quensyl Tabl. 200mg	28,16	-	2,05	26,11	8	208,88	0,36	75,20
Resochin Tabl. 250mg	23,78	-	2,05	21,73	4	86,92	0,12	10,43
Calcium 500 Hexal Brause- tabletten	20,62	1,01	1,03	18,58	4	74,32	0,58	43,11
Azathioprin Hexal 75mg	56,29	2,17	2,05	52,07	8	416,56	0,21	87,48
Diclofenac 100 retard Heumann Tabl.	14,88	-	2,05	12,83	4	51,32	0,21	10,78
Celebrex 200 mg Hartkapseln	134,72	15,53	2,05	117,14	4	468,56	0,04	18,74
Summe der Gesamtkosten für die Standardtherapie nach GBA - Definition eines Durchschnittspatienten mit SLE aus Sicht der Krankenkassen pro Jahr								300,04
(Es bleibt zu berücksichtigen, dass diese Kalkulation auf den bestverfügbaren Daten aus der Kerndokumentation aufbaut und mit Unsicherheit behaftet ist. Folglich können die tatsächlichen Kosten von den hier berechneten abweichen.)								

Methotrexat Hexal 7,5mg	32,71	1,77	2,05	28,89	2	57,78	0,07	4,04
----------------------------	-------	------	------	-------	---	-------	------	------

Mycophenolat Mofetil	485,72	22,16	2,05	461,51	10	4615,10	0,15	692,27
Summe der Gesamtkosten für die Standardtherapie nach Daten der Kerndokumentation eines Durchschnittspatienten mit SLE aus Sicht der Krankenkassen pro Jahr								966,35
<small>(Es bleibt zu berücksichtigen, dass diese Kalkulation auf den bestverfügbaren Daten aus der Kerndokumentation aufbaut und mit Unsicherheit behaftet ist. Folglich können die tatsächlichen Kosten von den hier berechneten abweichen.)</small>								

(Kosten gemäß Lauer-TAXE: Stand 15.06.2011)

Wie bereits vorstehend erwähnt, können bei der Standardtherapie theoretisch eine Vielzahl generischer Wirkstoffe eingesetzt werden. Die Unterschiede im Ergebnis sind jedoch minimal. Aus diesem Grund wurden für die Berechnung der Kosten der Basiskalkulation die Wirkstoffe gewählt, die in den klinischen Studien bzw. der Kerndokumentation am häufigsten bzw. zweithäufigsten verwendet wurden. Eine ausführliche Zusammenstellung aller verfügbaren Präparate dieser Wirkstoffe inklusive aller Hersteller, Packungsgrößen, Wirkstärken und ggf. Auflistung bestehender Festbeträge findet sich in den Anlagen zu Modul 3.3. in Modul 5 (Auswahlkriterium: von mindestens 3% aller Patienten in den BLISS Studien erhalten) (²¹Auszug Lauertaxe - Details aller zur Behandlung des Systemischen Lupus Erythematodes in Deutschland eingesetzten Medikamente).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Belimumab (Benlysta®)	Zielpopulation / Patientenpopulation mit Zusatznutzen: Erwachsene Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischen Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen	Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern (EBM-Ziffer: 01510)	Jahr 1: 14 Ab Jahr 2: 13	Jahr 1: 14 Ab Jahr 2: 13
Optimierte Standardtherapie	Zielpopulation / Patientenpopulation mit Zusatznutzen:			
Glukokortikoide (Prednison/Prednisolon)	Erwachsene Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischen Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen	Keine erforderlich	n/a	n/a
NSAR (Ibuprofen)		Keine erforderlich	n/a	n/a
Hydroxychloroquin / Chloroquin		Keine erforderlich	n/a	n/a
Osteoporose-Prophylaxe (Calcium)		Keine erforderlich	n/a	n/a
Azathioprin		Keine erforderlich	n/a	n/a
Andere Analgetika (Diclofenac)		Keine erforderlich	n/a	n/a
Coxibe (Celecoxib)		Keine erforderlich	n/a	n/a
Zusätzlich in der SLE-Therapie eingesetzte, aber nicht zugelassene				

Präparate:				
Methotrexat		Keine erforderlich	n/a	n/a
Mycophenolat Mofetil		Keine erforderlich	n/a	n/a

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Bei Belimumab handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper, der i.v. verabreicht wird. Die Angaben wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen (³¹Kassenärztliche Bundesvereinigung 2011).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-8 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-33: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern (EBM-Ziffer: 01510)	0 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß dem EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung ist die Zusatzpauschale 01510 nur für eine Beobachtung und Betreuung von mehr als 2 Stunden abrechnungsfähig (³¹Kassenärztliche Bundesvereinigung 2011). Da die Herstellung der Infusionslösung von Belimumab maximal 30 Minuten betragen sollte und die Infusionslösung über einen Zeitraum von 1 Stunde infundiert wird, werden keine 2 Stunden erreicht (¹Fachinformation Benlysta® (Belimumab)). Somit entstehen durch die Gabe von Belimumab keine GKV-relevanten zusätzlichen Kosten.

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-8 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-9 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Abschnitt 3.2.3 Tabelle 3-12

(Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Abschnitt 3.2.4 Tabelle 3-13 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-34: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Belimumab (Benlysta®)	Zielpopulation / Patientenpopulation mit Zusatznutzen: Erwachsene Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischen Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen	Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern (EBM-Ziffer: 01510)	0 €	0 €
Optimierte Standardtherapie Glukokortikoide (Prednison/Prednisolon)	Zielpopulation / Patientenpopulation mit Zusatznutzen: Erwachsene Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischen Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen	Keine	n/a	n/a
NSAR (Ibuprofen)		Keine	n/a	n/a
Hydroxychloroquin / Chloroquin		Keine	n/a	n/a
Osteoporose-Prophylaxe (Calcium)		Keine	n/a	n/a
Azathioprin		Keine	n/a	n/a
Andere Analgetika (Diclofenac)		Keine	n/a	n/a
Coxibe (Celecoxib)		Keine	n/a	n/a
Zusätzlich in der SLE-Therapie eingesetzte, aber				

nicht zugelassene Präparate:				
Methotrexat		Keine	n/a	n/a
Mycophenolat Mofetil		Keine	n/a	n/a

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-11 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3 Tabelle 3-12 sowie Abschnitt 3.2.4 Tabelle 3-13 aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten GKV pro Patient in Euro (Kostenberechnung auf Basis eines 70kg schweren Patienten; inklusive Verwurf) (Kostenberechnung auf mg-Basis; folglich sind in den folgenden Tabellen Rundungsungenauigkeiten zu finden; detaillierte Kostenberechnung in den Anlagen)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a (auf Basis von 7.044 maximal in der zugelassenen Indikation in Frage kommenden Patienten mit Zusatznutzen; siehe Modul 3.2.3.)*
Belimumab (Benlysta®)	Zielpopulation / Patientenpopulation mit Zusatznutzen: Erwachsene Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischen Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen	<p>Abgabe als Fertigarzneimittel</p> <p>Arzneimittelkosten pro Gabe: BENLYSTA® 120mg x 6 Ampullen: 258,79€ x 6 = 1.552,74€</p> <p>Jahresarzneimittelkosten :</p> <p><u>Jahr 1 (14 Gaben):</u> 1.552,74€ x 14 = 21.738,36€</p> <p><u>Ab Jahr 2 (13 Gaben):</u> 1.552,74€ x 13 = 20.185,62€</p> <p>Kosten für die SLE-Basistherapie betragen 300,04 Euro.</p> <p>Die Details der Berechnung finden sich nachstehend bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Weitere GKV-Leistungen: 0 €</p>	<p>Abgabe als Fertigarzneimittel</p> <p><u>Jahr 1 (14 Gaben):</u> (21.738,36€+ 300,04€) x 7.044 Patienten = 155.238.489,60€</p> <p><u>Ab Jahr 2 (13 Gaben):</u> (20.185,62€+ 300,04€) x 7.044 Patienten = 144.300.989,04€</p>

		<p>Chloroquin (4 * N3 und 12%): 10,43 €</p> <p>Calcium (4 * N3 und 58%): 43,11 €</p> <p>Azathioprin (8 * N3 und 21%): 87,48 €</p> <p>Diclofenac (4 * N3 und 21%): 10,78 €</p> <p>Celecoxib (4 * N3 und 4%): 18,74 €</p> <p>Summe gewichtetes Mittel der Jahreskosten je Patient (nach G BA Definition der Standardtherapie):</p> <p>300,04 €</p> <p>Summe gewichtetes Mittel der Jahreskosten je Patient (nach Daten der Kerndokumentation):</p> <p>[Methotrexat (2 * N3 und 7%) Mycophenolat Mofetil (10 * N2 und 15%)]</p> <p>996,35€</p>	<p>Zusätzlich in der SLE-Therapie eingesetzte, aber nicht zugelassene Präparate (nach Daten der Kerndokumentation):</p> <p>996,35€x 7.044 Patienten = 7.018.289,40 €</p>
--	--	---	---

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3 Tabelle 3-12 sowie Abschnitt 3.2.4 Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

* Man könnte vermuten, dass der Anteil der gesetzlich versicherten Patienten mit SLE höher als der generelle Anteil der gesetzlich Versicherten in der Bevölkerung ist, da ein Wechsel für diese Personen in die PKV nach Erstdiagnose des SLE mit geringer Wahrscheinlichkeit verbunden sein könnte. Da dies allerdings nur Vermutungen sind, die sich nicht belegen lassen, wird auch für die Berechnung der Jahrestherapiekosten die Annahme eines 90%-igen Anteils beibehalten.

Da sich die Prävalenz beim SLE zwischen den Geschlechtern unterscheidet und Benlysta® als parenterale Zubereitung nach kg Körpergewicht verabreicht wird, sollen im Folgenden die Jahrestherapiekosten für die GKV nach Männern und Frauen getrennt berechnet werden.

Frauen:

Das Durchschnittsgewicht aller deutschen Frauen mit einem Mindestalter von 18 Jahren beträgt 68 kg (¹⁶Statistisches Bundesamt 2011). Aufgrund der Verfügbarkeit von Belimumab als 120 mg und als 400 mg Packung werden für die einmalige Gabe 6 x 120 mg Belimumab (inklusive Verwurf) benötigt. Insofern ergeben sich für eine 68kg und eine 70kg schwere Patientin die gleichen Kosten. Im Folgenden sollen daher nur die Jahrestherapiekosten der GKV insgesamt dargestellt werden. Bei der Schätzung der Anzahl der Frauen wird hierbei auf die Angaben aus Modul 3.2.3 zurückgegriffen, wonach es 10mal mehr Frauen als Männer mit SLE gibt.

Abgabe als Fertigarzneimittel:

- Jahr 1 (14 Gaben): $(21.738,36\text{€} + 300,04\text{€}) \times 6.404 \text{ Patientinnen} = 141.136.219,04\text{€}$
- Ab Jahr 2 (13 Gaben): $(20.185,62\text{€} + 300,04\text{€}) \times 6.404 \text{ Patientinnen} = 131.190.166,64\text{€}$

Abgabe als Zubereitung:

- Jahr 1 (14 Gaben): $(21.515,62\text{€} + 300,04\text{€}) \times 6.404 \text{ Patientinnen} = 139.707.486,64\text{€}$
- Ab Jahr 2 (13 Gaben): $(19.978,79\text{€} + 300,04\text{€}) \times 6.404 \text{ Patientinnen} = 129.865.627,32\text{€}$

Männer:

Das Durchschnittsgewicht deutscher Männer im Alter ab 18 Jahren liegt bei 83kg (¹⁶Statistisches Bundesamt 2011). Dieses Gewicht dient als Grundlage der folgenden Kostenberechnung. Für eine Gabe Belimumab werden folglich 7 Ampullen x 120mg benötigt; Verwurf wurde bei der Berechnung eingeschlossen. Bei der Schätzung der Anzahl Männer werden die Angaben aus Modul 3.2.3 herangezogen.

Abgabe als Fertigarzneimittel:

- Jahr 1 (14 Gaben): $(21.738,36\text{€} + 300,04\text{€}) \times 640 \text{ Patienten} = 16.423.334,40\text{€}$
- Ab Jahr 2 (13 Gaben): $(20.185,62\text{€} + 300,04\text{€}) \times 640 \text{ Patienten} = 15.263.955,20\text{€}$

Abgabe als Zubereitung:

- Jahr 1 (14 Gaben): $(21.515,62\text{€} + 300,04\text{€}) \times 640 \text{ Patienten} = 16.137.958,40\text{€}$
- Ab Jahr 2 (13 Gaben): $(19.978,79\text{€} + 300,04\text{€}) \times 640 \text{ Patienten} = 14.998.963,20\text{€}$

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Mit Belimumab kommt das erste Biologikum mit einer Zulassung in der Therapie des systemischen Lupus Erythematoses auf den Markt. Aus diesem Grund kann die Entwicklung des Versorgungsanteils, d.h. des Anteils der Patienten, die Belimumab erhalten, nur geschätzt werden. In anderen verwandten Indikationen sind biologische Wirkstoffe bereits länger auf dem Markt. Wird nun angenommen, dass sich Biologika in der SLE - Therapie ähnlich entwickeln wie Biologika in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis, kann die Kerndokumentation aus den Jahren 2000-2009 (³²DRFZ data on file 2011) als Approximation zur Hilfe genommen werden. Hier zeigte sich, dass im Jahr 2000, d.h. ein Jahr nach Markteintritt der ersten Biologika lediglich 2,0% der Betroffenen die beiden verfügbaren Biologika erhielten. Im fünften Jahr war der Anteil auf 10,4% der Patienten mit Rheumatoider Arthritis angestiegen (³²DRFZ data on file 2011). Während im Fall von SLE die Abdeckung der Patienten kurzfristig voraussichtlich zum größten Teil auf Belimumab als einzig zugelassenem Biologikum zurückgeführt werden kann, ist mittel- und langfristig mit dem Markteintritt weiterer Biologika zu rechnen. Ob sich diese Marktdynamik bei SLE ähnlich vollziehen wird, kann vor allem mittel- und langfristig nicht weiter bewertet werden. Es sei jedoch angemerkt, dass durch die Vielfalt an verfügbaren Therapien ein viel größerer Marktdruck vorhanden war, der sich bei SLE aufgrund der Komplexität der Erkrankung und der damit verbundenen Schwierigkeiten bei der Durchführung klinischer Studien vermutlich auch langfristig nicht ergeben wird.

Wie die klinischen Phase III-Studien zeigten, führte eine Therapie mit Belimumab (10 mg/kg) zu Abbruchraten wegen unerwünschter Ereignisse nach 52 Wochen von 5% bzw. 7% (³³Navarra et al. 2011), (³⁴GSK/HGS data on file 2010) bzw. nach 76 Wochen von 8,4% (³⁵Furie et al. 2011).

Gemäß diesen Studienabbrüchen würden sich die anfallenden Jahrestherapiekosten pro Patient für Belimumab entsprechend verringern.

Es ist davon auszugehen, dass Belimumab sowohl in der ambulanten Versorgung, in der Regel durch Fachärzte der Rheumatologie, als auch in Krankenhausambulanzen zum Einsatz kommen wird. Wenn überhaupt, wird stationär lediglich der Beginn der Einstellung auf Belimumab durchgeführt bzw. gegebenenfalls eine Infusion während eines stationären Krankenhausaufenthaltes verabreicht, falls dieser in diesen Zeitraum fällt (Gabe alle 28 Tage). In der Anwendung von Belimumab gibt es im ambulanten und stationären Bereich keine Unterschiede.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der gerade beschriebenen Probleme bei der mittel- und langfristigen Entwicklung der Versorgungsanteile sollen an dieser Stelle lediglich die wahrscheinlichen geschätzten inkrementellen Kosten für Belimumab plus optimierte Standardtherapie im ersten Jahr, im dritten Jahr und im fünften Jahr nach Markteintritt genannt werden:

Zusätzliche Kosten für Belimumab (als Zusatztherapie zur optimierten Standardtherapie) (n = 7.044; unter Annahme 100%iger Therapietreue und ohne Berücksichtigung von Therapieabbrüchen; Anteile analog Kerndokumentation bei Rheumatoider Arthritis in den ersten 5 Jahren nach Marktzulassung) (³²DRFZ data on file 2011):

Jahr 1	2,0% Versorgungsanteil	inkrementelle Kosten: 3.062.500,16 €
Jahr 3	5,0% Versorgungsanteil	inkrementelle Kosten: 7.656.250,39 €
Jahr 5	10% Versorgungsanteil	inkrementelle Kosten: 15.312.500,78 €

Für die Kalkulation wurde der Preis für die Abgabe von Belimumab als Fertigarzneimittel im ersten Jahr laut Tabelle 3-11

Tabelle 3-11 verwendet. Die Details der Berechnung finden sich in den Anlagen zu Modul 3.3 in Modul 5 (¹²GSK/HGS data on file 2011).

Würde für die Kalkulation der Preis für die Abgabe von Belimumab als Fertigarzneimittel ab Jahr 2 (d.h. 13 anstelle von 14 jährlichen Gaben) laut Tabelle 3-11 herangezogen, sähen die zusätzlichen Kosten wie folgt aus:

Jahr 1	2,0% Versorgungsanteil	inkrementelle Kosten: 2.843.750,15 €
Jahr 3	5,0% Versorgungsanteil	inkrementelle Kosten: 7.109.375,36 €
Jahr 5	10% Versorgungsanteil	inkrementelle Kosten: 14.218.750,73 €

Die tatsächlichen zu erwartenden Kosten werden größenordnungsmäßig in einem Bereich zwischen den beiden obigen Varianten liegen, da sich die Versorgungsanteile (nach dem ersten Jahr ab Inverkehrbringung) jeweils zusammensetzen werden aus einem Anteil von Patienten mit 14 und einem Anteil mit 13 jährlichen Gaben.

Des Weiteren sollte berücksichtigt werden, dass Belimumab in Patientengruppen mit schwerem aktiven Lupus des Zentralnervensystems, schwerer aktiver Lupusnephritis, HIV, früherer oder aktueller Hepatitis B oder C, Hypogammaglobulinämie (IgG <400 mg/dl) oder IgA-Mangel (IgA <10mg/dl) oder größerer Organtransplantation oder hämatopoetischer Stammzell-/Knochenmarktransplantation oder Nierentransplantation in der Vorgeschichte nicht untersucht wurden und nicht empfohlen wird. Bei gemeinsamer Verabreichung von Belimumab mit anderen auf die B-Zellen abzielenden Therapien oder mit Cyclophosphamid ist Vorsicht geboten (vgl. Fachinformation Belimumab). Zur Anzahl dieser Patientengruppen liegen keine epidemiologischen Daten vor, so dass keine explizite Kostenberechnung vorgenommen wurde. Diese Warnhinweise bzw. Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Belimumab können sich jedoch ggf. auch im Versorgungsgrad niederschlagen und die zu erwartenden Kosten für die GKV um diesen Patientenanteil verringern.

Auch erscheint es möglich, dass Patienten, die derzeit aufgrund einer unzureichenden Versorgung mit verfügbaren in-label Präparaten off-label mit Rituximab behandelt werden, nach der Einführung von Belimumab auf dieses Präparat umgestellt werden. Da die Differenz der Jahrestherapiekosten von Belimumab im Vergleich zu Rituximab deutlich niedriger ist als gegenüber der Basismedikation, würde sich die Umstellung von einem Biologikum auf ein anderes Biologikum bzgl. zusätzlicher Kosten für die GKV weniger stark auswirken als die Darstellung der Kosten der Zusatztherapie weiter oben im Text vermuten ließe.

Tabelle 3-36: Darstellung der Herleitung der Kosten von Rituximab (Mabthera®) (³⁶Fachinformation Mabthera® (Rituximab); ³⁷Preisinformation Mabthera® (Rituximab));

	Hersteller- abgabe- preis	Apotheken- einkaufs- preis	Apotheken- verkaufspreis	Pflichtrabatt des Apothekers	Pflichtrabatt des pharma- zeutischen Unter- nehmers	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebe- ner Rabatte
500mg Inf. Lsg. Konzentrat	1.621,26 €	1.679,48 €	2.068,17 €	2,05€	297,78€	1768,34€

(Kosten gemäß Lauer-TAXE: Stand 15.06.2011)

Daraus ergeben sich für die GKV bei einem Behandlungszyklus von 2 Infusionen zu je 1000mg innerhalb von 2 Wochen und 2 Behandlungszyklen (³⁶Fachinformation Mabthera® (Rituximab)); ³⁸Merrill et al. 2010) die folgenden Kosten:

- Kosten/Zyklus: 7073,36€
- Jahrestherapiekosten (2 Zyklen): 14.146,72€

Ebenfalls sollte an dieser Stelle, die bereits in Modul 3.2 dargestellte enorme Krankheitslast der Patienten und ihrer Familien aufgrund der Erkrankung SLE und der bis dato unzureichende Behandlungssituation nicht unberücksichtigt bleiben. Einschränkungen, die innerhalb der Familie getragen werden, sowie indirekte Kosten aufgrund von Arbeits- und/oder Berufsunfähigkeit werden in der vorstehenden Kostenberechnung nicht widerspiegelt.

Weiterhin sollten bei einer Gesamtkostenbetrachtung Verschiebungen einzelner Kostenblöcke Berücksichtigung finden. Ein Vergleich von Huscher et al. (³⁹Huscher D et al. 2010) von Datensätze der Kerndokumentation aus den Jahren 2002 versus 2008 zu rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis und Psoriasis-Arthritis zeigte, dass gestiegenen direkten Kosten für Medikamente, welche auf eine breitere Anwendung von Biologikatherapien zurückzuführen ist, gesunkene indirekte Kosten für Arbeitsunfähigkeitszeiten und vorzeitiger Berentung entgegen stehen. Kirchhoff et al. (⁴⁰Kirchhoff et al. 2011) kamen bei einem Vergleich zweier Kohorten von Patienten mit Rheumatoider Arthritis aus den Jahren 1997/1998 versus 2002 zu einem ähnlichen Ergebnis.

Da mit Belimumab das erste für SLE zugelassene Biologikum auf dem Markt verfügbar ist, kann durch dessen Einsatz eine vergleichbare Veränderung in den Kosten vermutet werden. Wie in Modul 4 detailliert dargestellt, konnte in den klinischen Studien die Anzahl von Schüben bei Patienten in der Verumgruppe gesenkt werden. Obwohl eine Quantifizierung der Höhe der hieraus resultierenden Kosten schwer fällt und mit Unsicherheit behaftet ist, konnte eine retrospektive Krankheitskostenstudie in Deutschland zeigen, dass die Kosten für Patienten, die einen oder mehrere Schübe in den vergangenen 2 Jahren hatten, deutlich höher waren, als bei Patienten ohne einen Schub. Gerade die Anzahl schwerer Schübe hatte einen Einfluss auf die Höhe der anfallenden Kosten (⁴¹Richter et al. 2012).

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Daten zur Patientenpopulation nach Abschnitt 3.2; Behandlungsmodus gemäß der jeweiligen Fachinformation; der Jahresdurchschnittsverbrauch wurde anhand der DDDs berechnet, welche aus der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD Angaben für Deutschland im Jahre 2011 entnommen werden können; für Belimumab wurde der Methodik der DDD-

Festlegung des wissenschaftlichen Instituts der Krankenkassen gefolgt; Kosten der notwendigen GKV Leistungen nach dem EBM, welcher von der KBV veröffentlicht wird; Arzneimittelkosten gemäß Meldung an die Lauer-Taxe; bei den Angaben zu Versorgungsanteilen wurden sich an den Daten der Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren orientiert; Details der Kostenkalkulation und zur Auswahl der Vergleichswirkstoffe können der detaillierten Berechnung im Anhang entnommen werden; Angaben zu Therapieabbrüchen stammen aus den Zulassungsstudien.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

Referenzliste

1. GSK 13-7-2011, "Fachinformation Benlysta® (Belimumab)"
2. HEXAL 2011, "Fachinformation Calcium HEXAL® (Calcium)"
3. HEXAL 2011, "Fachinformation Azathioprin HEXAL® (Azathioprin)"
4. ACA Müller 2011, "Fachinformation Celebrex® (Celecoxib)"
5. Kohl Pharma 2011, "Fachinformation Resochin® (Chloroquin)"
6. Heunet Pharma 2011, "Fachinformation Diclofenac Heumann® (Diclofenac)"
7. Sanofi-Aventis 2011, "Fachinformation Quensyl® (Hydroxychloroquin)"
8. CT Arzneimittel 2011, "Fachinformation Ibuprofen-CT® (Ibuprofen)"
9. ALIUD PHARMA 2011, "Fachinformation Prednisolon AL® (Prednisolon)"
10. HEXAL 2011, "Fachinformation Prednison HEXAL® (Prednison)"
11. DRFZ data on file. Daten der Kerndokumentation 2009. 2011.
Ref Type: Slide
12. GSK/HGS data on file. Kostenkalkulation Belimumab und Standardtherapie. 2011.
Ref Type: Slide
13. 2010, "Lupus Therapy Monitor Q3 2010: Country-Specific Information (Market Research)"
14. DIMDI - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, WIdO Wissenschaftlichen Institut der AOK 2011, "Anatomisch-therapeutischchemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben

- für Deutschland im Jahre 2011"
<http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2011/atc-ddd-amtlich-2011.pdf> (eingesehen am 25-3-2011)
15. Wido - Wissenschaftliches Institut der AOK 2011, *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt - Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung.*
 16. Statistisches Bundesamt 5-12-2011, "Körpermaße nach Altersgruppen"
<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Gesundheitszustand/Tabellen/Content50/Koerpermasse.templateId=renderPrint.psml> (eingesehen am 5-12-2011)
 17. HEXAL 2011, "Fachinformation Methotrexat HEXAL® (Methotrexat)"
 18. HEXAL 2011, "Fachinformation Mycophenolatmofetil HEXAL® (Mycophenolat)"
 19. HEXAL 2011, "Preisinformation Methotrexat HEXAL® (Methotrexat)"
 20. HEXAL 2011, "Preisinformation Mycophenolatmofetil HEXAL® (Mycophenolat)"
 21. GSK/HGS data on file 2011, "Auszug Lauertaxe - Details aller zur Behandlung des Systemischen Lupus Erythematoses in Deutschland eingesetzten Medikamente"
 22. HEXAL 2011, "Preisinformation Calcium HEXAL® (Calcium)"
 23. HEXAL 2011, "Preisinformation Azathioprin HEXAL® (Azathioprin)"
 24. ACA Müller 2011, "Preisinformation Celebrex® (Celecoxib)"
 25. Kohl Pharma 2011, "Preisinformation Resochin® (Chloroquin)"
 26. Heunet Pharma 2011, "Preisinformation Diclofenac Heumann® (Diclofenac)"
 27. Sanofi-Aventis 2011, "Preisinformation Quensyl® (Hydroxychloroquin)"
 28. CT Arzneimittel 2011, "Preisinformation Ibuprofen-CT® (Ibuprofen)"
 29. ALIUD PHARMA 2011, "Preisinformation Prednisolon AL® (Prednisolon)"
 30. HEXAL 2011, "Preisinformation Prednison HEXAL® (Prednison)"
 31. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2011, "Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen"
<http://www.kbv.de/ebm2011/EBMGesamt.htm> (eingesehen am 24-6-2011)
 32. DRFZ data on file. Kerndokumentation - Aktuelle Therapie mit Biologika bei Patienten mit gesicherter RA, 2000-2009. 2011.
Ref Type: Slide

33. Navarra, S. V., Guzman, R. M., Gallacher, A. E., Hall, S., Levy, R. A., Jimenez, R. E., Li, E. K., Thomas, M., Kim, H. Y., Leon, M. G., Tanasescu, C., Nasonov, E., Lan, J. L., Pineda, L., Zhong, Z. J., Freimuth, W., Petri, M. A. 2011, "Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial", *Lancet*, vol. 377, no. 9767, pp. 721-731.
34. GSK/HGS data on file 2010, *Clinical Study Report: HGS1006-C1056.CSR: A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 76-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)*.
35. Furie, R., Petri, M., Zamani, O., Cervera, R., Wallace, D. J., Tegzova, D., Sanchez-Guerrero, J., Schwarting, A., Merrill, J. T., Chatham, W. W., Stohl, W., Ginzler, E. M., Hough, D. R., Zhong, Z. J., Freimuth, W., van Vollenhoven, R. F. 2011, "A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 63, no. 12, pp. 3918-3930.
36. Roche 2011, "Fachinformation Mabthera® (Rituximab)"
37. Roche 2011, "Preisinformation Mabthera® (Rituximab)"
38. Merrill, J. T., Neuwelt, C. M., Wallace, D. J., Shanahan, J. C., Latinis, K. M., Oates, J. C., Utset, T. O., Gordon, C., Isenberg, D. A., Hsieh, H. J., Zhang, D., Brunetta, P. G. 2010, "Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 62, no. 1, pp. 222-233.
39. Huscher D, Thiele K., Sengler C, Fischer K, Kötter I, Hoese G, Zink A.
Kostenveränderung für rheumatoide Arthritis, ankylosierende Spondylitis, Psoriasis-Arthritis und systemischen Lupus erythematoses bei rheumatologisch betreuten Patienten zwischen 2002 und 2008 . Poster präsentiert auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie - DGRh . 2010.
Ref Type: Abstract
40. Kirchhoff, T., Ruof, J., Mittendorf, T., Rihl, M., Bernateck, M., Mau, W., Zeidler, H., Schmidt, R. E., Merkesdal, S. 2011, "Cost of illness in rheumatoid arthritis in Germany in 1997-98 and 2002: Cost drivers and cost savings", *Rheumatology*, vol. 50, no. 4, pp. 756-761.
41. Richter, J., Schneider, M., Unmüßig, V., Schmeding, A. Cost of care for treatment of SLE Germany. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie . 2012. eingereicht und akzeptiert.
Ref Type: Abstract

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben sich anhand der Fach- und Gebrauchsinformation (¹Fachinformation Benlysta[®] (Belimumab)) (²Gebrauchsinformation Benlysta[®] (Belimumab)) keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik. Hinsichtlich der Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals sowie der Infrastruktur sind in der Fachinformation folgende Hinweise in **Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung** zu beachten:

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 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.

Zur Behandlungsdauer und zu notwendigen kurz- oder langfristigen Überwachungsmaßnahmen werden ebenfalls im **Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung** der Fachinformation die folgenden Hinweise gegeben:

Die empfohlene Dosierung beträgt 10 mg/kg Benlysta an den Tagen 0, 14 und 28 sowie anschließend alle 4 Wochen. Der Zustand des Patienten sollte kontinuierlich überwacht werden. Wenn nach 6-monatiger Behandlung keine Verbesserung der Krankheitsaktivität erreicht werden kann, sollte ein Abbruch der Behandlung mit Benlysta in Erwägung gezogen werden.

Zusätzlich finden sich in **Abschnitt 4.9 Überdosierung** folgende Angaben:

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

In Bezug auf mögliche Interaktionen ist in **Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen** der Fachinformation folgende Angabe zu beachten:

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Weiterhin werden im **Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung** der Fachinformation folgende Hinweise zur gleichzeitigen Anwendung mit einer auf B-Zellen gerichteten Therapie, mit Cyclophosphamid oder mit Lebendimpfstoffen gegeben:

Gleichzeitige Anwendung mit einer auf die B-Zellen gerichteten Therapie oder mit Cyclophosphamid

Benlysta wurde nicht in Kombination mit anderen B-Zell-gerichteten Therapien oder mit intravenösem Cyclophosphamid untersucht. Bei gemeinsamer Verabreichung von Benlysta mit anderen auf die B-Zellen abzielenden Therapien oder mit Cyclophosphamid ist Vorsicht geboten.

Immunisierung

In den letzten 30 Tagen vor sowie während der Anwendung von Benlysta sollten keine Lebendimpfstoffe verabreicht werden, da die klinische Sicherheit nicht belegt ist. Es liegen keine Daten zur Möglichkeit einer sekundären Übertragung von Infektionen von mit Lebendimpfstoff geimpften Personen auf mit Benlysta behandelte Patienten vor. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Belimumab die Impfantwort beeinträchtigen. Die Wirksamkeit von Impfungen bei Patienten, die gleichzeitig Benlysta erhalten, ist nicht bekannt. Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass Benlysta den Impfschutz von Impfungen, die vor Verabreichung von Benlysta durchgeführt wurden, nicht signifikant beeinflusst. In einer Substudie bei einer kleinen Gruppe von Patienten, die zuvor eine Tetanus-, Pneumokokken- oder Influenza-Impfung erhalten hatten, blieben nach der Behandlung mit Benlysta protektive Impftiter bestehen. Es liegen keine hinreichenden Daten vor, die Schlussfolgerungen auf die Frage zulassen, ob mit Benlysta behandelte Patienten zu einer protektiven Immunantwort auf Impfungen fähig sind.

Im **Abschnitt 2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Benlysta beachten?** der Gebrauchsinformation sind diese Hinweise, wie folgt, aufgeführt:

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Benlysta ist erforderlich,

...

- wenn Sie eine **Impfung planen oder vor kurzem** (in den letzten 30 Tagen) **eine Impfung hatten**. Gewisse Impfstoffe sollten kurz vor oder während der Behandlung mit Benlysta nicht gegeben werden;

...

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn einer dieser Punkte auf Sie zutreffen könnte.

Bei Anwendung von Benlysta mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie mit Cyclophosphamid (ein Arzneimittel, das Ihr Immunsystem beeinflusst und angewendet wird, um einige Krebsarten und Autoimmunerkrankungen zu behandeln) oder einem Arzneimittel behandelt werden, das Ihre B-Zellen beeinflusst (um Krebs oder entzündliche Erkrankungen zu behandeln). Die Kombination solcher Arzneimittel mit Benlysta kann dazu beitragen, dass Ihr Immunsystem geschwächt wird. Dies kann das Risiko für eine schwere Infektion erhöhen.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie derzeit andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, vor kurzem eingenommen / angewendet haben oder mit der Einnahme / Anwendung neuer Arzneimittel beginnen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Angaben zu möglichen Interaktionen mit Lebensmitteln werden in der Fach- und Gebrauchsinformation nicht angeführt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe CTD Module 1.8.2 unter 6. Risk Minimisation Plan und 7. Summary of the Risk Management Plan – Proposed risk minimisation activities) (³GSK/HGS data on file 2011; ⁴GSK/HGS data on file 2011) sind in den Produktinformationstexten (¹Fachinformation Benlysta® (Belimumab); ²Gebrauchsinformation Benlysta® (Belimumab)) in verschiedenen Abschnitten aufgenommen worden, um Ärzte und medizinisches Fachpersonal adäquat zu informieren.

Im Folgenden werden die einzelnen identifizierten Risiken aufgeführt, wie sie in der Zusammenfassung des Risk Management Plans angegeben und entsprechend in der Fachinformation zu Benlysta® umgesetzt sind:

3.4.3.1 Infusionsreaktionen

Fachinformation: Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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 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.

Vor der Infusion von Benlysta kann eine Prämedikation, bestehend aus einem Antihistaminikum mit oder ohne Antipyretikum, verabreicht werden.

Wenn es bei dem Patienten zu einer Infusionsreaktion kommt, kann die Infusionsgeschwindigkeit verlangsamt oder die Infusion unterbrochen werden. Im Falle einer potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkung muss die Infusion sofort abgebrochen werden

Fachinformation: Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Verabreichung von Benlysta kann zu Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen führen. Bei einer schweren Reaktion muss die Verabreichung von Benlysta unterbrochen und eine geeignete medikamentöse Therapie verabreicht werden.

Vor der Infusion von Benlysta kann eine Prämedikation, bestehend aus einem Antihistaminikum mit oder ohne Antipyretikum, verabreicht werden.

In klinischen Studien traten bei etwa 0,9 % der Patienten schwere Infusions- und Überempfindlichkeitsreaktionen wie anaphylaktische Reaktionen, Bradykardie, Hypotonie, Angioödem und Dyspnoe auf. Infusionsreaktionen kamen bei den ersten beiden Infusionen häufiger vor und nahmen bei den nachfolgenden Infusionen tendenziell ab.

Fachinformation: Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen

Die Inzidenz von Infusions- und Überempfindlichkeitsreaktionen während oder am Tag der Infusion betrug in der Gruppe mit Benlysta 17 % und in der Placebogruppe 15 %. Bei 1 % bzw. 0,3 % der Patienten musste die Behandlung auf Dauer abgesetzt werden.

3.4.3.2 Überempfindlichkeitsreaktionen

Fachinformation: Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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 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.

Vor der Infusion von Benlysta kann eine Prämedikation, bestehend aus einem Antihistaminikum mit oder ohne Antipyretikum, verabreicht werden.

Wenn es bei dem Patienten zu einer Infusionsreaktion kommt, kann die Infusionsgeschwindigkeit verlangsamt oder die Infusion unterbrochen werden. Im Falle einer potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkung muss die Infusion sofort abgebrochen werden.

Fachinformation: Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Fachinformation: Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Verabreichung von Benlysta kann zu Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen führen. Bei einer schweren Reaktion muss die Verabreichung von Benlysta unterbrochen und eine geeignete medikamentöse Therapie verabreicht werden.

Vor der Infusion von Benlysta kann eine Prämedikation, bestehend aus einem Antihistaminikum mit oder ohne Antipyretikum, verabreicht werden.

In klinischen Studien traten bei etwa 0,9 % der Patienten schwere Infusions- und Überempfindlichkeitsreaktionen wie anaphylaktische Reaktionen, Bradykardie, Hypotonie, Angioödem und Dyspnoe auf. Infusionsreaktionen kamen bei den ersten beiden Infusionen häufiger vor und nahmen bei den nachfolgenden Infusionen tendenziell ab.

Fachinformation: Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen

Die Inzidenz von Infusions- und Überempfindlichkeitsreaktionen während oder am Tag der Infusion betrug in der Gruppe mit Benlysta 17 % und in der Placebogruppe 15 %. Bei 1 % bzw. 0,3 % der Patienten musste die Behandlung auf Dauer abgesetzt werden.

3.4.3.3 Infektionen

Fachinformation: Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Wirkmechanismus von Benlysta könnte das potenzielle Risiko für das Auftreten von Infektionen einschließlich opportunistischer Infektionen erhöhen. Bei Anwendung von Benlysta bei Patienten mit chronischen Infektionen oder mit rezidivierenden Infektionen in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten. Bei Patienten, die wegen einer chronischen Infektion behandelt werden, sollte nicht mit einer Benlysta-Therapie begonnen werden. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Benlysta eine Infektion auftritt, müssen engmaschig überwacht werden. Das Risiko der Anwendung von Benlysta bei Patienten mit aktiver oder latenter Tuberkulose ist unbekannt.

Fachinformation: Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen

Die Gesamtinzidenz von Infektionen betrug in der Benlysta-Gruppe 70 % und in der Placebogruppe 67 %. Infektionen, die in der Benlysta-Gruppe bei mindestens 3 % der Patienten und um mindestens 1 % häufiger auftraten als in der Placebogruppe, waren Nasopharyngitis, Bronchitis, Pharyngitis, Zystitis und virale Gastroenteritis. Schwerwiegende Infektionen wurden bei 5 % der mit Benlysta oder Placebo behandelten Patienten beobachtet. Infektionen, die einen Abbruch der Behandlung zur Folge hatten, traten bei 0,6 % der mit Benlysta und 1 % der mit Placebo behandelten Patienten auf.

Im Folgenden werden die einzelnen potentiellen Risiken aufgeführt, wie sie in der Zusammenfassung des Risk Management Plans angegeben und entsprechend in der Fachinformation zu Benlysta[®] umgesetzt sind:

3.4.3.4 Malignome

Fachinformation: Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Arzneimittel aus der Gruppe der Immunmodulatoren, einschließlich Belimumab, können das Malignomrisiko erhöhen. Vorsicht ist geboten, wenn bei Patienten mit einer Malignom-

Anamnese die Behandlung mit Belimumab erwogen wird oder wenn bei Patienten mit neu aufgetretenem Malignom die Fortsetzung der Belimumab-Therapie in Betracht gezogen wird.

3.4.3.5 Immunogenität

Fachinformation: Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Die Sensitivität von Untersuchungsverfahren auf neutralisierende Antikörper und unspezifische Anti-Drug-Antikörper (ADA) wird durch die Gegenwart des Wirkstoffs in den gewonnenen Proben eingeschränkt. Daher ist die tatsächliche Häufigkeit neutralisierender Antikörper und unspezifischer Anti-Drug-Antikörper in der Studienpopulation nicht bekannt.

In den beiden Phase-III-Studien fielen die Tests auf persistierende Anti-Belimumab-Antikörper bei 4 von 563 Patienten (0,7 %) in der Gruppe mit 10 mg/kg und bei 27 der 559 Patienten (4,8 %) in der Gruppe mit 1 mg/kg positiv aus.

Von den Patienten der Phase-III-Studien mit positivem Ergebnis für persistierende Antikörper erlitten 1/10 (10 %), 2/27 (7 %) und 1/4 (25 %) in den Gruppen unter Placebo bzw. 1 mg/kg und 10 mg/kg Benlysta an einem Verabreichungstag Infusionsreaktionen. Keine dieser Reaktionen war schwerwiegender Natur und ihr Schweregrad war in allen Fällen leicht bis mittelschwer. Nur wenige Patienten mit ADA berichteten über schwerwiegende/schwere unerwünschte Ereignisse. Die Häufigkeit von Infusionsreaktionen war bei Patienten mit positivem Ergebnis für persistierende Antikörper mit den entsprechenden Werten bei ADA-negativen Patienten vergleichbar [75/552 (14 %), 78/523 (15 %) und 83/559 (15 %) unter Placebo bzw. 1 mg/kg und 10 mg/kg Benlysta].

3.4.3.6 Effekt auf Immunisierung inklusive Interaktionen mit Lebendimpfstoffen

Fachinformation: Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In den letzten 30 Tagen vor sowie während der Anwendung von Benlysta sollten keine Lebendimpfstoffe verabreicht werden, da die klinische Sicherheit nicht belegt ist. Es liegen keine Daten zur Möglichkeit einer sekundären Übertragung von Infektionen von mit Lebendimpfstoff geimpften Personen auf mit Benlysta behandelte Patienten vor. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Belimumab die Impfantwort beeinträchtigen. Die Wirksamkeit von Impfungen bei Patienten, die gleichzeitig Benlysta erhalten, ist nicht bekannt. Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass Benlysta den Impfschutz von Impfungen, die vor Verabreichung von Benlysta durchgeführt wurden, nicht signifikant beeinflusst. In einer Substudie bei einer kleinen Gruppe von Patienten, die zuvor eine Tetanus-, Pneumokokken- oder Influenza-Impfung erhalten hatten, blieben nach der Behandlung mit Benlysta protektive Impftiter bestehen. Es liegen keine hinreichenden Daten vor, die Schlussfolgerungen auf die Frage zulassen, ob mit Benlysta behandelte Patienten zu einer protektiven Immunantwort auf Impfungen fähig sind.

3.4.3.7 Psychiatrische Vorfälle einschließlich Depression und Suizidalität

Fachinformation: Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen

Psychiatrische Erkrankungen: Schlaflosigkeit trat unter Benlysta bei 7 % und unter Placebo bei 5 % der Patienten auf. Depressionen wurden unter Benlysta bei 5 % und unter Placebo bei 4 % der Patienten beschrieben.

Im Folgenden werden wichtige fehlende Daten aufgeführt, wie sie in der Zusammenfassung des Risk Management Plans angegeben und entsprechend in der Fachinformation zu Benlysta® umgesetzt sind:

3.4.3.8 Begrenzte Daten bei schwangeren und stillenden Patienten

Fachinformation: Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Benlysta und mindestens 4 Monate nach der letzten Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Benlysta bei Schwangeren vor. Es wurden keine formellen Studien dazu durchgeführt. Tierexperimentelle Studien an Affen ergaben neben der erwarteten pharmakologischen Wirkung, d. h. einer Reduktion der B-Zellen, keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Benlysta darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist unumgänglich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Benlysta in die Muttermilch übergeht oder nach oraler Aufnahme systemisch resorbiert wird. Allerdings wurde Belimumab in der Milch von Affenweibchen nachgewiesen, die alle 2 Wochen eine Dosis von 150 mg/kg erhielten.

Da mütterliche Antikörper (IgG) in die Muttermilch übergehen, wird empfohlen, eine Entscheidung darüber zu treffen, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Benlysta verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden.

3.4.3.9 Begrenzte Daten bei älteren Patienten

Fachinformation: Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Benlysta bei älteren Patienten ist nicht nachgewiesen. Weniger als 1,6 % der untersuchten Population waren Patienten >65 Jahre. Daher wird die Anwendung von Benlysta bei älteren Patienten nur empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt. Wenn die Verabreichung von Benlysta an ältere Patienten für notwendig gehalten wird, ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

3.4.3.10 Keine vorliegenden Daten bei pädiatrischen Patienten

Fachinformation: Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Benlysta bei Kindern (unter 18 Jahren) wurde nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

3.4.3.11 Langzeitdaten bezüglich des Levels an B-Zellen

Angaben in der Fachinformation: Nicht zutreffend

3.4.3.12 Fehlende Daten bei SLE-Patienten mit schwerer aktiver Lupusnephritis oder schwerem aktiven ZNS-Lupus

Fachinformation: Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Es liegen keine oder unzureichende Erfahrungen zur Wirkung von Benlysta bei Patienten mit schwerer aktiver Lupusnephritis oder schwerem aktiven Lupus des Zentralnervensystems vor. Daher kann Benlysta nicht für die Behandlung dieser Erkrankungen empfohlen werden (siehe Abschnitt 4.4).

3.4.3.13 Fehlende Daten hinsichtlich des Effektes einer Beendigung der Behandlung (Behandlungspausen und das Risiko von Rebound Phänomen)

Angaben in der Fachinformation: Nicht zutreffend

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Keine weiteren Anforderungen vorhanden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Bei den Quellen handelt es sich um das bei der EMA eingereichte europäische Zulassungsdossier für Benlysta® (Auszüge aus dem Risk Management Plan, CTD Module 1.8.2 European Union Risk Management Plan, Abschnitt 6. und 7.) sowie den öffentlich publizierten Bewertungsbericht des CHMP (⁵CHMP Bewertungsbericht Benlysta® - EPAR). Daneben dient die deutsche Version der Produktinformationstexte zu Benlysta®, hier die Fach- und Gebrauchsinformation, als Quelle.

Folgende Dokumente befinden sich unter Modul5-Anlagen\Dateien-fuerModul4\Anwendungsgebiet_A\Dok-Zulassungs-behoerden:

- Abschnitt 6., Risk Minimisation Plan, CTD Module 1.8.2 European Union Risk Management Plan (M4A_DokZB_RMP-Abschnitt-6_unpub)
- Abschnitt 7., Summary of the EU Risk Management Plan, CTD Module 1.8.2 European Union Risk Management Plan (M4A_DokZB_RMP-Abschnitt-7_unpub)
- Öffentlicher Bewertungsbericht des CHMP vom 09.08.2011 (M4A_DokZB_Benlysta_A9_EPAR_EN_2011-08-09))

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

Referenzliste

1. GSK 13-7-2011, "Fachinformation Benlysta® (Belimumab)"
2. GSK/HGS 2011, "Gebrauchsinformation Benlysta® (Belimumab)"
3. GSK/HGS data on file 2011, *DokZB_CTD_Abschnitt1-8-2_RMP-Abschnitt-6_unpub.*
4. GSK/HGS data on file 2011, *DokZB_CTD_Abschnitt1-8-2_RMP-Abschnitt-7_unpub.*
5. EMA 9-8-2011, "CHMP Bewertungsbericht Benlysta® - EPAR"

