

Voclosporin (Lupusnephritis)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue background that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-16

Version: 1.0

Stand: 30.05.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1568

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Voclosporin (Lupusnephritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.02.2023

Interne Projektnummer

A23-16

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jacqueline Detert, Rheumatologisch-immunologische Praxis Templin

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marina Woeste
- Tobias Effertz
- Moritz Felsch
- Simone Heß
- Kirsten Janke
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Kathrin Wohlföhner

Schlagwörter

Voclosporin, Lupusnephritis, Nutzenbewertung, NCT02141672, NCT03021499, NCT03597464

Keywords

Voclosporin, Lupus Nephritis, Benefit Assessment, NCT02141672, NCT03021499, NCT03597464

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts.....	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
2	
Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	3
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Voclosporin wird angewendet in Kombination mit Mycophenolatmofetil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V).

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Voclosporin (in Kombination mit Mycophenolatmofetil) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.02.2023 übermittelt.

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

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

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die

entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer medizinisch-fachlichen Beraterin) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Detert, Jacqueline	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.13
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.15
I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz	I.16
I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz	I.21
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.26
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.27
I 6 Literatur	I.28
I Anhang A Suchstrategien.....	I.31
I Anhang B Ergänzende Darstellung der vom pU eingeschlossenen Studien zu Voclosporin	I.32
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.42

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Voclosporin + Mycophenolatmofetil	I.5
Tabelle 3: Voclosporin + Mycophenolatmofetil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.12
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Voclosporin + Mycophenolatmofetil ..	I.13
Tabelle 5: Voclosporin + Mycophenolatmofetil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.27
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien AURA-LV und AURORA-1 (sowie AURORA-2) – RCT, direkter Vergleich: Voclosporin + Mycophenolatmofetil+ Glukokortikoide vs. Placebo + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide	I.32
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention der vom pU eingeschlossenen Studien AURA-LV und AURORA-1 (sowie AURORA-2) – RCT, direkter Vergleich: Voclosporin + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide vs. Placebo + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide	I.36
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch in den vom pU eingeschlossenen Studien AURA-LV und AURORA-1 – RCT, direkter Vergleich: Voclosporin + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide vs. Placebo + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide	I.39
Tabelle 9: Angaben zu Vortherapien in den vom pU eingeschlossenen Studien AURA-LV und AURORA-1, Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Voclosporin + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide vs. Placebo + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide	I.41

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
eGFR	Estimated glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ERA-EDTA	European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i. v.	intravenös
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLE	systemischer Lupus erythematodes
UPCR	Urine Protein Creatinine Ratio (Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin)
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Voclosporin (in Kombination mit Mycophenolatmofetil) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.02.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Voclosporin in Kombination mit Mycophenolatmofetil (im Folgenden Voclosporin + Mycophenolatmofetil) im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Voclosporin + Mycophenolatmofetil

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V) ^b	eine patientenindividuelle Therapie ^c unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Glukokortikoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure ^d
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Im Anwendungsgebiet der Lupusnephritis wird sowohl die Induktions-, als auch die Erhaltungstherapie betrachtet. Es wird von einer mittelgradigen bis schweren Krankheitsaktivität ausgegangen. c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin / dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. d. siehe Beschluss über eine Änderung der AM-RL der Anlage VI - Off-Label-Use zu Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure bei Lupusnephritis AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA ab und benennt stattdessen Belimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU begründet dies damit, dass die Auswahl der vom G-BA genannten Wirkstoffe der patientenindividuellen Therapie aufgrund ihrer Toxizität und

mangelnder Wirksamkeit nicht als adäquate und moderne Lupusnephritis-Therapie angesehen werden können. In seiner Argumentation verweist der pU unter anderem darauf, dass einige Leitlinien zwar die immunsuppressive Basistherapie, vorzugsweise mit Mycophenolatmofetil und Prednison oder alternativ Cyclophosphamid empfehlen, allerdings werde bei Patientinnen und Patienten, die nicht auf eine solche Therapie ansprechen, Belimumab empfohlen.

Der Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nicht gefolgt, da sich aus keiner der zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung vorliegenden Leitlinien eine klare Empfehlung für Belimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ableiten lässt. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 1 Jahr herangezogen.

Ergebnisse

Wie oben beschrieben weicht der pU von der Festlegung des G-BA ab und benennt stattdessen Belimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Da der pU über seine Informationsbeschaffung jedoch keine RCT zum direkten Vergleich von Voclosporin mit Belimumab identifiziert, strebt er einen adjustierten indirekten Vergleich an und führt hierfür eine Suche nach RCTs zu Voclosporin ohne Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie durch. Dabei identifiziert der pU die Studien AURA-LV und AURORA-1 sowie deren Extensionsstudie AURORA-2. Diese Studien untersuchen den Vergleich von Voclosporin mit Placebo jeweils zusätzlich zu einer immunsuppressiven Begleittherapie und sind damit potenziell relevant für den Vergleich von Voclosporin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU wurden zu diesem Vergleich keine weiteren potenziell relevanten Studien identifiziert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU zieht für seine Bewertung Ergebnisse aus einem adjustierten indirekten Vergleich von Voclosporin mit Belimumab über den Brückenkomparator Placebo in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie heran. Wie bereits oben beschrieben ist der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich aufgrund der Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie der vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant.

Auch die vom pU vorgelegten Daten zu den Studien zu Voclosporin sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, insbesondere, da sich aus den vom pU vorgelegten Informationen nicht ableiten lässt, dass im jeweiligen Vergleichsarm der Studien mit der

verabreichten Begleittherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie umgesetzt wurde. Dies wird nachfolgend näher erläutert.

Studie AURA-LV

Bei der Studie AURA-LV handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase 2-Studie zum Vergleich von Voclosporin mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 und 75 Jahren mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV und V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) und Diagnose eines systemischen Lupus erythematodes (SLE) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers eine Therapie mit hochdosierten Glukokortikoiden und Immunsuppressiva benötigen.

In die Studie AURA-LV wurden insgesamt 265 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:2:1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Voclosporin (Behandlungsarm A), Voclosporin hochdosiert (Behandlungsarm B) oder einem der entsprechenden Vergleichsarmedien mit Placebo (Behandlungsarme C und D) zugeteilt.

Im Behandlungsarm A erfolgte die Behandlung mit 23,7 mg Voclosporin 2-mal täglich entsprechend den Vorgaben der Fachinformation. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarmedien ein Placebo, wobei nicht für die Höhe der Dosis verblindet wurde. Die Behandlung erfolgte in der Studie AURA-LV über 48 Wochen.

In allen Studienarmen erhielten die Patientinnen und Patienten neben Voclosporin oder Placebo eine immunsuppressive Begleittherapie mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden, die nach einem bestimmten, gemäß Studienplanung festgelegten Dosierungsschema erfolgte. Falls die Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn bereits eine Behandlung mit Mycophenolatmofetil erhielten, sollte diese während der Studie in stabiler Dosis fortgeführt werden. Patientinnen und Patienten ohne Behandlung oder mit anderer Therapie zu Studienbeginn wurden in der Studie auf Mycophenolatmofetil eingestellt mit einer Zieldosis von 2 g/Tag, die während der Studie stabil gehalten werden musste. Dosisanpassungen oder -unterbrechungen waren nur bei eindeutig belegten Sicherheitsbedenken erlaubt. Glukokortikoide wurden nach einem gewichtsabhängigen Dosierungsschema zunächst als intravenöse (i. v.) Stoßtherapie mit Methylprednisolon und anschließend oral in Form von Prednison verabreicht. Anti-Malaria-Medikamente sollten als Begleittherapie zusätzlich verabreicht werden, sofern keine Kontraindikationen vorlagen.

Der primäre Endpunkt der Studie AURA-LV war eine komplette Remission. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Studie AURORA-1

Bei der Studie AURORA-1 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie zum Vergleich von Voclosporin mit Placebo, die in vielen Designaspekten mit der Studie AURA-LV vergleichbar ist. In die Studie wurden ebenso wie in die Studie AURA-LV erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 und 75 Jahren mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV und V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) und Diagnose eines SLE eingeschlossen. Analog zur Studie AURA-LV mussten die Patientinnen und Patienten zudem nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes eine Therapie mit hochdosierten Glukokortikoiden und Immunsuppressiva benötigen.

In die Studie AURORA-1 wurden insgesamt 357 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Voclosporin oder Placebo zugeteilt.

Im Interventionsarm erfolgte die Behandlung mit 23,7 mg Voclosporin 2-mal täglich entsprechend den Vorgaben der Fachinformation. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein Placebo. Die Behandlung erfolgte über 52 Wochen.

Wie in der Studie AURA-LV erhielten auch in der Studie AURORA-1 die Patientinnen und Patienten neben Voclosporin oder Placebo eine immunsuppressive Begleittherapie mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden. Dabei entsprachen die Vorgaben zum festgelegten Dosierungsschema sowie zur Vor- und Begleitbehandlung weitgehend denen der Studie AURA-LV.

Nach Abschluss der 52-wöchigen Behandlung in der Studie AURORA-1 hatten die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit ihre Therapie (Voclosporin oder Placebo, jeweils in Kombination mit der in der Studie AURORA-1 erhaltenen Begleitmedikation) im Rahmen der Extensionsstudie AURORA-2 fortzuführen.

Der primäre Endpunkt der Studie AURORA-1 war das renale Ansprechen. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Studie AURORA-2 (Extension zu Studie AURORA-1)

Patientinnen und Patienten, die die 52-wöchige Behandlung in der Studie AURORA-1 abgeschlossen haben und bei denen nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes eine Indikation für das Fortsetzen einer immunsuppressiven Therapie bestand, stand die Teilnahme an der Extensionsstudie AURORA-2 offen. Es erfolgte keine erneute Randomisierung der Patientinnen und Patienten, sondern die Behandlung wurde entsprechend der Zuteilung in der Studie AURORA-1 über 24 Monate fortgeführt, beginnend mit dem Behandlungsregime, das zum Behandlungsende in der Studie AURORA-1 verabreicht

wurde. Die Vorgaben zu erlaubten Begleitbehandlungen sowie Dosisanpassungen entsprachen für die Studie AURORA-2 denen der Studie AURORA-1.

An der Extensionsstudie AURORA-2 nahmen 216 der 357 in der Studie AURORA-1 randomisierten Patientinnen und Patienten (Interventionsarm vs. Vergleichsarm, n [%]: 116 [65 %] vs. 100 [56 %]) teil. Die verringerte Anzahl ergibt sich u. a. daraus, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation in der Studie AURORA-1 vorzeitig abbrach (Interventionsarm vs. Vergleichsarm, n [%]: 43 [24 %] vs. 59 [33 %]). Darüber hinaus nahmen nicht alle Patientinnen und Patienten nach der 52-wöchigen Behandlung in der Studie AURORA-1 die Möglichkeit wahr, an der Extensionsstudie AURORA-2 teilzunehmen. Zudem wurden Beobachtungen der Patientinnen und Patienten aus der Studie AURORA-1, die nicht an der Extensionsstudie teilnahmen, in den Auswertungen über den Beobachtungszeitraum beider Studien vom pU nicht berücksichtigt. Die vom pU zur Studie AURORA-2 vorgelegten Auswertungen stellen damit keinen randomisierten Vergleich dar und werden für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht weiter betrachtet.

Vom pU vorgelegte Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Die vom pU vorgelegten Studien AURA-LV und AURORA-1 zu Voclosporin sind für den Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies wird nachfolgend erläutert.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien AURA-LV und AURORA-1 unklar

Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V) eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Dabei kommen Glukokortikoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin und Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure als Therapieoptionen infrage. Gemäß G-BA wird für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

Eine patientenindividuelle Therapie ist in den Studien AURA-LV und AURORA-1 nicht vorgesehen

In den Studien AURA-LV und AURORA-1 wurde im Vergleichsarm zusätzlich zur Placebogabe entweder die Vorbehandlung mit Mycophenolatmofetil in stabiler Dosierung fortgeführt oder

nach einem festgelegten Dosierungsschema eine Behandlung mit Mycophenolatmofetil begonnen bzw. auf diese Behandlung umgestellt. Zusätzlich erfolgte die Gabe von Glukokortikoiden nach einem festgelegten Dosierungsschema sowie Anti-Malaria-Medikamenten bei klinischer Notwendigkeit bzw. sofern keine Kontraindikationen vorlagen. Eine Optimierung der immunsuppressiven Begleittherapie bzw. ein Wirkstoffwechsel war in keiner der Studien vorgesehen. Azathioprin und Cyclophosphamid, die Therapieoptionen einer patientenindividuellen Therapie im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellen, waren in den Studien nicht erlaubt. Eine Auswahl aus allen vom G-BA benannten Behandlungsoptionen, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht, stand demnach in den Studien nicht zur Verfügung.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unklar

Bei Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet einer aktiven Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V) wird gemäß Leitlinien regelhaft eine initiale intensive immunsuppressive Induktionstherapie, gefolgt von einer langfristigen weniger intensiven immunsuppressiven Erhaltungstherapie empfohlen. Das Ziel der Therapie ist die Nierenfunktion zu erhalten bzw. zu verbessern. Das Ansprechen auf die Therapie wird im Allgemeinen anhand der Reduktion der Proteinurie nach 3 bzw. 6 Monaten und dem Erreichen eines kompletten klinischen Ansprechens (Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin [UPCR] < 0,5 bis 0,7 mg/mg) nach 12 Monaten bestimmt. Bei fehlendem Ansprechen bzw. refraktärer Erkrankung wird ein Wechsel des initialen Induktionsregimes empfohlen, beispielsweise auf Cyclophosphamid anstelle von Mycophenolatmofetil (jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden). Bei adäquatem Ansprechen auf die initiale Induktionstherapie wird auf die langfristige Erhaltungstherapie umgestellt. Sowohl die Induktions- als auch die Erhaltungstherapie sind für die vorliegenden Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. Auf Basis der verfügbaren Angaben bleibt allerdings unklar, in welcher Therapiesituation bzw. -phase sich die in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten befinden und welche Behandlung sie dementsprechend benötigen. Gemäß Einschlusskriterien der Studien AURA-LV und AURORA-1 bestand für alle Patientinnen und Patienten nach Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes die Notwendigkeit einer Therapie mit hochdosierten Glukokortikoiden und Immunsuppressiva. Hinsichtlich der Krankheitsdauer der Lupusnephritis seit Diagnose, Art und / oder Dauer möglicher Vortherapien bzw. eines Ansprechens auf vorherige Therapien bestand gemäß Ein- und Ausschlusskriterien jedoch keine Einschränkung.

So ist zum einen möglich, dass neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden. In diesem Fall ist anzunehmen, dass sich die Patientinnen und Patienten zu Studieneinschluss entweder in einer frühen Behandlungsphase (initiale Induktionstherapie) befanden und noch kein Ansprechen auf die bisherige Therapie zeigten, oder dass sie bislang

noch keine Therapie der Lupusnephritis erhielten und diese im Rahmen der Studie begonnen haben. Zum anderen ist es möglich, dass Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die zuvor bereits eine längere (Erhaltungs-)Therapie der Lupusnephritis erhielten, jedoch nicht auf die Therapie ansprachen oder nach einem Ansprechen einen Rückfall erlitten.

Das in den Studien verabreichte Mycophenolatmofetil kann gemäß Leitlinien sowohl als Induktions- als auch als Erhaltungstherapie eingesetzt werden. Für einen Teil der Patientinnen und Patienten stellte die in den Studien verabreichte Begleittherapie mit Mycophenolatmofetil eine Umstellung ihrer bisherigen Therapie dar, für den anderen Teil der Patientinnen und Patienten bedeutete das Therapieschema der Studien die Fortführung ihrer bisherigen Therapie. Aus den vorliegenden Informationen geht hervor, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studien AURA-LV (36 %) und AURORA-1 (54 %) Mycophenolatmofetil bereits zum Zeitpunkt des Screenings einnahm und die Therapie im Rahmen der Studien fortführte. Es ist jedoch unklar, für welchen Anteil dieser Patientinnen und Patienten die Fortführung der Therapie mit Mycophenolatmofetil adäquat war bzw. für welchen Anteil ein Therapiewechsel indiziert gewesen wäre.

Für Patientinnen und Patienten ohne Therapie mit Mycophenolatmofetil zum Zeitpunkt des Screenings (AURA-LV: 64 % im Vergleichsarm; AURORA-1: 46 % im Vergleichsarm), die im Rahmen der Studie AURA-LV oder AURORA-1 auf eine Therapie mit Mycophenolatmofetil umgestellt wurden bzw. Mycophenolatmofetil erstmalig erhielten, kann Mycophenolatmofetil patientenindividuell eine geeignete Therapieoption darstellen. Es bleibt jedoch aufgrund fehlender Angaben unklar, welchen Anteil der Patientinnen und Patienten dies betrifft. Es liegen zwar Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten eine vorherige Therapie mit Mycophenolatmofetil erhielten (AURA-LV: 44 % im Vergleichsarm; AURORA-1: 62 % im Vergleichsarm). Diese Angaben geben jedoch keinen Aufschluss darüber, zu welchem Zeitpunkt vor Studienbeginn die Gabe dieser Medikation erfolgte und ob die Patientinnen und Patienten auf diese Therapie ggf. unzureichend ansprachen. Bei unzureichendem Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit Mycophenolatmofetil ist es fraglich, ob für diese Patientinnen und Patienten eine (erneute) Therapie mit Mycophenolatmofetil im Rahmen der Studien eine geeignete patientenindividuelle Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

Zusammenfassend lässt sich aus den vom pU vorgelegten Informationen nicht ableiten, dass im jeweiligen Vergleichsarm der Studien AURA-LV und AURORA-1 mit der verabreichten Therapie von Mycophenolatmofetil in Kombination mit Glukokortikoiden (sowie ggf. Anti-Malaria-Medikamenten) die zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie umgesetzt wurde.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung von Voclosporin + Mycophenolatmofetil bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V) keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Voclosporin + Mycophenolatmofetil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Voclosporin + Mycophenolatmofetil.

Tabelle 3: Voclosporin + Mycophenolatmofetil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V) ^b	eine patientenindividuelle Therapie ^c unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Glukokortikoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure ^d	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Im Anwendungsgebiet der Lupusnephritis wird sowohl die Induktions-, als auch die Erhaltungstherapie betrachtet. Es wird von einer mittelgradigen bis schweren Krankheitsaktivität ausgegangen. c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin / dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. d. siehe Beschluss über eine Änderung der AM-RL der Anlage VI - Off-Label-Use zu Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure bei Lupusnephritis</p> <p>AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Voclosporin in Kombination mit Mycophenolatmofetil (im Folgenden Voclosporin + Mycophenolatmofetil) im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Voclosporin + Mycophenolatmofetil

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V) ^b	eine patientenindividuelle Therapie ^c unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Glukokortikoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure ^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Anwendungsgebiet der Lupusnephritis wird sowohl die Induktions-, als auch die Erhaltungstherapie betrachtet. Es wird von einer mittelgradigen bis schweren Krankheitsaktivität ausgegangen.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin / dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>d. siehe Beschluss über eine Änderung der AM-RL der Anlage VI - Off-Label-Use zu Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure bei Lupusnephritis [2]</p> <p>AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA ab und benennt stattdessen Belimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU begründet dies damit, dass die Auswahl der vom G-BA genannten Wirkstoffe der patientenindividuellen Therapie aufgrund ihrer Toxizität und mangelnder Wirksamkeit nicht als adäquate und moderne Lupusnephritis-Therapie angesehen werden können. In seiner Argumentation verweist der pU unter anderem darauf, dass einige Leitlinien zwar die immunsuppressive Basistherapie, vorzugsweise mit Mycophenolatmofetil und Prednison oder alternativ Cyclophosphamid empfehlen, allerdings werde bei Patientinnen und Patienten, die nicht auf eine solche Therapie ansprechen, Belimumab empfohlen. Dabei bezieht sich der pU auf Leitlinien der Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) zur Behandlung glomerulärer Erkrankungen [3], der European League Against Rheumatism (EULAR) zur Behandlung des systemischen Lupus erythematoses

(SLE) [4] sowie des American College of Rheumatology (ACR) [5] zur Behandlung der Lupusnephritis. Der pU weist darauf hin, dass Belimumab im Jahr 2021 zur Behandlung der Lupusnephritis zugelassen wurde, die zielgerichtete Therapie mit Belimumab aber bereits zum Zeitpunkt der Publikation der Leitlinien (zwischen 2012 und 2021) eine wichtige Behandlungsoption darstellte. Auch wenn zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung keine aktuelle deutsche Leitlinie vorliegt, ist laut pU davon auszugehen, dass Belimumab aufgrund der guten Wirksamkeit heutzutage auch gegenüber den anderen Therapieoptionen – wie Mycophenolatmofetil, Azathioprin und Cyclophosphamid – zu bevorzugen sei.

Der Begründung des pU zur Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nicht gefolgt. Aus keiner der zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung vorliegenden Leitlinien lässt sich eine klare Empfehlung für Belimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ableiten. Dies betrifft sowohl die vom pU angeführten Leitlinien [3-5] als auch die aktuelle europäische Leitlinie der EULAR und der European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) [6] zur Behandlung der Lupusnephritis. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 1 Jahr herangezogen.

Dies entspricht insofern den Einschlusskriterien des pU, als dieser ebenfalls RCTs berücksichtigt, jedoch mit abweichender Mindestdauer von 24 Wochen. Dies bleibt für die vorliegende Bewertung jedoch ohne Konsequenz, da der pU zur Behandlung mit Voclosporin ausschließlich RCTs mit einer Dauer von mindestens 48 Wochen identifiziert.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Voclosporin (Stand zum 09.01.2023)
- bibliografische Recherchen zu Voclosporin (letzte Suche am 09.01.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Voclosporin (letzte Suche am 11.01.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Voclosporin (letzte Suche am 23.01.2023)
- bibliografische Recherche zu Belimumab (letzte Suche am 09.01.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Belimumab (letzte Suche am 11.01.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Belimumab (letzte Suche am 23.01.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Voclosporin (letzte Suche am 16.03.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Wie in Abschnitt I 2 beschrieben, weicht der pU von der Festlegung des G-BA ab und benennt stattdessen Belimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Da der pU über seine Informationsbeschaffung jedoch keine RCT zum direkten Vergleich von Voclosporin mit Belimumab identifiziert, strebt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich an und führt hierfür eine Suche nach RCTs zu Voclosporin ohne Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie durch. Dabei identifiziert der pU die Studien AURA-LV [7-10] und AURORA-1 [11-14] sowie deren Extensionsstudie AURORA-2 [15-17]. Diese Studien untersuchen den Vergleich von Voclosporin mit Placebo jeweils zusätzlich zu einer immunsuppressiven Begleittherapie und sind damit potenziell relevant für den Vergleich von Voclosporin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU wurden zu diesem Vergleich keine weiteren potenziell relevanten Studien identifiziert.

Der pU führt für seine Bewertung darüber hinaus eine Informationsbeschaffung nach Studien zu Belimumab für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Placebo in Kombination mit einer immunsuppressiven Begleittherapie durch. Dabei identifiziert der pU die Studie BLISS-LN [18]. Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich von Voclosporin gegenüber Belimumab ist für die vorliegende Nutzenbewertung aufgrund der Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie der vorliegenden Bewertung

jedoch nicht relevant (siehe Abschnitt I 2). Die Vollständigkeit des Studienpools des pU zu Belimumab wurde daher nicht überprüft.

Die vom pU vorgelegten Daten zu den Studien zu Voclosporin sind für die vorliegende Nutzenbewertung ebenfalls nicht geeignet. Dies ist insbesondere darin begründet, dass sich aus den vom pU vorgelegten Informationen nicht ableiten lässt, dass im Vergleichsarm der Studien mit der verabreichten Begleittherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie umgesetzt wurde (zur detaillierten Begründung siehe nachfolgende Abschnitte).

I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU zieht für seine Bewertung Ergebnisse aus einem adjustierten indirekten Vergleich von Voclosporin mit Belimumab über den Brückenkomparator Placebo in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie heran. Dabei führt der pU 4 Arten von Analysen auf Basis der Voclosporin-Studien AURORA-2 bzw. AURA-LV und AURORA-1 sowie der Belimumab-Studie BLISS-LN durch (eine Hauptanalyse und 3 Sensitivitätsanalysen), bei denen jeweils unterschiedliche Auswertungszeitpunkte und Endpunkte berücksichtigt werden (Details siehe nachfolgenden Textabschnitt zum Vorgehen des pU).

Wie bereits in Abschnitt I 3 beschrieben ist der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich von Voclosporin gegenüber Belimumab aufgrund der Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie der vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant. Auf eine Beschreibung der Studie BLISS-LN zu Belimumab wird nachfolgend daher verzichtet.

Auch die vom pU vorgelegten Daten zu den Studien zu Voclosporin sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, insbesondere da sich aus den vom pU vorgelegten Informationen nicht ableiten lässt, dass im jeweiligen Vergleichsarm der Studien mit der verabreichten Begleittherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie umgesetzt wurde. Dies wird nachfolgend näher erläutert.

Studie AURA-LV

Bei der Studie AURA-LV handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase 2-Studie zum Vergleich von Voclosporin mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 und 75 Jahren mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV und V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) eingeschlossen. Bei den Patientinnen und Patienten musste ein SLE (entsprechend der ACR-Kriterien von 1997) diagnostiziert worden sein. Zudem musste innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening mittels Nierenbiopsie eine Lupusnephritis der Klasse III, IV-S, IV-G oder V nachgewiesen worden sein. Zum Zeitpunkt des Screenings musste eine aktive Lupusnephritis vorliegen, definiert als:

- Klasse III, IV segmental (IV-S) oder IV global (IV-G): bestätigte Proteinurie von ≥ 1500 mg/24 Stunden bei Beurteilung von 24-Stunden-Sammelurin, und definiert als Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (UPCR) $\geq 1,5$ mg/mg im 1. Morgenurin
- Klasse V (allein oder in Kombination mit Klasse III oder IV): bestätigte Proteinurie von ≥ 2000 mg/24 Stunden bei Beurteilung von 24-Stunden-Sammelurin, und definiert als UPCR ≥ 2 mg/mg im 1. Morgenurin

Die Patientinnen und Patienten mussten zudem nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers eine Therapie mit hochdosierten Glukokortikoiden und Immunsuppressiva benötigen. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit bestehender oder während des Studienzeitraums voraussichtlich entstehender Dialysepflicht, sowie Patientinnen und Patienten mit in der Vergangenheit erfolgter oder während des Studienzeitraums geplanter Nierentransplantation. Patientinnen und Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ≤ 45 ml/min/1,73m² waren von der Studienteilnahme ebenfalls ausgeschlossen.

In die Studie AURA-LV wurden insgesamt 265 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:2:1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Voclosporin (Behandlungsarm A: N = 89), Voclosporin hochdosiert (Behandlungsarm B: N = 88) oder einem der entsprechenden Vergleichsarme mit Placebo (Behandlungsarme C und D: insgesamt N = 88) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Biopsiekategorie (reine Klasse V vs. andere) und Mycophenolatmofetil-Einnahme beim Screening (ja vs. nein).

Im Behandlungsarm A erfolgte die Behandlung mit 23,7 mg Voclosporin 2-mal täglich. Im Behandlungsarm B erhielten die Patientinnen und Patienten 23,7 mg Voclosporin 2-mal täglich für 2 Wochen, gefolgt von 39,5 mg Voclosporin 2-mal täglich. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Vergleichsarmen ein Placebo, wobei nicht für die Höhe der Dosis verblindet wurde. Die Therapie mit Voclosporin im Behandlungsarm A entspricht den Vorgaben der Fachinformation [19]. Die Therapie mit hochdosiertem Voclosporin im Behandlungsarm B entspricht dagegen nicht den Vorgaben. Die Behandlung erfolgte in der Studie über 48 Wochen.

In allen Studienarmen erhielten die Patientinnen und Patienten neben Voclosporin oder Placebo eine immunsuppressive Begleittherapie mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden, die nach einem bestimmten, gemäß Studienplanung festgelegten Dosierungsschema erfolgte (Details siehe Tabelle 7 in I Anhang B). Falls die Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn bereits eine Behandlung mit Mycophenolatmofetil erhielten, sollte diese während der Studie in stabiler Dosis fortgeführt werden. Patientinnen und Patienten ohne Behandlung oder mit anderer Therapie zu Studienbeginn wurden in der Studie auf Mycophenolatmofetil eingestellt mit einer Zieldosis von 2 g/Tag, die während der Studie

stabil gehalten werden musste. Dosisanpassungen oder -unterbrechungen waren nur bei eindeutig belegten Sicherheitsbedenken erlaubt. Glukokortikoide wurden nach einem gewichtsabhängigen Dosierungsschema zunächst als intravenöse (i. v.) Stoßtherapie mit Methylprednisolon und anschließend oral in Form von Prednison verabreicht. Die Prednison-Dosis wurde dabei von initial 20 bis 25 mg/Tag nach einem festgelegten Schema schrittweise auf 2,5 mg/Tag zu Woche 16 reduziert. Cyclophosphamid, Biologika (z. B. Belimumab, Rituximab), Calcineurininhibitoren (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus), Immunglobuline und andere Immunsuppressiva waren als Begleitmedikation nicht erlaubt. Anti-Malaria-Medikamente sollten als Begleittherapie zusätzlich verabreicht werden, sofern keine Kontraindikationen vorlagen.

Der primäre Endpunkt der Studie AURA-LV wurde zu Woche 24 ausgewertet und war definiert als bestätigte UPCR $\leq 0,5$ mg/mg und entweder eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oder keine bestätigte Abnahme der eGFR ≥ 20 % gegenüber dem Ausgangswert. Gemäß Studienplanung wurde dieser Endpunkt als komplette Remission bezeichnet. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studie AURA-LV, der eingesetzten Intervention sowie den Charakteristika und der Vortherapie der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten können in Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung entnommen werden.

Studie AURORA-1

Bei der Studie AURORA-1 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie zum Vergleich von Voclosporin mit Placebo, die in vielen Designaspekten mit der Studie AURA-LV vergleichbar ist. In die Studie wurden ebenso wie in die Studie AURA-LV erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 und 75 Jahren mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV und V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) und Diagnose eines SLE (entsprechend der ACR-Kriterien von 1997) eingeschlossen. Die Vorgaben zum Studieneinschluss bezüglich der histologischen Diagnostik und der Aktivität der Lupusnephritis waren dagegen leicht abweichend. Folgende Kriterien mussten erfüllt sein:

- ≤ 2 Jahren vor Screening mittels Nierenbiopsie nachgewiesene Klasse III, IV-S, oder IV-G (allein oder in Kombination mit Klasse V) oder Klasse V, und bei Screening mindestens Verdoppelung der UPCR innerhalb der letzten 6 Monate auf ein Minimum von $\geq 1,5$ mg/mg (Klasse III/IV) bzw. auf ein Minimum von ≥ 2 mg/mg (Klasse V)
oder
- ≤ 6 Monaten vor Screening mittels Nierenbiopsie nachgewiesene Klasse III, IV-S, IV-G (allein oder in Kombination mit Klasse V) oder Klasse V, und bei Screening UPCR $\geq 1,5$ mg/mg (Klasse III, IV S oder IV G [allein oder in Kombination mit Klasse V]) bzw. UPCR ≥ 2 mg/mg (Klasse V)

Analog zur Studie AURA-LV mussten die Patientinnen und Patienten zudem nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes eine Therapie mit hochdosierten Glukokortikoiden und Immunsuppressiva benötigen. Auch die Ausschlusskriterien hinsichtlich Dialysepflicht, Nierentransplantation und eGFR waren analog zur Studie AURA-LV definiert.

In die Studie AURORA-1 wurden insgesamt 357 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Voclosporin (N = 179) oder Placebo (N = 178) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte wie für die Studie AURA-LV stratifiziert nach Biopsieklasse (reine Klasse V vs. andere) und Mycophenolatmofetil-Einnahme beim Screening (ja vs. nein).

Im Interventionsarm erfolgte die Behandlung mit 23,7 mg Voclosporin 2-mal täglich. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein Placebo. Die Therapie mit Voclosporin entspricht den Vorgaben der Fachinformation [19]. Die Behandlung erfolgte über 52 Wochen.

Wie in der Studie AURA-LV erhielten auch in der Studie AURORA-1 die Patientinnen und Patienten neben Voclosporin oder Placebo eine immunsuppressive Begleittherapie mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden. Dabei entsprachen die Vorgaben zum festgelegten Dosierungsschema sowie zur Vor- und Begleitbehandlung weitgehend denen der Studie AURA-LV (Details siehe Tabelle 7 in I Anhang B). Die Dosierung von Mycophenolatmofetil musste dabei während der Studie ebenfalls stabil bleiben mit einer Zieldosis von 2 g/Tag und Glukokortikoide wurden nach einem festgelegten Schema im Studienverlauf bis Woche 16 auf 2,5 mg/Tag reduziert.

Nach Abschluss der 52-wöchigen Behandlung in der Studie AURORA-1 hatten die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit ihre Therapie (Voclosporin oder Placebo, jeweils in Kombination mit der in der Studie AURORA-1 erhaltenen Begleitmedikation) im Rahmen der Extensionsstudie AURORA-2 fortzuführen.

Der primäre Endpunkt der Studie AURORA-1 wurde zu Woche 52 ausgewertet und war definiert als UPCR $\leq 0,5$ mg/mg und entweder eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oder keine bestätigte Abnahme der eGFR > 20 % gegenüber dem Ausgangswert. Gemäß Studienplanung wurde dieser Endpunkt anders als in der Studie AURA-LV nicht als komplette Remission, sondern als renales Ansprechen bezeichnet. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studie AURORA-1, der eingesetzten Intervention sowie den Charakteristika und der Vortherapie der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten können I Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung entnommen werden.

Studie AURORA-2 (Extension zu Studie AURORA-1)

Bei der Studie AURORA-2 handelt es sich um eine kontrollierte, doppelblinde Extensionsstudie der RCT AURORA-1. Patientinnen und Patienten, die die 52-wöchige Behandlung in der Studie AURORA-1 abgeschlossen haben und bei denen nach Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes eine Indikation für das Fortsetzen einer immunsuppressiven Therapie bestand, stand die Teilnahme an der Studie AURORA-2 offen. Es erfolgte keine erneute Randomisierung der Patientinnen und Patienten, sondern die Behandlung wurde entsprechend der Zuteilung in der Studie AURORA-1 über 24 Monate fortgeführt, beginnend mit dem Behandlungsregime, das zum Behandlungsende in der Studie AURORA-1 verabreicht wurde. Die Vorgaben zu erlaubten Begleitbehandlungen sowie Dosisanpassungen entsprachen für die Studie AURORA-2 denen der Studie AURORA-1.

An der Extensionsstudie AURORA-2 nahmen 216 der 357 in der Studie AURORA-1 randomisierten Patientinnen und Patienten teil (Interventionsarm vs. Vergleichsarm, n [%]: 116 [65 %] vs. 100 [56 %]). Die verringerte Anzahl ergibt sich u. a. daraus, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation in der Studie AURORA-1 vorzeitig abbrach (Interventionsarm vs. Vergleichsarm, n [%]: 43 [24 %] vs. 59 [33 %]). Darüber hinaus nahmen nicht alle Patientinnen und Patienten nach der 52-wöchigen Behandlung in der Studie AURORA-1 die Möglichkeit wahr, an der Extensionsstudie AURORA-2 teilzunehmen. Zudem wurden Beobachtungen der Patientinnen und Patienten aus der Studie AURORA-1, die nicht an der Extensionsstudie teilnahmen, in den Auswertungen über den Beobachtungszeitraum beider Studien vom pU nicht berücksichtigt. Die vom pU zur Studie AURORA-2 vorgelegten Auswertungen stellen damit keinen randomisierten Vergleich dar und werden für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht weiter betrachtet.

Detaillierte Angaben zur Charakterisierung der Studie AURORA-2 und der in der Studie eingesetzten Intervention können in Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung entnommen werden.

Vorgehen des pU

Der pU zieht für seine Bewertung Ergebnisse aus einem adjustierten indirekten Vergleich von Voclosporin mit Belimumab über den Brückenkomparator Placebo in Kombination mit einer immunsuppressiven Begleittherapie heran. Dabei führt der pU 4 Arten von Analysen auf Basis der Voclosporin-Studien AURORA-2 bzw. AURA-LV und AURORA-1 sowie der Belimumab-Studie BLISS-LN durch (eine Hauptanalyse und 3 Sensitivitätsanalysen), bei denen jeweils unterschiedliche Auswertungszeitpunkte und Endpunkte berücksichtigt werden.

Für seine Hauptanalyse zieht der pU für die Intervention Ergebnisse zum Ende der Studie AURORA-2 heran (Behandlungsdauer von insgesamt 3 Jahren [inklusive der Behandlung im Rahmen der Studie AURORA-1]) und für die Vergleichstherapie Ergebnisse zum Ende der

Studie BLISS-LN (Behandlungsdauer von 2 Jahren). Diese Analysen legt der pU für ausgewählte Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Darüber hinaus führt der pU 3 Sensitivitätsanalysen durch. Für eine dieser Analysen zieht der pU für die Intervention Ergebnisse der Studie AURORA-2 zum Zeitpunkt Monat 12 heran (Behandlungsdauer von insgesamt 2 Jahren [inklusive der Behandlung im Rahmen der Studie AURORA-1]) und für die Vergleichstherapie Ergebnisse zum Ende der Studie BLISS-LN (Behandlungsdauer von 2 Jahren). Diese Analysen legt der pU für ausgewählte Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen vor. Eine weitere Sensitivitätsanalyse basiert für die Intervention auf einer metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Studien AURORA-1 und AURA-LV jeweils zum Studienende (Behandlungsdauer von 1 Jahr) und für die Vergleichstherapie auf Ergebnissen zum Ende der Studie BLISS-LN (Behandlungsdauer von 2 Jahren). Diese Analyse legt der pU für ausgewählte Endpunkte der Kategorie Morbidität vor. Für den Endpunkt renales Ansprechen legt der pU darüber hinaus eine Sensitivitätsanalyse vor, die auf denselben metaanalytisch zusammengefassten Auswertungen für die Intervention basiert und für die Vergleichstherapie auf Ergebnissen der Studie BLISS-LN nach 1 Jahr Behandlung.

Der pU zieht für alle Analysen die Gesamtpopulation der jeweiligen Studien heran. Für die Studie AURA-LV berücksichtigt der pU dabei ausschließlich den Interventionsarm, in dem Voclosporin mit 23,7 mg entsprechend der Fachinformation [19] verabreicht wurde.

Alle vom pU vorgelegten Analysen untersuchen den Vergleich von Voclosporin gegenüber Belimumab. Wie bereits in Abschnitt I 2 beschrieben sind die vom pU vorgelegten Daten zum indirekten Vergleich von Voclosporin gegenüber Belimumab für die vorliegende Nutzenbewertung aufgrund der Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant. Der pU bereitet im Dossier keine Daten für einen Vergleich von Voclosporin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie der vorliegenden Bewertung auf.

I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Die vom pU vorgelegten Studien AURA-LV und AURORA-1 zu Voclosporin sind für den Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies ist darin begründet, dass sich aus den vom pU vorgelegten Informationen nicht ableiten lässt, dass im Vergleichsarm der Studien mit der verabreichten Begleittherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie umgesetzt wurde. Dies wird nachfolgend erläutert.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien AURA-LV und AURORA-1 unklar

Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V) eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Dabei kommen Glukokortikoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin und Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure als Therapieoptionen infrage. Gemäß G-BA wird für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

Eine patientenindividuelle Therapie ist in den Studien AURA-LV und AURORA-1 nicht vorgesehen

In den Studien AURA-LV und AURORA-1 wurde im Vergleichsarm zusätzlich zur Placebogabe entweder die Vorbehandlung mit Mycophenolatmofetil in stabiler Dosierung fortgeführt oder nach einem festgelegten Dosierungsschema eine Behandlung mit Mycophenolatmofetil begonnen bzw. auf diese Behandlung umgestellt. Zusätzlich erfolgte die Gabe von Glukokortikoiden nach einem festgelegten Dosierungsschema sowie Anti-Malaria-Medikamenten bei klinischer Notwendigkeit bzw. sofern keine Kontraindikationen vorlagen. Eine Optimierung der immunsuppressiven Begleittherapie bzw. ein Wirkstoffwechsel war in keiner der Studien vorgesehen. Azathioprin und Cyclophosphamid, die Therapieoptionen einer patientenindividuellen Therapie im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellen, waren in den Studien nicht erlaubt. Eine Auswahl aus allen vom G-BA benannten Behandlungsoptionen, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht, stand demnach in den Studien nicht zur Verfügung.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unklar

Wie in Abschnitt I 3.1 beschrieben zieht der pU für seine Bewertung ausschließlich Auswertungen zum Vergleich von Voclosporin mit Belimumab heran. Der pU diskutiert im Dossier nicht, inwiefern die in den Studien AURA-LV und AURORA-1 verabreichte Therapie für die Patientinnen und Patienten als adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der vorliegenden Nutzenbewertung angesehen werden kann.

Bei Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet einer aktiven Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V)

wird gemäß Leitlinien [3,6] regelhaft eine initiale intensive immunsuppressive Induktionstherapie, gefolgt von einer langfristigen weniger intensiven immunsuppressiven Erhaltungstherapie empfohlen. Das Ziel der Therapie ist die Nierenfunktion zu erhalten bzw. zu verbessern. Das Ansprechen auf die Therapie wird im Allgemeinen anhand der Reduktion der Proteinurie nach 3 bzw. 6 Monaten und dem Erreichen eines kompletten klinischen Ansprechens (UPCR < 0,5 bis 0,7 mg/mg) nach 12 Monaten bestimmt. Bei fehlendem Ansprechen bzw. refraktärer Erkrankung wird ein Wechsel des initialen Induktionsregimes empfohlen [6], beispielsweise auf Cyclophosphamid anstelle von Mycophenolatmofetil (jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden). Bei adäquatem Ansprechen auf die initiale Induktionstherapie wird auf die langfristige Erhaltungstherapie umgestellt. Sowohl die Induktions- als auch die Erhaltungstherapie sind für die vorliegenden Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. Auf Basis der verfügbaren Angaben bleibt allerdings unklar, in welcher Therapiesituation bzw. -phase sich die in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten befinden und welche Behandlung sie dementsprechend benötigen. Gemäß Einschlusskriterien der Studien AURA-LV und AURORA-1 bestand für alle Patientinnen und Patienten nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüffarztes die Notwendigkeit einer Therapie mit hochdosierten Glukokortikoiden und Immunsuppressiva. Hinsichtlich der Krankheitsdauer der Lupusnephritis seit Diagnose, Art und/oder Dauer möglicher Vortherapien bzw. eines Ansprechens auf vorherige Therapien bestand gemäß Ein- und Ausschlusskriterien jedoch keine Einschränkung.

So ist zum einen möglich, dass neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden. In diesem Fall ist anzunehmen, dass sich die Patientinnen und Patienten zu Studieneinschluss entweder in einer frühen Behandlungsphase (initiale Induktionstherapie) befanden und noch kein Ansprechen auf die bisherige Therapie zeigten, oder dass sie bislang noch keine Therapie der Lupusnephritis erhielten und diese im Rahmen der Studie begonnen haben. Zum anderen ist es möglich, dass Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die zuvor bereits eine längere (Erhaltungs-)Therapie der Lupusnephritis erhielten, jedoch nicht auf die Therapie ansprachen oder nach einem Ansprechen einen Rückfall erlitten.

Das in den Studien verabreichte Mycophenolatmofetil kann gemäß Leitlinien sowohl als Induktions- als auch als Erhaltungstherapie eingesetzt werden [6]. Für einen Teil der Patientinnen und Patienten stellte die in den Studien verabreichte Begleittherapie mit Mycophenolatmofetil eine Umstellung ihrer bisherigen Therapie dar, für den anderen Teil der Patientinnen und Patienten bedeutete das Therapieschema der Studien die Fortführung ihrer bisherigen Therapie. Aus den vorliegenden Informationen geht hervor, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studien AURA-LV (36 %) und AURORA-1 (54 %) Mycophenolatmofetil bereits zum Zeitpunkt des Screenings einnahm und die Therapie im Rahmen der Studien fortführte (siehe Tabelle 9 in I Anhang B). Es ist jedoch unklar, für welchen Anteil dieser Patientinnen und Patienten die Fortführung der Therapie mit

Mycophenolatmofetil adäquat war bzw. für welchen Anteil ein Therapiewechsel indiziert gewesen wäre.

Für Patientinnen und Patienten ohne Therapie mit Mycophenolatmofetil zum Zeitpunkt des Screenings (AURA-LV: 64 % im Vergleichsarm; AURORA-1: 46 % im Vergleichsarm), die im Rahmen der Studie AURA-LV oder AURORA-1 auf eine Therapie mit Mycophenolatmofetil umgestellt wurden bzw. Mycophenolatmofetil erstmalig erhielten, kann Mycophenolatmofetil patientenindividuell eine geeignete Therapieoption darstellen. Es bleibt jedoch aufgrund fehlender Angaben unklar, welchen Anteil der Patientinnen und Patienten dies betrifft. Es liegen zwar Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten eine vorherige Therapie mit Mycophenolatmofetil erhielten (AURA-LV: 44 % im Vergleichsarm; AURORA-1: 62 % im Vergleichsarm; siehe Tabelle 9 in I Anhang B). Diese Angaben geben jedoch keinen Aufschluss darüber, zu welchem Zeitpunkt vor Studienbeginn die Gabe dieser Medikation erfolgte und ob die Patientinnen und Patienten auf diese Therapie ggf. unzureichend ansprachen. Bei unzureichendem Ansprechen auf eine vorherige Therapie mit Mycophenolatmofetil ist es fraglich, ob für diese Patientinnen und Patienten eine (erneute) Therapie mit Mycophenolatmofetil im Rahmen der Studien eine geeignete patientenindividuelle Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

Auch im Rahmen des Zulassungsverfahrens zu Voclosporin wurde durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) beschrieben, dass unklar bleibt in welcher Therapiesituation sich die Patientinnen und Patienten in den Studien AURA-LV und AURORA-1 befinden [20,21]. Aus vom pU im Rahmen des Zulassungsverfahrens vorgelegten Informationen [21] geht hervor, dass in den beiden Studien insgesamt 251 Patientinnen und Patienten (47 %) innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung diagnostiziert wurden und 117 Patientinnen und Patienten (22 %) als refraktär eingeschätzt wurden (definiert als Therapiebeginn mit Azathioprin, Mycophenolatmofetil oder Cyclophosphamid > 6 Monate vor Randomisierung und UPCR > 1,5 mg/mg). Zudem wurden nur vereinzelt therapienaive Patientinnen und Patienten eingeschlossen [20]. Insgesamt lassen jedoch auch die im Rahmen des Zulassungsverfahrens vom pU vorgelegten Informationen keine Rückschlüsse darauf zu, ob die Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn ein Ansprechen auf ihre jeweilige Therapie gezeigt haben. Daher bleibt unklar, ob die in den Studien verabreichte Begleittherapie für die jeweils eingeschlossenen Patientinnen und Patienten angemessen war oder eine Optimierung der Therapie notwendig gewesen wäre.

Zusammenfassend lässt sich aus den vom pU vorgelegten Informationen nicht ableiten, dass im jeweiligen Vergleichsarm der Studien AURA-LV und AURORA-1 mit der verabreichten Therapie von Mycophenolatmofetil in Kombination mit Glukokortikoiden (sowie ggf. Anti-Malaria-Medikamenten) die zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie umgesetzt wurde.

Potenzielle Einschränkungen der Validität der Ergebnisse aus der Studie AURA-LV

Unabhängig von der Frage der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreibt die EMA Unregelmäßigkeiten bei der Randomisierung in der Studie AURA-LV, die die Validität der Studienergebnisse potenziell beeinträchtigen. So gab es nach Einschätzung der EMA [20] ein lokales Ungleichgewicht in der Randomisierung, das dazu führte, dass Patientinnen und Patienten aus Ländern mit niedrigem Bruttoinlandsprodukt (Bangladesch, Sri Lanka, Philippinen) im Behandlungsarm A (Voclosporin gemäß Fachinformation) überrepräsentiert waren (47 % im Vergleich zu 32 % unter Placebo bzw. 38 % in Behandlungsarm B [Voclosporin hochdosiert]). Patientinnen und Patienten im Behandlungsarm A wiesen gemäß Bewertungsbericht der EMA außerdem eine längere Krankheitsdauer, eine schwerere Nierenerkrankung sowie eine stärkere hämatologische SLE-Beteiligung zu Studienbeginn auf [20]. Nach Einschätzung der EMA könnte das Ungleichgewicht in der Verteilung von Patientinnen und Patienten aus Ländern mit niedrigem Bruttoinlandsprodukt eine mögliche Erklärung sein, einerseits für beobachtete Unterschiede von Patientencharakteristika und andererseits für beobachtete Unterschiede in der Häufigkeit von Todesfällen zwischen den Studienarmen (Behandlungsarm A: 10 Todesfälle, im Vergleich zu Placebo: 1 Todesfall bzw. Behandlungsarm B: 2 Todesfälle). Der pU äußert sich in Modul 4 A des Dossiers hierzu nicht.

Weitere Einschränkungen der vom pU vorgelegten Auswertungen

Unabhängig davon, dass sich die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus den vorliegenden Angaben nicht ableiten lässt, sind die vom pU herangezogenen Auswertungen zum adjustierten indirekten Vergleich von Voclosporin mit Belimumab auch aus folgenden Gründen nicht geeignet:

Der pU basiert seine Hauptanalyse sowie eine seiner Sensitivitätsanalysen auf Interventionsseite auf der Studie AURORA-2 (siehe Abschnitt I 3.1). Die Auswertungen zur Studie AURORA-2 sind jedoch wie in Abschnitt I 3.1 beschrieben für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da kein randomisierter Vergleich vorliegt.

Die weiteren Sensitivitätsanalysen des pU (siehe Abschnitt I 3.1) basieren für Voclosporin zwar nicht auf der Studie AURORA-2, sondern auf einer metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien AURA-LV und AURORA-1. Allerdings zieht der pU in der einen Analyse deutlich unterschiedliche Auswertungszeitpunkte für Voclosporin und Belimumab heran (AURORA-1 und AURA-LV: 1 Jahr; BLISS-LN: 2 Jahre unter Behandlung). Zudem legt der pU diese Analysen nur für ausgewählte Endpunkte vor. Die andere Sensitivitätsanalyse basiert auf beiden Seiten des Vergleichs zwar auf dem gleichen Auswertungszeitpunkt (1 Jahr unter Behandlung), jedoch legt der pU ausschließlich Auswertungen zum Endpunkt renales Ansprechen vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Voclosporin + Mycophenolatmofetil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Voclosporin + Mycophenolatmofetil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Voclosporin + Mycophenolatmofetil im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Voclosporin + Mycophenolatmofetil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V) ^b	eine patientenindividuelle Therapie ^c unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Glukokortikoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure ^d	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Im Anwendungsgebiet der Lupusnephritis wird sowohl die Induktions-, als auch die Erhaltungstherapie betrachtet. Es wird von einer mittelgradigen bis schweren Krankheitsaktivität ausgegangen. c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin / dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. d. siehe Beschluss über eine Änderung der AM-RL der Anlage VI - Off-Label-Use zu Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure bei Lupusnephritis [2]</p> <p>AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht insofern der des pU, als dieser ebenfalls zu dem Schluss kommt, dass ein Zusatznutzen von Voclosporin nicht belegt ist. Der pU basiert diese Aussage jedoch auf dem Vergleich von Voclosporin gegenüber Belimumab (vom pU abweichend als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt).

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use; Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis [online]. 2017 [Zugriff: 24.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3060/2017-09-21_AM-RL-VI_Mycophenolatmofetil-Mycophenolensaure-Lupusnephritis_BAnz.pdf.
3. Rovin BH, Floege J, Adler SG et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int* 2021; 100(4): S1-S276.
4. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(6): 736-745.
5. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(6): 797-808.
6. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(6): 713-723. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-216924>.
7. Aurinia Pharmaceuticals. AURA-LV: Aurinia Urinary Protein Reduction Active - Lupus With Voclosporin (AURA-LV) [online]. 2021 [Zugriff: 22.03.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141672>.
8. Aurinia Pharmaceuticals. A Randomized, Controlled Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Voclosporin (23.7 mg BID, or 39.5 mg BID) with Placebo in Achieving Remission in Patients with Active Lupus Nephritis [online]. [Zugriff: 22.03.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003364-51.
9. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft Iii WF et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int* 2019; 95(1): 219-231.

10. Aurinia Pharmaceuticals. A Randomized, Controlled Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Voclosporin (23.7 mg BID, or 39.5 mg BID) with Placebo in Achieving Remission in Patients with Active Lupus Nephritis; study AUR-VCS-2012-01; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2018.
11. Aurinia Pharmaceuticals. A Randomized, Controlled Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Orelvo (voclosporin) (23.7 mg Twice Daily) with Placebo in Achieving Renal Response in Subjects with Active Lupus Nephritis [online]. [Zugriff: 22.03.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004045-81.
12. Aurinia Pharmaceuticals. Aurinia Renal Response in Active Lupus With Voclosporin [online]. 2021 [Zugriff: 22.03.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03021499>.
13. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397(10289): 2070-2080.
14. Aurinia Pharmaceuticals. A Randomized, Controlled Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Orelvo (voclosporin) (23.7 mg Twice Daily) with Placebo in Achieving Renal Response in Subjects with Active Lupus Nephritis; study AUR-VCS-2016-01 (AURORA 1); Final Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
15. Aurinia Pharmaceuticals. A Randomized, Controlled, Double-blind, Continuation Study Comparing the Long-term Safety and Efficacy of Orelvo (voclosporin) (23.7 mg Twice Daily) with Placebo in Subjects with Lupus Nephritis [online]. [Zugriff: 22.03.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004046-28.
16. Aurinia Pharmaceuticals. Aurinia Renal Assessments 2: Aurinia Renal Response in Lupus With Voclosporin [online]. 2022 [Zugriff: 22.03.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03597464>.
17. Aurinia Pharmaceuticals. A Randomized, Controlled Double-blind Continuation Study Comparing the Long-term Safety and Efficacy of Voclosporin (23.7 mg Twice Daily) with Placebo in Subjects with Lupus Nephritis; study AUR-VCS-2016-02 (AURORA 2); Final Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.
18. Furie R, Rovin BH, Houssiau F et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2020; 383(12): 1117-1128. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001180>.
19. Otsuka. Lupkynis 7,9 mg Weichkapseln [online]. 2023 [Zugriff: 24.04.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

20. European Medicines Agency. Voclosporin; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 24.04.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/lupkynis-epar-public-assessment-report_en.pdf.

21. European Medicines Agency. Voclosporin; Rapporteurs Day 150 Joint CHMP and PRAC Response Assessment Report; Clinical – Assessment of the responses to the CHMP/PRAC List of Questions [unveröffentlicht]. 2022.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Voclosporin

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
voclosporin OR ISATX-247

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
voclosporin* OR ISATX-247 OR ISATX247 OR (ISATX 247)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
voclosporin OR ISATX-247 OR ISATX247 OR ISATX 247

I Anhang B Ergänzende Darstellung der vom pU eingeschlossenen Studien zu Voclosporin

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien AURA-LV und AURORA-1 (sowie AURORA-2) – RCT, direkter Vergleich: Voclosporin + Mycophenolatmofetil+ Glukokortikoide vs. Placebo + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
AURA-LV	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≤ 75 Jahre) mit aktiver Lupusnephritis ^{b, c} Klasse III, IV oder V ^d und zu Screening <ul style="list-style-type: none"> ▪ eGFR > 45 ml/min/1,73m² ▪ Behandlungsbedürftigkeit^e mit hochdosierten Glukokortikoiden und immunsuppressiver Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Voclosporin, 23,7 mg + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide (N = 89) ▪ Voclosporin, 39,5 mg + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide (N = 88)^f ▪ Placebo + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide (N = 88)^g 	Screening: 14 Tage Behandlung: 48 Wochen Beobachtung: 2 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation	79 Zentren in Bangladesch, Belarus, Bulgarien, Ecuador, Georgien, Guatemala, Hongkong, Korea, Mexiko, Philippinen, Polen, Russland, Serbien, Singapur, Spanien, Sri Lanka, Taiwan, Thailand, Ukraine, USA 06/2014–01/2017	primär: komplette Remission zu Woche 24 sekundär: Gesamtmortalität, Morbidität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien AURA-LV und AURORA-1 (sowie AURORA-2) – RCT, direkter Vergleich: Voclosporin + Mycophenolatmofetil+ Glukokortikoide vs. Placebo + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
AURORA-1	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten (≤ 75 Jahre) mit aktiver Lupusnephritis ^{c, h} Klasse III, IV oder V ^d und <ul style="list-style-type: none"> ▪ eGFR > 45 ml/min/1,73m² ▪ Behandlungsbedürftigkeit^e mit hochdosierten Glukokortikoiden und immunsuppressiver Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Voclosporin + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide (N = 179) ▪ Placebo + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide (N = 178) 	Screening: 30 Tage Behandlung: 52 Wochen Beobachtung: 4 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation ⁱ	142 Zentren in Argentinien, Belarus, Brasilien, Bulgarien, Chile, Dominikanische Republik, Guatemala, Japan, Kolumbien, Korea, Kroatien, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Peru, Philippinen, Polen, Russland, Serbien, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Türkei, Ukraine, USA, Vietnam 03/2017–10/2019	primär: renales Ansprechen zu Woche 52 sekundär: Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Morbidität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien AURA-LV und AURORA-1 (sowie AURORA-2) – RCT, direkter Vergleich: Voclosporin + Mycophenolatmofetil+ Glukokortikoide vs. Placebo + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
AURORA-2 (Extension zu AURORA-1)	kontrolliert ^j , doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ abgeschlossener 52-wöchiger Behandlung in der Studie AURORA-1^k ▪ Indikation für Fortsetzen immunsuppressiver Therapie^e 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Voclosporin + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide (N = 116) ▪ Placebo+ Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide (N = 100) 	Screening: nicht zutreffend Behandlung: 24 Monate nach Ende der Studie AURORA-1 Beobachtung: 4 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation	100 Zentren in Argentinien, Belarus, Brasilien, Chile, Dominikanische Republik, Guatemala, Japan, Kolumbien, Kroatien, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Peru, Philippinen, Russland, Serbien, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Türkei, Ukraine, USA, Vietnam 09/2019–10/2021	primär: UEs sekundär: Gesamtmortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 A.</p> <p>b. ≤ 6 Monate vor Screening mittels Nierenbiopsie nachgewiesene Klasse III, IV-S, IV-G oder V und bei Screening nachgewiesene aktive Lupusnephritis definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Klasse III, IV-S oder IV-G: bestätigte Proteinurie von ≥ 1500 mg/24 Stunden bei Beurteilung von 24-Stunden-Sammelurin, und definiert als UPCR ≥ 1,5 mg/mg im 1. Morgenurin (Definition mit Protokoll-Amendment 3 [14.10.2014] eingeführt) ▫ Klasse V (allein oder in Kombination mit Klasse III oder IV): bestätigte Proteinurie von ≥ 2000 mg/24 Stunden bei Beurteilung von 24-Stunden-Sammelurin, und definiert als UPCR ≥ 2 mg/mg im 1. Morgenurin <p>c. ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit: i) bestehender oder während des Studienzeitraums voraussichtlich entstehender Dialysepflicht; ii) in Vergangenheit erfolgter oder während des Studienzeitraums geplanter Nierentransplantation</p> <p>d. einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V (Klassifizierung der Lupusnephritis gemäß ISN/RPS 2003)</p> <p>e. nach Einschätzung der Prüffärztin / des Prüffärztes</p> <p>f. Entspricht nicht der zugelassenen Dosis von Voclosporin [19]. Der Arm wurde für die Dossierbewertung vom pU nicht ausgewertet und wird in den nächsten Tabellen nicht dargestellt.</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien AURA-LV und AURORA-1 (sowie AURORA-2) – RCT, direkter Vergleich: Voclosporin + Mycophenolatmofetil+ Glukokortikoide vs. Placebo + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>g. In der Studie gab es 2 Placeboarme jeweils im Vergleich zu den beiden Voclosporin-Dosierungen, die in den Auswertungen zur Studie zusammengefasst wurden.</p> <p>h. aktive Lupusnephritis definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≤ 2 Jahre vor Screening mittels Nierenbiopsie nachgewiesene Klasse III, IV-S, IV-G (allein oder in Kombination mit Klasse V) oder Klasse V, und bei Screening mindestens Verdoppelung der UPCR innerhalb der letzten 6 Monate auf ein Minimum von ≥ 1,5 mg/mg (Klasse III/IV) bzw. auf ein Minimum von ≥ 2 mg/mg (Klasse V) oder ▫ ≤ 6 Monate vor Screening mittels Nierenbiopsie nachgewiesene Klasse III, IV-S, IV-G (allein oder in Kombination mit Klasse V) oder Klasse V, und bei Screening UPCR ≥ 1,5 mg/mg (Klasse III, IV-S oder IV-G [allein oder in Kombination mit Klasse V]) bzw. UPCR ≥ 2 mg/mg (Klasse V) <p>i. sofern die Behandlung nicht in der Studie AURORA-2 fortgeführt wird</p> <p>j. Es handelt sich um eine Extensionsstudie der RCT AURORA-1. Zu Beginn der Studie AURORA-2 erfolgte keine erneute Randomisierung der Patientinnen und Patienten, sondern die Behandlung wurde entsprechend der Zuteilung in der Studie AURORA-1 fortgeführt; ein randomisierter Vergleich liegt in der Studie AURORA-2 nicht vor (Details siehe Abschnitt I 3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung).</p> <p>k. Eine vorübergehende Unterbrechung der Therapie innerhalb der Studie AURORA-1 war erlaubt.</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ISN/RPS: International Society of Nephrology/Renal Pathology Society; IV-G: Klasse IV global; IV-S: Klasse IV segmental; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; UPCR: Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention der vom pU eingeschlossenen Studien AURA-LV und AURORA-1 (sowie AURORA-2) – RCT, direkter Vergleich: Voclosporin + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide vs. Placebo + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
AURA-LV	Voclosporin 23,7 mg 2-mal täglich, oral + Mycophenolatmofetil 2 g/Tag ^a + Glukokortikoide, gewichtsabhängiges Dosierungsschema ^b	Placebo 2-mal täglich, oral + Mycophenolatmofetil 2 g/Tag ^a + Glukokortikoide, gewichtsabhängiges Dosierungsschema ^b
<p>Dosisanpassungen / -unterbrechungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Voclosporin: bei gastrointestinalen oder anderen Beeinträchtigungen Dosisreduktionen und / -unterbrechungen erlaubt ▪ Mycophenolatmofetil: Dosierung musste während der Studie stabil bleiben (Zieldosis: 2 g/Tag)^c ▪ Glukokortikoide: bei fehlendem Ansprechen^d konnte das Schema zur Dosisreduktion für 4 Wochen ausgesetzt werden oder die Dosis für 2 Wochen auf die vorherige Dosierungsstufe erhöht werden; sofern klinisch indiziert Absetzen erlaubt 		
<p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 2 Wochen vor Screening: Glukokortikoide, i. v.; Immunglobuline, i. v. ▪ ≤ 4 Wochen vor Screening: Cyclophosphamid; Cholestyramin oder andere Medikamente, die mit der enterohepatischen Rezirkulation von MMF interagieren können ▪ ≤ 3 Monate vor Screening: Biologika (z. B. Belimumab, Rituximab) ▪ ≤ 12 Monate vor Screening: Calcineurininhibitoren (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus) ▪ Ketoconazol oder Rifampicin während der Studie ▪ Nierentransplantation in der Vergangenheit oder während der Studie geplant ▪ bestehende oder während der Studie voraussichtlich entstehende Dialysepflicht (Hämodialyse oder Peritonealdialyse) ▪ magensaftresistente und jegliche andere als im Protokoll beschriebene orale Glukokortikoide während der Studie ▪ andere Immunsuppressiva während der Studie 		
<p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Steroide ▪ Anti-Malaria-Medikamente sofern nicht kontraindiziert ▪ Kalzium + Vitamin D und / oder Bisphosphonat zur Prophylaxe von steroidinduziertem Knochenschwund ▪ niedrigdosiertes Aspirin zur kardiovaskulären Prophylaxe ▪ lipidsenkende Therapien (z. B. Statine) bei klinischer Notwendigkeit ▪ akute intermittierende Anwendung (≤ 5 aufeinanderfolgende Tage) von NSAIDs ▪ ARBs und / oder ACE-Hemmer in stabiler Dosierung ≥ 4 Wochen vor Screening 		
AURORA-1	Voclosporin 23,7 mg 2-mal täglich, oral + Mycophenolatmofetil 2 g/Tag ^a + Glukokortikoide, gewichtsabhängiges Dosierungsschema ^b	Placebo 2-mal täglich, oral + Mycophenolatmofetil 2 g/Tag ^a + Glukokortikoide, gewichtsabhängige Dosierungsschema ^b

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention der vom pU eingeschlossenen Studien AURA-LV und AURORA-1 (sowie AURORA-2) – RCT, direkter Vergleich: Voclosporin + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide vs. Placebo + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
AURORA-1	<p>Dosisanpassungen / -unterbrechungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Voclosporin: bei gastrointestinalen oder anderen Beeinträchtigungen Dosisreduktionen und / -unterbrechungen erlaubt ▪ Mycophenolatmofetil: Dosierung musste während der Studie stabil bleiben (Zieldosis: 2 g/Tag)^c ▪ Glukokortikoide: bei fehlendem Ansprechen^d konnte das Schema zur Dosisreduktion für 4 Wochen ausgesetzt werden oder die Dosis für 2 Wochen auf die vorherige Dosierungsstufe erhöht werden; sofern klinisch indiziert Absetzen erlaubt <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung analog zu AURA-LV mit Ausnahme:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 1 Monat vor Screening: Calcineurininhibitoren (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus) <p>Erlaubte Begleitbehandlung analog zu AURA-LV mit Ausnahme:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anti-Malaria-Medikamente bei klinischer Notwendigkeit ▪ akute intermittierende Anwendung (≤ 7 aufeinanderfolgende Tage) von NSAIDs 	
AURORA-2 (Extension zu AURORA-1)	<p>Voclosporin 23,7 mg^e 2-mal täglich, oral + Mycophenolatmofetil 2 g/Tag^e + Glukokortikoide^e</p> <p>Dosisanpassungen / -unterbrechungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Voclosporin: bei gastrointestinalen oder anderen Beeinträchtigungen Dosisreduktionen und / -unterbrechungen erlaubt; bei kontrollierter UPCR Dosisreduktion erlaubt^f ▪ Mycophenolatmofetil: Dosierung musste während der Studie stabil bleiben (Zieldosis: 2 g/Tag)^c ▪ Glukokortikoide: sofern klinisch indiziert Absetzen erlaubt <p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Voclosporin + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide, 52 Monate im Rahmen von AURORA-1 <p>Erlaubte Begleitbehandlung analog zu AURORA-1</p>	<p>Placebo 2-mal täglich, oral + Mycophenolatmofetil 2 g/Tag^e + Glukokortikoide^e</p>

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention der vom pU eingeschlossenen Studien AURA-LV und AURORA-1 (sowie AURORA-2) – RCT, direkter Vergleich: Voclosporin + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide vs. Placebo + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>a. Patientinnen und Patienten, die vor Randomisierung kein Mycophenolatmofetil einnahmen, starteten in Woche 1 mit 1 g/Tag (500 mg, 2-mal täglich) und erhöhten dann ab Tag 8 auf 2 g/Tag (1 g, 2-mal täglich); Patientinnen und Patienten, die vor Randomisierung bereits Mycophenolatmofetil erhielten, setzten die Therapie ohne Unterbrechung in stabiler Dosierung fort.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten mit ≥ 45 kg Körpergewicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ an den ersten 2 Behandlungstagen jeweils: Methylprednisolon, 0,5 g, i. v.; ab Tag 3 der Behandlung: Prednison, 25 mg/Tag, oral <p>Patientinnen und Patienten mit < 45 kg Körpergewicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ an den ersten 2 Behandlungstagen jeweils: Methylprednisolon, 0,25 g, i. v.; ab Tag 3 der Behandlung: Prednison, 20 mg/Tag, oral <p>Die Dosis wurde anschließend nach einem festgelegten Schema schrittweise auf 2,5 mg/Tag zu Woche 16 reduziert.</p> <p>Wenn Methylprednisolon i. v. bereits ≤ 3 Monate vor Screening verabreicht wurde oder die Stoßtherapie im besten Interesse der Patientin / des Patienten bereits während des Screenings begonnen wurde, konnte entweder unmittelbar mit der oralen Gabe von Prednison begonnen oder die Stoßtherapie um die bereits verabreichte Dosis reduziert werden.</p> <p>c. Dosisanpassungen oder -unterbrechungen waren nur bei eindeutig belegten Sicherheitsbedenken erlaubt. Mycophenolatmofetil-Dosierungen abweichend von 2 g/Tag waren nur nach Genehmigung durch den medizinischen Monitor bzw. bei Notwendigkeit nach Einschätzung der Prüferin / des Prüfartzes (aufgrund von Leukopenie, anderen UEs oder in Abhängigkeit vom Körpergewicht) erlaubt.</p> <p>d. definiert als keine oder minimale Veränderung der UPCR (nach Einschätzung der Prüferin / des Prüfartzes) über 3 Visiten oder Verschlechterung der UPCR, die noch nicht die Kriterien für einen Studienabbruch erfüllt</p> <p>e. bzw. in gleicher Dosis wie am Ende der Studie AURORA-1</p> <p>f. nach 12 Monaten Behandlung in der Studie AURORA-2 bei kontrollierter UPCR (nach Einschätzung der Prüferin / des Prüfartzes) Dosisreduktion auf 15,8 mg, 2-mal täglich erlaubt</p> <p>ACE: Angiotensin Converting Enzyme; ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; i. v.: intravenös; NSAID: nichtsteroidales Antirheumatikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; UPCR: Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin</p>	

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch in den vom pU eingeschlossenen Studien AURA-LV und AURORA-1 – RCT, direkter Vergleich: Voclosporin + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide vs. Placebo + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	AURA-LV		AURORA-1	
	Voclosporin + Mycophenolat- mofetil	Placebo + Mycophenolat- mofetil	Voclosporin + Mycophenolat- mofetil	Placebo + Mycophenolat- mofetil
	+	+	+	+
	Glukokortikoide	Glukokortikoide	Glukokortikoide	Glukokortikoide
	N ^a = 89	N ^a = 88	N ^a = 179	N ^a = 178
Alter [Jahre], MW (SD)	31 (12)	33 (10)	33 (11)	34 (11)
Geschlecht [w / m], %	85 / 15	83 / 17	90 / 10	85 / 15
Abstammung, n (%)				
weiß	30 (34)	42 (48)	68 (38)	61 (34)
asiatisch	22 (25)	18 (20)	53 (30)	56 (31)
asiatisch-indischer Subkontinent	30 (34)	18 (20)	–	–
afrikanisch	3 (3)	5 (6)	21 (12)	13 (7)
andere ^b	4 (4)	5 (6)	37 (21)	48 (27)
Biopsie-Klasse zu Studienbeginn, n (%)				
reine III oder IV ^c	56 (63)	59 (67)	109 (61) ^{d, e}	106 (60) ^{d, e}
gemischte III/V oder IV/V	21 (24) ^d	16 (18) ^d	43 (24) ^{d, f}	46 (26) ^{d, f}
reine V	12 (13)	13 (15)	25 (14)	25 (14)
Krankheitsdauer: Zeit seit SLE- Diagnose [Jahre], Median [Min; Max]	3,4 [0,1; 32,7]	3,6 [0,1; 24,7]	4,0 [1; 38]	6,0 [1; 30]
Krankheitsdauer: Zeit seit Lupusnephritis-Diagnose [Jahre], Median [Min; Max]	1,7 [0,1; 31,7]	1,2 [0,1; 16,7]	2,0 [1; 26]	2,0 [1; 28]
Zeit seit erster signifikanter Proteinurie (UPCR > 0,5 mg/mg) [Jahre] ^g , Median [Min; Max]	1,8 [0,1; 31,7]	1,4 [0,1; 17,7]	2,0 [1; 26]	3,0 [1; 23]
eGFR zu Studienbeginn [ml/min/1,73m ²], Median [Min; Max]	95,0 [41,0; 148,0]	99,5 [49,0; 153,0]	91,0 [39; 168]	97,0 [25; 140]
UPCR zu Studienbeginn [mg/mg], Median [Min; Max]	3,8 [0,8; 29,7]	3,1 [0,8; 19,3]	3,4 [0,2; 15,0]	3,1 [0,8; 14,5]
bisherige Dialyse, n (%)	–	–	3 (2)	3 (2)
Therapieabbruch, n (%)	29 (33) ^h	26 (30) ^h	43 (24) ⁱ	59 (33) ⁱ
Studienabbruch, n (%)	16 (18) ^{d, j}	18 (20) ^{d, j}	16 (9) ^{d, k}	31 (17) ^{d, k}

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch in den vom pU eingeschlossenen Studien AURA-LV und AURORA-1 – RCT, direkter Vergleich: Voclosporin + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide vs. Placebo + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	AURA-LV		AURORA-1	
	Voclosporin	Placebo	Voclosporin	Placebo
	+ Mycophenolat- mofetil	+ Mycophenolat- mofetil	+ Mycophenolat- mofetil	+ Mycophenolat- mofetil
	+	+	+	+
	Glukokortikoide	Glukokortikoide	Glukokortikoide	Glukokortikoide
	N ^a = 89	N ^a = 88	N ^a = 179	N ^a = 178
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b. eigene Berechnung; Zusammenfassung der Kategorien amerikanisch-indigene Völker oder indigene Völker Alaskas, indigene Völker Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohnerinnen / -bewohner, bzw. unbekannte, verschiedene oder andere Herkünfte c. Für die Studie AURA-LV vom pU in Modul 4 A abweichend als gemischte Klasse III/V bezeichnet; aus den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass es sich um eine kombinierte Angabe zu den reinen Klassen III oder IV handelt. d. eigene Berechnung e. reine Klasse III im Interventions- vs. Kontrollarm, n (%): 18 (10) vs. 29 (16); reine Klasse IV im Interventions- vs. Kontrollarm, n (%): 91 (51) vs. 77 (43) f. gemischte Klasse III/V im Interventions- vs. Kontrollarm, n (%): 24 (13) vs. 20 (11); gemischte Klasse IV/V im Interventions- vs. Kontrollarm, n (%): 19 (11) vs. 26 (15) g. bezogen auf Zahl der Patientinnen und Patienten mit vorheriger Proteinurie (Interventions- vs. Kontrollarm): 87 vs. 86 (Studie AURA-LV), 161 vs. 158 (Studie AURORA-1) h. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: nicht tolerierbare UEs (15 vs. 9), fehlende Wirksamkeit (2 vs. 12), Tod (6 vs. 0). i. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: nicht tolerierbare UEs (23 vs. 24), fehlende Wirksamkeit (4 vs. 11), Widerruf der Einwilligung (5 vs. 9). j. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Tod (10 vs. 1; siehe hierzu auch Abschnitt I 3.2), Widerruf der Einwilligung (3 vs. 5), Entscheidung der Prüffärztin / des Prüfarztes (1 vs. 5). k. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Widerruf der Einwilligung (7 vs. 14), Tod (1 vs. 5). m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SLE: systemischer Lupus erythematoses; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich				

Tabelle 9: Angaben zu Vortherapien in den vom pU eingeschlossenen Studien AURA-LV und AURORA-1, Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Voclosporin + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide vs. Placebo + Mycophenolatmofetil + Glukokortikoide

Studie Kategorie Wirkstoffklasse / Wirkstoff	AURA-LV		AURORA-1	
	Voclosporin + Mycophenolat- mofetil + Glukokortikoide N ^a = 89	Placebo + Mycophenolat- mofetil + Glukokortikoide N ^a = 88	Voclosporin + Mycophenolat- mofetil + Glukokortikoide N ^a = 179	Placebo + Mycophenolat- mofetil + Glukokortikoide N ^a = 178
vorherige Lupusnephritis- Therapie, n (%)				
Glukokortikoide	82 (92)	79 (90)	168 (94)	168 (94)
Anti-Malaria- Medikamente	58 (65)	58 (66)	118 (66)	121 (68)
Mycophenolatmofetil	43 (48)	39 (44)	114 (64)	110 (62)
Cyclophosphamid	36 (40)	40 (45)	65 (37)	58 (33)
Azathioprin	28 (31)	34 (39)	47 (26)	60 (34)
Biologika	4 (4)	4 (5)	18 (10)	18 (10)
Calcineurininhibitor	3 (3)	3 (3)	19 (11)	11 (6)
Methotrexat	7 (8)	5 (6)	15 (8)	11 (6)
andere	15 (17)	12 (14)	33 (19)	22 (12)
Mycophenolatmofetil- Vortherapie zu Screening, n (%)	31 (35)	32 (36)	100 (56 ^b)	96 (54 ^b)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b. eigene Berechnung n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Vortherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 23,7 mg (drei 7,9 mg Weichkapseln).

Es wird empfohlen, dass Voclosporin nach Möglichkeit durchgängig alle 12 Stunden angewendet wird und zwischen jeder Dosis ein Abstand von mindestens 8 Stunden liegt. Bei einer verpassten Dosis sollte diese schnellstmöglich innerhalb von 4 Stunden nach dem Zeitpunkt der verpassten Einnahme eingenommen werden. Liegt dieser Zeitpunkt länger als 4 Stunden zurück, ist die nächste reguläre Dosis zum üblichen geplanten Zeitpunkt einzunehmen. Die nächste Dosis darf nicht verdoppelt werden.

Voclosporin muss in Kombination mit MMF angewendet werden.

Ärzte sollten die Wirksamkeit der Behandlung frühestens nach 24 Wochen beurteilen und zur Fortsetzung der Therapie eine geeignete Risiko-Nutzen-Analyse vornehmen.

Dosisanpassung auf Grundlage der eGFR

Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Voclosporin einen Ausgangswert der eGFR festzulegen und die Rate im ersten Monat alle 2 Wochen und danach alle 4 Wochen zu beurteilen.

Dosisanpassungen sind bei denjenigen Patienten erforderlich, deren eGFR nachweislich verringert ist (d. h. bei zwei aufeinanderfolgenden Beurteilungen innerhalb von 48 Stunden) und unter 60 ml/min/1,73m² liegt. Bleibt die eGFR \geq 60 ml/min/1,73m², ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Tabelle 1-13).

Tabelle 1-13: Empfohlene Dosisanpassungen auf Grundlage der eGFR

Bestätigte eGFR-Verringerung gegenüber Ausgangswert ¹	Empfehlung
Verringerung um ≥ 30 %	Anwendung von Voclosporin beenden. Wenn die eGFR sich erholt hat, Behandlung mit zweimal täglich 7,9 mg (1 Kapsel) wieder aufnehmen und je nach Verträglichkeit auf Grundlage der Nierenfunktion erhöhen.
Verringerung zwischen > 20 % und < 30 %	Verringerung der Dosis von Voclosporin um zweimal täglich 7,9 mg (1 Kapsel).
	Erneute Messung innerhalb von 2 Wochen. Hat die eGFR-Verringerung sich nicht erholt, Dosis um weitere zweimal täglich 7,9 mg (1 Kapsel) verringern.
Verringerung um ≤ 20 %	Derzeitige Dosis beibehalten und Werte überwachen.
1: Bleibt die eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m ² , ist keine Maßnahme erforderlich eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)	

Es wird empfohlen, dass Patienten, die eine Dosisverringering benötigen, innerhalb von 2 Wochen erneut auf eine Erholung der eGFR untersucht werden. Bei Patienten, bei denen eine eGFR-Verringerung zu einer Dosisverringering führte, ist bei jeder eGFR-Messung, die ≥ 80 % des Ausgangswerts beträgt, eine Dosiserhöhung um zweimal täglich 7,9 mg zu erwägen. Die Anfangsdosis sollte nicht überschritten werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Voclosporin wird durch CYP3A4 metabolisiert und ist ein Inhibitor von P-Glykoprotein (P-gp). Es ist in vitro ein Inhibitor der OATP1B1 und OATP1B3 (OATP: Organo-Anion-Transporter-Polypeptide).

Kontraindikation

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Anwendung von Voclosporin mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin) (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei der Anwendung von Voclosporin sind eine verringerte eGFR (26,2 %) und Hypertonie (19,1 %).

Die häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen bei der Anwendung von Voclosporin waren Infektionen (10,1 %), akute Nierenschädigung (3,0 %) und Hypertonie (1,9 %).

In den ersten 4 Wochen der Behandlung mit Voclosporin werden häufig hämodynamisch bedingte Abnahmen der eGFR beobachtet, die sich, auch bei Fortsetzung der Behandlung, schließlich stabilisieren (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 1-14: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung für wichtige identifizierte Risiken

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Ernsthafte Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation Abschnitte 2 und 4 der Gebrauchsinformation Rechtlicher Status: Rezeptpflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine

Schwangerschaft

Die Anwendung von Voclosporin während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Voclosporin verzichtet werden soll / die Behandlung mit Voclosporin zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Wirkung von Voclosporin auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden mit Voclosporin im Zusammenhang stehende Veränderungen des Fortpflanzungstrakts bei Männchen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.9
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.10
II 2.1 Behandlungsdauer	II.10
II 2.2 Verbrauch.....	II.10
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.10
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.10
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.10
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.12
II 2.7 Versorgungsanteile	II.13
II 3 Literatur.....	II.14

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.9
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.12

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
KI	Konfidenzintervall
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SLE	systemischer Lupus erythematodes

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Krankheit Lupusnephritis nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Voclosporin [1]. Demnach wird Voclosporin in Kombination mit Mycophenolatmofetil zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) angewendet.

Gemäß den Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist davon auszugehen, dass im Anwendungsgebiet der Lupusnephritis und von einer mittelgradigen bis schweren Krankheitsaktivität ausgegangen wird.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht für Patientinnen und Patienten mit Lupusnephritis ein hoher Bedarf an alternativen Wirkstoffen, die wirksam, gut verträglich sowie einfach anwendbar sind. Der pU führt ebenfalls aus, dass aktuell die Therapie von Lupusnephritis vielfach mittels Off-Label-Präparaten erfolge, welche nebenwirkungsreich seien und nur ein suboptimales Ansprechen erreichten. Der pU unterstreicht den Bedarf an einem für das Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoff.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit SLE in der GKV	k. A.	4600–24 038
2	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis in der GKV	23–54,3	1058–13 052
3	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Lupusnephritis der Klasse III, IV und V einschließlich Mischklassen III/V und IV/V in der GKV	k. A.	1058–13 052

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SLE: systemischer Lupus erythematodes; k. A.: keine Angabe

Schritt 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit SLE in der GKV

Der pU führt aus, dass Lupusnephritis eine Komplikation in Form einer renalen Manifestation der Autoimmunkrankheit Systemischer Lupus Erythematodes (SLE) ist. Für die Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SLE in der GKV-Population zieht der pU 4 Quellen heran [2-5] und ermittelt hieraus eine Spanne.

Für die Bestimmung der Untergrenze nutzt der pU die Dossierbewertung des IQWiG zu Belimumab aus dem Jahr 2012 [3], in welcher Prävalenzraten von 2,1 bis 6,8 pro 10 000 Personen angegeben wurden. Ausgehend von der unteren Grenze der angegebenen Prävalenzrate ergaben eigene Berechnungen des IQWiG eine Anzahl von 4600 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit SLE in der Untergrenze. Ebenfalls verweist der pU für die Untergrenze auf die tragenden Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie zu Anifrolumab [5] aus dem Jahr 2022, in welcher für die Untergrenze ebenfalls eine Anzahl von 4600 Patientinnen und Patienten mit SLE angegeben wurde.

Für die Obergrenze verwendet der pU eine Routinedatenanalyse von Brinks et al. [2], in welcher aus einer für das GKV-Versichertenkollektiv repräsentativen Stichprobe von 2 300 965 gesetzlich Versicherten u. a. die Prävalenzrate von SLE ermittelt wurde. Eine Person wurde als Patientin bzw. Patient mit SLE erfasst, wenn im Jahr 2002 mindestens 1-mal der Diagnosecode M32 (SLE) gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) bei einem Arztbesuch, Krankenhausaufenthalt oder Krankheitstag vorlag. Der pU entnimmt der Quelle eine Prävalenzrate von 36,7 (95 %-Konfidenzintervall [34,3; 39,3]) pro 100 000 Patientinnen und Patienten. Der pU berücksichtigt nur den oberen Wert des Konfidenzintervalls (KI). Dies entspricht, hochgerechnet auf 61 165 050 erwachsene GKV-Mitglieder (entsprechend einem GKV-Anteil von 88,12 % der Gesamtbevölkerung [6]) einer Anzahl von 24 038 Patientinnen und Patienten mit SLE. Als vierte Quelle führt der pU den G-BA Beschluss zu Belimumab aus dem Jahr 2012 als weiteren Beleg an, welcher die Patientenzahl auf ca. 7000 festlegt [4].

Insgesamt setzt der pU eine Spanne von 4600 bis 24 038 Patientinnen und Patienten mit SLE an.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis setzt der pU eine Anteilsspanne von 23 % bis 54,3 % an.

Die Untergrenze entnimmt der pU der Metaanalyse von Wang et al. (2018) [7], die für die Betrachtung der an Lupusnephritis erkrankten Personen 5 Studien mit insgesamt 2781 Patientinnen und Patienten mit SLE untersuchten von denen 952 an Lupusnephritis erkrankten. Aus diesen wird für eine Teilstichprobe mit 3 Studien aus Europa und 1 Studie aus den USA eine gepoolte Prävalenzrate der Lupusnephritis unter Patientinnen und Patienten mit SLE von 31 % (95 %-KI [23; 38]) berichtet, von welcher der pU die untere Grenze des KI für seine Berechnung nutzt.

Für die Obergrenze verweist der pU auf die Studie von Bastian et al. [8], welche die kumulative Inzidenz der Lupusnephritis mittels Überlebenszeitanalyse bei 353 Patientinnen und Patienten mit SLE aus drei US-amerikanischen Ethnien (kaukasisch, afro-amerikanisch und hispanisch) untersucht. Die Studie berichtet eine kumulative Inzidenz der Lupusnephritis in Höhe von 54,3 %.

Die Spanne (23 % bis 54,3 %) überträgt der pU auf das Ergebnis aus dem vorherigen Schritt und ermittelt auf diese Weise eine Anzahl von 1058 bis 13 052 Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Lupusnephritis der Klasse III, IV und V einschließlich Mischklassen III/V und IV/V

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Lupusnephritis der Klassen III, IV und V einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V verweist der pU auf die bereits erwähnte Metaanalyse von Wang et al. (2018) [7] sowie die Studie von Hanly et al. (2016) [9], die von einer Kohortenuntersuchung mit 1827 SLE-Patientinnen und Patienten aus dem Konsortium der Systemic Lupus International Collaborating Clinics berichtet und welche Anteile der Lupusnephritisklassen enthalten. Dadurch, dass sich laut pU die einzelnen Klassen allerdings nicht gegenseitig ausschließen, nutzt er die Anteilsangaben nicht für die Berechnung der Zielpopulation. Der pU geht davon aus, dass ausschließlich die Klassen III, IV und V einschließlich Mischklassen III/V und IV/V mit der Spannweite von 1058 bis 13 052 Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis aus Schritt 2 abgebildet werden.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet

und tendenziell unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit SLE in der GKV

Die vom pU angesetzte Untergrenze basiert auf einer Patientenzahl aus der vorherigen Dossierbewertung zu Belimumab [3] bzw. den zugehörigen tragenden Gründen [4] deren Zielpopulationen vom vorliegenden Anwendungsgebiet abweichen. Für Belimumab wird eine erwachsene Patientenpopulation mit aktivem Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematodes, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweist, benannt. Daher lässt sich die vom pU angesetzte Untergrenze nur eingeschränkt auf Schritt 1 (Erwachsene Patientinnen und Patienten mit SLE) übertragen und führt tendenziell zu einer Unterschätzung.

Die Anzahl der oberen Grenze basiert auf Prävalenzangaben aus dem Jahr 2002 [2]. Es ist unklar, inwieweit die Prävalenz im Jahr 2023 abweicht. Aus einer aktuelleren Publikation von Schwarting et al. [10], die auch in der Dossierbewertung zu Anifrolumab Verwendung findet [11] und welche GKV-Routinedaten aus den Jahren 2009 bis 2014 verwendet, kann entnommen werden, dass die Prävalenzrate für Patientinnen und Patienten mit SLE auch höher liegen kann (55,80 pro 100 000 Personen). Diese Berücksichtigung kann zu einer höheren Obergrenze führen [11].

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis

Der pU nimmt keine explizite Operationalisierung der Krankheitsaktivität vor. Es bestehen daher Unsicherheiten, ob über die herangezogenen Publikationen [7,8] zur Bildung einer Anteilsspanne von Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis einer mittelgradiger bis schwerer Krankheitsaktivität alle relevanten Patientinnen und Patienten hinreichend spezifisch erfasst wurden. Weitere Unsicherheiten ergeben sich dadurch, dass der pU den Anteilswert für die Untergrenze aus einer unteren Grenze eines 95 %-KI einer gepoolten Prävalenzrate auf Basis von 4 Studien ansetzt, was eine konservative Abschätzung darstellt. Es hätten zusätzliche Publikationen zur Reduktion von Unsicherheit herangezogen werden können [9,12].

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Lupusnephritis der Klasse III, IV und V einschließlich Mischklassen III/V und IV/V

Der pU geht rechnerisch davon aus, dass sich alle Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis in den Klassen Klasse III, IV und V einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V befinden. Diese Annahme kann vom pU nicht mit Daten belegt werden und stellt eine nicht näher quantifizierbare Unsicherheit dar, auch unter Einbezug der vom pU unter Schritt 2 genutzten Studie von Bastian et al. [8].

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Da es sich laut pU bei der aktiven Lupusnephritis um eine chronische Komplikation mit langjährigen Verläufen handelt, nimmt der pU an, dass sich die zukünftige Anzahl an Patientinnen und Patienten in den kommenden 5 Jahren nicht signifikant verändern wird, sondern lediglich von der Bevölkerungsentwicklung beeinflusst wird. Auf Basis einer Schätzung des Statistischen Bundesamtes [13], geht der pU für die kommenden fünf Jahre von einer stagnierenden Bevölkerung aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Voclosporin + Mycophenolat-mofetil	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V)	1085–13 052	Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet und tendenziell unterschätzt. Maßgebliche Gründe hierfür sind: <ul style="list-style-type: none"> • Einschränkungen der Population mit SLE in Schritt 1, • Unsicherheit aufgrund alter Daten aus 2002 bei der Herleitung der Obergrenze in Schritt 1 • Fehlende Operationalisierung von Krankheitsaktivität • Unsicherheit bei der Einschränkung auf Patienten der Klassen III, IV und V, einschließlich der Mischklassen
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßigen Vergleichstherapie für Voclosporin benannt:

- eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Glukokortikoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofeti / Mycophenolensäure.

Es wird sowohl die Induktions-, als auch die Erhaltungstherapie betrachtet. Der pU stellt abweichend dazu die Kosten von Belimumab und immunsuppressiver Basistherapie dar. Diese werden nachfolgend nicht bewertet. Zu den übrigen vom G-BA benannten Wirkstoffen liefert der pU in Modul 3 A keine Angaben.

Für den mit Voclosporin zu kombinierenden Wirkstoff Mycophenolatmofetil stellt der pU in Modul 3 A ebenfalls keine Kosten dar.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Voclosporin entsprechen der Fachinformation [1]. Die Gabe von Voclosporin erfolgt 2-mal täglich. Der pU geht für Voclosporin von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Voclosporin entsprechen der Fachinformation [1].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu Voclosporin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2023, der erstmaligen Listung, wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dies entspricht den Angaben der Fachinformation [1] für Voclosporin.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Voclosporin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 16 877,60 €. Diese beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel. Der pU

quantifiziert keine Kosten für eine mit Voclosporin zu kombinierende Behandlung mit Mycophenolatmofetil.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Voclosporin + Mycophenolatmofetil	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) ^b	16 877,60	0	0	16 877,60	Die Arzneimittelkosten für Voclosporin sind plausibel.
patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Glukokortikoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure ^c		k. A.				Der pU quantifiziert keine Kosten für eine Behandlung mit Mycophenolatmofetil.
		k.A.				Es liegen keine zu bewertenden Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.
a. Angaben des pU b. Im Anwendungsgebiet der Lupusnephritis wird sowohl die Induktions-, als auch die Erhaltungstherapie betrachtet. Es wird von einer mittelgradigen bis schweren Krankheitsaktivität ausgegangen. c. siehe Beschluss über eine Änderung der AM-RL der Anlage VI – Off-Label-Use zu Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure bei Lupusnephritis GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer;						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU äußert sich zu verschiedenen Faktoren, die die Versorgungsanteile von Voclosporin beeinflussen können. Dies umfasst die Kontraindikationen, Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen. Eine Quantifizierung des Versorgungsanteils nimmt der pU nicht vor.

II 3 Literatur

1. Otsuka Pharma Gmb H. Lupkynis 7,9 mg Weichkapseln. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023880>.
2. Brinks R, Fischer-Betz R, Sander O et al. Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Lupus* 2014; 23(13): 1407-1411.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Belimumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2012 [Zugriff: 07.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-106/2011-07-27-D-012_Belimumab_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Belimumab (neues Anwendungsgebiet: Systemischer Lupus erythematosus, ≥ 5 Jahre) [online]. 2020 [Zugriff: 16.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6561/2020-05-14_AM-RL-XII_Belimumab_D-499_TrG.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Anifrolumab (Systemischer Lupus erythematosus) (Therapiekosten) [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9142/2022-12-20_AM-RL-XII_Anifrolumab_D-805_TrG.pdf.
6. Bundesgesundheitsministerium. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand [online]. 2021 [Zugriff: 08.05.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.
7. Wang H, Ren Y-L, Chang J et al. A systematic review and meta-analysis of prevalence of biopsy-proven lupus nephritis. *Arch Rheumatol* 2018; 33(1): 17-25.
8. Bastian HM, Roseman JM, McGwin G Jr et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus* 2002; 11(3): 152-160.
9. Hanly JG, O’Keeffe AG, Su L et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology* 2016; 55(2): 252-262.
10. Schwarting A, Friedel H, Garal-Pantaler E et al. The Burden of Systemic Lupus Erythematosus in Germany: Incidence, Prevalence, and Healthcare Resource Utilization. *Rheumatol Ther* 2021; 8(1): 375-393. <https://dx.doi.org/10.1007/s40744-021-00277-0>.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Anifrolumab (systemischer Lupus erythematoses) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 04.07.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-35_anifrolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

12. Barber MRW, Hanly JG, Su L et al. Economic evaluation of lupus nephritis in the systemic lupus international collaborating clinics inception cohort using a multistate model approach. Arthritis Care Res (Hoboken) 2018; 70(9): 1294-1302.

13. Statistisches Bundesamt. Ausblick auf die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland und den Bundesländern nach dem Corona-Jahr 2020 [online]. 2021 [Zugriff: 13.09.2022]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/inhalt.html#_d5rw3th1j.