

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Voclosporin (Lupkynis®)

Otsuka Pharma GmbH

Modul 3A

Lupusnephritis

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

Stand: 21.02.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	33
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	37
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	38
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	41
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	44
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	47
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	51
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	52
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	54
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	55
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	55
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	55
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	67
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	67
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	67
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	68
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	71
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	71
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	72
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	74

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Definitionen der CKD-Stadien	18
Tabelle 3-2: Einteilung, histologisches Bild und Behandlung der Lupusnephritis.....	19
Tabelle 3-3: Abhängigkeit der Lupusnephritis nach Geschlecht, Herkunft und Ethnie.	21
Tabelle 3-4: Inzidenz der aktiven Lupusnephritis.....	26
Tabelle 3-5: Patientenzahlen für SLE aus der GKV	26
Tabelle 3-6: Anteil der Patienten mit SLE, die eine aktive Lupusnephritis entwickeln	28
Tabelle 3-7: Aufteilung der einzelnen Lupusnephritis-Klassen unter Patienten mit aktiver Lupusnephritis.....	28
Tabelle 3-8: Schritte zur Berechnung der Anzahl an Patienten mit aktiver Lupusnephritis....	29
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten im Verlauf der nächsten 5 Jahre	30
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	32
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
Tabelle 3-16: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie weiterer Arzneimittel im Anwendungsgebiet.....	46
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	50
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	50
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	51
Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisanpassungen auf Grundlage der eGFR.....	57
Tabelle 3-22: Empfehlungen zur Behandlung der Hypertonie	59
Tabelle 3-23: Nebenwirkungen.....	64
Tabelle 3-24: Sicherheitsbedenken	69
Tabelle 3-25: Pharmakovigilanzplan	69

Tabelle 3-26: Maßnahmen zur Risikominimierung 69

Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des
zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 73

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABDA	Artikelstamm der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
ACR	American College of Rheumatology
AM-Richtlinie-VI	Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the curve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BCRP	Brustkrebs-Resistenz-Protein
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic-Kidney-Disease)
CNI	Calcineurininhibitor
CYP	Cytochrom-P450
DNA	Desoxyribonukleinsäure (desoxyribonucleic acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	Terminales Nierenversagen (end stage renal disease)
EU	Europäische Union
EULAR	European League Against Rheumatism
EURD	European Union reference dates
FB	Festbetrag
FT	Filmtablette
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KDIGO	Kidney disease: Improving global outcomes
KI	Konfidenzintervall

Abkürzung	Bedeutung
MAH	Inhaber der Zulassung (market authorisation holder)
MMF	Mycophenolatmofetil
MPA	Mycophenolsäure (mycophenolic acid)
OATP	Organo-Anion-Transporter-Polypeptide
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PASS	Sicherheitsstudie nach der Zulassung (post authorisation safety study)
P-gp	P-Glykoprotein
PRCA	Aplasie der roten Blutkörperchen (Pure Red Cell Aplasia)
PRES	posteriores reversible Enzephalopathie-Syndrom
PSUR	Periodic Safety Update Reports
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonukleinsäure
SA	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SOC	Organklassensystem (System Organ Class)
UPCR	Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (urine protein creatinine ratio)
VerfO	Verfahrensordnung
WK	Weichkapsel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Voclosporin (Lupkynis®) wird laut Fachinformation in folgender Indikation angewendet:

Lupkynis® wird angewendet in Kombination mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupus-Nephritis der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V). [1].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses oben genannte Anwendungsgebiet von Voclosporin ist die folgende Therapie:

Belimumab in Kombination mit einer immunsuppressive Basistherapie

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Im Rahmen des Beratungsgesprächs am 28.01.2022 (Beratungsanforderung 2021-B-406) legte der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest, die mit der Niederschrift vom 16.03.2022 festgehalten wurde [2]:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe:

Glucocorticoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin und Mycophenolatmofetil (MMF)/Mycophenolsäure (MPA).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Otsuka Pharma GmbH (Otsuka) stimmt der in dem Beratungsgespräch vom 28.01.2022 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu. Dies ist überwiegend dadurch begründet, dass die Auswahl der vom G-BA genannten Wirkstoffen der patientenindividuellen Therapie aufgrund ihrer Toxizität und der mangelnden Wirksamkeit nicht als adäquate und moderne Lupusnephritis-Therapie angesehen werden kann. Stattdessen ist die Therapie mit Belimumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie der derzeitige Ansatz für eine „Multi-Target-Therapy“ und gilt daher auch als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Diese wird nachfolgend anhand der 4 Kriterien des G-BA entsprechend des 5. Kapitels § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA für erwachsene Patienten mit einer Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) hergeleitet.

Kriterium 1

Zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) sind ausschließlich die Wirkstoffe Belimumab [3], Cyclophosphamid [4] und Prednison [5].

Belimumab ist das einzige zugelassene Arzneimittel zur Behandlung der Lupusnephritis, das in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie eingesetzt wird. Explizit zugelassen wurde Belimumab zur Behandlung der Lupusnephritis im Jahr 2021 [6]. Aus diesem Grund ist nach dem 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Satz 2 Nr. 1 VerfO des G-BA Belimumab zwingend als der Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzusehen, da das Anwendungsgebiet von Belimumab dem von Voclosporin entspricht.

Kriterium 2

Als nicht-medikamentöse Therapien kommen grundsätzlich die Plasmapherese sowie die Stammzell- und Knochenmarktransplantation infrage.

Kriterium 3

Es liegt ein Beschluss des G-BA über eine Änderung der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie (AM-Richtlinie-VI) für den Off-Label-Use von MMF/MPA bei Lupusnephritis vor.

Kriterium 4

Für das Kriterium 4 werden die aktuellen Leitlinienempfehlungen zur Behandlung der Lupusnephritis herangezogen. S3-Leitlinien liegen in dieser Indikation bisher nicht vor. Daher werden zur Feststellung des Therapiestandards die Leitlinien der Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) [7], European League Against Rheumatism (EULAR) [8] und American College of Rheumatology (ACR) [9] berücksichtigt.

Die Leitlinie der KDIGO von 2021 empfiehlt zur Behandlung der Lupusnephritis MMF in Kombination mit Glucocorticoiden. Sofern die Patienten MMF nicht tolerieren oder Sonderfälle eintreten, wie z. B. die Erwägung einer Schwangerschaft, sei Azathioprin als Alternative zu wählen bzw. eine initiale Therapie mit Cyclophosphamid. Allerdings wird explizit herausgestellt, dass die Therapie mit Belimumab durch die hohe Wirksamkeit und die gute Evidenzlage an Bedeutung gewinnt [7, 10].

Die Leitlinie der EULAR von 2019 empfiehlt zur Behandlung der Lupusnephritis MMF oder Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison. Wenn der Patient auf die Therapie anspricht, könne die MMF-Dosierung reduziert werden bzw. Cyclophosphamid gegen Azathioprin ersetzt werden. Aber insbesondere bei Patienten, mit schweren Krankheitsverläufen, die nicht auf die immunsuppressive Basistherapie ansprechen, sollen monoklonale Antikörper, wie Belimumab, angewendet werden [8].

Die Leitlinie der ACR von 2013 empfiehlt zur Behandlung der Lupusnephritis MMF oder Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison. Wenn der Patient auf die Therapie anspricht könne die MMF-Dosierung reduziert werden bzw. Cyclophosphamid gegen Azathioprin ersetzt werden. Auch bereits 2013 wurde in dieser Leitlinie explizit Belimumab als Behandlungsoption genannt [9], auch wenn Belimumab zu diesem Zeitpunkt noch nicht explizit für die Behandlung der Lupusnephritis zugelassen war.

Zusammenfassend empfehlen die Leitlinien zwar die immunsuppressive Basistherapie, vorzugsweise mit MMF und Prednison oder alternativ Cyclophosphamid. Bei Patienten, die nicht auf eine solche Therapie ansprechen, wird allerdings die zielgerichtete Therapie mit Belimumab empfohlen, welche bereits zum Zeitpunkt der Publikation der Leitlinien (zwischen 2013 und 2021) eine wichtige Behandlungsoption darstellte. Belimumab wurde als Kombinationspartner mit einer immunsuppressiven Basistherapie zur Behandlung der Lupusnephritis im Jahr 2021 zugelassen. Relevante deutsche Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) wurden seitdem noch nicht aktualisiert. Es ist davon auszugehen, dass die Aktualisierung ebenfalls das kürzlich zugelassene Voclosporin umfassen soll. Trotz fehlender Empfehlung von Belimumab in relevanten deutschen Leitlinien, ist davon auszugehen, dass Belimumab heutzutage aufgrund der guten Wirksamkeit auch gegenüber den anderen Therapieoptionen – wie MMF, Azathioprin und Cyclophosphamid – zu bevorzugen ist [10].

Betrachtung der einzelnen Behandlungsoptionen

Um die Eignung von Belimumab als einzig mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie zu beschreiben, werden im folgenden Abschnitt die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Wirkstoffe einzeln betrachtet und ihre Nicht-Eignung als Komparator beschrieben.

Cyclophosphamid sollte nur in Ausnahmen eingesetzt werden

Cyclophosphamid gehört zu der Gruppe der Alkylanzien und wirkt nicht-selektiv zytostatisch. Cyclophosphamid alkyliert die DNA, was zu einer Quervernetzung führt, eine weitere Vermehrung unmöglich macht und somit die Zellteilung inhibiert. Aufgrund dessen sind sich schnellteilende Zellen stärker vom zytostatischen Effekt betroffen als die übrigen Körperzellen. Zu diesen sich schnell teilenden Zellen gehören – neben Tumorzellen – auch die B- und T-Zellen, deren Wachstumshemmung zu einer Suppression des Immunsystems führt [4, 11]. Daher kann Cyclophosphamid auch für die Therapie von Autoimmunerkrankungen, wie die Lupusnephritis, eingesetzt werden. Aufgrund der z. T. schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Haarausfall oder Knochenmarkdepression sowie der mutagenen Wirkung mit Gefahr für Sekundärmalignome wird Cyclophosphamid nur in Ausnahmefällen und nur in den ersten 6 Monaten der Therapie eingesetzt [12]. Dabei sollte die Dosierung allerdings möglichst gering- und die Behandlungsdauer kurzgehalten werden [7, 8].

Cyclophosphamid ist ein nichtselektives Zytostatikum mit schwerwiegenden Nebenwirkungen einschließlich erhöhter Mutagenität. Somit belastet es den Patienten zusätzlich [4]. Es verfügt

über ein ungünstiges Nutzen-/Risikoprofil und ist daher als zweckmäßige Vergleichstherapie für Voclosporin ungeeignet.

Azathioprin ist nicht zur Behandlung von Lupusnephritis zugelassen

Azathioprin ist ein Immunsuppressivum aus der Gruppe der Nitroimidazole, das die DNA- und RNA-Synthese hemmt. Diese Hemmung betrifft vor allem die B- und T-Zellen, was folglich zu einer Suppression des Immunsystems führt und die eskalative Immunreaktion bei Autoimmunerkrankungen abschwächt [13]. Azathioprin wird gemäß den Leitlinien als Off-Label-Therapeutikum eingesetzt, da es nur für die Grunderkrankung Systemischer Lupus Erythematodes (SLE) zugelassen ist [14]. Die Evidenz für Azathioprin bei Lupusnephritis bezieht sich auf wenige Studien, in denen Azathioprin zwar wirksam, aber MMF unterlegen war [15, 16]. Azathioprin wird daher primär als Erhaltungstherapie nach Cyclophosphamid empfohlen, um die Exposition mit Cyclophosphamid zu reduzieren [7, 8].

Azathioprin ist kein zugelassenes Arzneimittel für die Behandlung der Lupusnephritis. Außerdem wurde wiederholt gezeigt, dass es gegenüber anderen Basistherapeutika unterlegen ist. Somit ist es mit einem zielgerichteten Therapeutikum wie Voclosporin nicht vergleichbar und kann daher nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein.

Glucocorticoide haben zahlreiche bedeutsame Nebenwirkungen

Glucocorticoide sind häufige und bereits seit langer Zeit eingesetzte Immunsuppressiva mit einem breiten Anwendungsgebiet. Die Wirkung von Glucocorticoiden ist ebenso wie bei anderen Basistherapeutika nicht zielgerichtet und betrifft das gesamte Immunsystem. Für eine wirksame immunsuppressive Basistherapie der Lupusnephritis sind hohe Glucocorticoid-Dosierungen notwendig [17, 18]. Diese Hochdosistherapie schädigt allerdings die Organe und verschlimmert bereits vorhandene Schäden [19-23]. Glucocorticoide wie Prednison belasten den Patienten darüber hinaus durch viele z. T. sehr schwerwiegende Nebenwirkungen, wie Diabetes, Hypertonie, Muskelatrophie, Abnahme der Leistungsfähigkeit, Katarakt, Osteopenie, Ödeme und Anfälligkeit für Infektionen [19, 20, 24-26]. Die dauerhafte Einnahme von Glucocorticoiden über die Cushing-Schwelle hinaus führt zum gleichnamigen Cushing-Syndrom. Dabei handelt es sich um eine chronischen Körperformänderung, mit Fetteinlagerungen im Nacken-, Stamm- und Gesichtsbereich, zudem leiden die betroffenen häufig an schweren Erkrankungen, wie Osteoporose oder Diabetes mellitus [27, 28]. Bei der modernen Therapie der Lupusnephritis ist die schnelle und effiziente Reduktion der Glucocorticoid-Dosierung ein klares Behandlungsziel [15].

MMF ist ein verordnungsfähiges Off-Label-Therapeutikum für Lupusnephritis

MMF – und damit zusammenhängend auch der aktive Metabolit MPA – ist ein Immunsuppressivum, was die DNA-Synthese hemmt. Diese Hemmung stört die Proliferation von B- und T-Zellen, was folglich die Immunreaktion abschwächt und so die Autoimmunreaktion bei der Lupusnephritis reduziert. [29]. MMF ist nicht zur Behandlung von Lupusnephritis zugelassen, aber verordnungsfähig. Aufgrund der erhöhten Malignomrate und Gonaden-Toxizität von Cyclophosphamid änderte der G-BA die Arzneimittel-Richtlinie-VI, so dass eine

Alternative zum zugelassenen, aber toxischen Cyclophosphamid als Therapieoption zur Verfügung steht [30]. Zu den Nebenwirkungen von MMF gehören Übelkeit, vermehrte Infektionen und Anämien. Es ist allerdings möglich, MMF über einen längeren Zeitraum als Cyclophosphamid einnehmen zu können [7, 8].

MMF ist ein häufig eingesetztes Basistherapeutikum, was auch über einen längeren Zeitraum eingesetzt werden kann. Allerdings erfahren viele Patienten keine Remission (siehe Abschnitt „Der Einsatz der alleinigen Basistherapie kann für einige Patienten unzureichend sein“). **Der Einsatz der alleinigen Basistherapie kann für einige Patienten unzureichend sein**

“) und sind dann auf weitere Therapeutika im Sinne einer Multi-Target-Therapie angewiesen.

(Hydroxy-)Chloroquin wird aufgrund geringer Nebenwirkungen und Kosten bei SLE eingesetzt

Hydroxychloroquin und Chloroquin sind ursprünglich Anti-Malaria-Medikamente, die aber auch bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises – inklusive des SLE – eingesetzt werden. Der Wirkmechanismus bei der Behandlung von SLE ist allerdings unbekannt [31]. Keines der Antimalaria-Medikamente ist für die Behandlung von Lupusnephritis zugelassen. Aufgrund der vergleichsweise geringen Nebenwirkungen und Kosten werden die Antimalaria-Medikamente häufig unterstützend mit Immunsuppressiva zur Behandlung der SLE eingesetzt [8, 32]. Da es sich bei Lupusnephritis allerdings um eine schwerwiegende Manifestation der SLE handelt, sind die Patienten mit Lupusnephritis mit Chloroquin und Hydroxychloroquin nicht ausreichend therapiert. Es wird allerdings als Basismedikation für die grundlegende Erkrankung SLE empfohlen, sofern keine Kontraindikation vorliegt [7, 9, 33].

Fazit

Die Lupusnephritis ist eine schwerwiegende und potenziell tödliche Komplikation des SLE. Die Behandlung ist sehr komplex und kann nicht mit der allgemeinen Therapie der SLE gleichgesetzt werden. Bei Voclosporin handelt es sich um ein zielgerichtetes Kombinations-Therapeutikum, daher muss auch die zweckmäßige Vergleichstherapie ebenfalls die Option für eine solche Multi-Target-Therapie enthalten. Die Auswahl des G-BA mit dem Einschluss von Cyclophosphamid, Azathioprin, MMF/MPA, Glucocorticoiden, Anti-Malaria-Medikamenten und Azathioprin umfasst lediglich nebenwirkungsreiche und zum Teil nicht zugelassene Basistherapeutika ohne die Option einer Multi-Target-Therapie wie es mit Voclosporin der Fall ist.

Der Einsatz der alleinigen Basistherapie kann für einige Patienten unzureichend sein

Der alleinige Einsatz der immunsuppressiven Basistherapie erfolgt in den meisten Fällen mit MMF in Kombination mit Glucocorticoiden. Alternativ zu diesem Therapieregime kann in selteneren Ausnahmefällen – wie zum Beispiel bei Kinderwunsch oder Unverträglichkeit – eine Therapie mit kurzer Gabe von Cyclophosphamid und anschließender Behandlung mit Azathioprin erfolgen. Die alleinige immunsuppressive Basistherapie ist zwar für ein gewisses Patientenkollektiv eine adäquate Therapie, zeigt aber bei vielen Patienten einen unzureichenden Therapieerfolg. Mindestens jeder dritte Patient erfährt nach einer Behandlung mit der Basistherapie einen erneuten Schub der Erkrankung in Form eines Renal Flares [15, 34]. Nach

6 bis 12 Monaten erfahren lediglich 10 % bis 40 % der Patienten, die mit der Standardtherapie behandelt wurden, eine vollständige Remission [18]. Auch individualisiert sprechen viele Patienten nicht auf die Basistherapeutika an, demnach ist ein solches Therapieregime nicht geeignet, um eine chronische, belastende und nach vielen Jahren potenziell letale Komplikation wie die Lupusnephritis vollumfänglich zu behandeln [10, 15, 35, 36]. Dies ist der Grund, warum zielgerichtete Therapeutika wie Belimumab oder Voclosporin als Kombinations-Therapien entwickelt wurden. Um den Behandlungserfolg bei Patienten zu verbessern und um die Dosis der zum Teil nebenwirkungsreichen Basistherapeutika zu reduzieren, sind zielgerichtete Wirkstoffe im Sinne einer Multi-Target-Therapie eine wichtige therapeutische Option.

Belimumab als zielgerichtete Therapieoption der Lupusnephritis

Belimumab ist ein zugelassenes Arzneimittel zur Behandlung der Lupusnephritis. Der monoklonale Antikörper wird zusätzlich zur immunsuppressiven Basistherapie verabreicht. Die pivotale Zulassungsstudie BLISS-LN ist eine zweijährige doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial [RCT]) und zeigte, dass sich durch die Gabe von Belimumab die Nierenfunktion der Patienten deutlich verbesserte, was das Risiko für eine Dialysepflicht oder Nierentransplantation reduzierte [10]. Durch den zehnjährigen Einsatz von Belimumab bei der Grunderkrankung SLE wurden bereits umfangreiche Erfahrungen gewonnen [37]. So empfahl die EULAR-Leitlinie bereits vor der Zulassung von Belimumab den Einsatz bei Lupusnephritis [8]. Weitere hochwertige Leitlinien, wie die KDIGO betonen den wichtiger werdenden Stellenwert [7]. Es ist demnach auch davon auszugehen, dass die mehrfach verschobene AWMF-Leitlinie Belimumab als festen Bestandteil der Lupusnephritis-Therapie thematisieren wird.

Fazit zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Somit ist die zielgerichtete Therapie mit Belimumab ein essentieller Teil der modernen Lupusnephritis-Therapie. Otsuka ist der Überzeugung, dass ausschließlich Belimumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie für Voclosporin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) ist. Denn Belimumab ist das einzige Arzneimittel, das als Kombinationstherapie zu einer immunsuppressiven Basistherapie zur Behandlung der Lupusnephritis zugelassen ist. Damit ist es das einzige vergleichbare und zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet von Voclosporin.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationen zu Voclosporin und den beschriebenen Arzneimitteln wurden der gegenwärtig aktuellen Fachinformation entnommen.

Alle weiteren Informationen zu anderen Arzneimitteln wurden Fachpublikationen und Leitlinien zur Behandlung der Lupusnephritis entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Otsuka Pharma GmbH (2022): Lupkynis 7,9 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: 02.2023 [Zugriff: 28.01.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. G-BA (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-406 – Voclosporin - VERTRAULICH.
3. GlaxoSmithKline GmbH (2011): Benlysta 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: 04.2021 [Zugriff: 06.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Baxter Oncology (1965): Endoxan; Fachinformation. Stand: 03.2021 [Zugriff: 05.05.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Merck (1989): Decortin Tabletten; Fachinformation. Stand: 02.2022 [Zugriff: 06.05.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. European Medicines Agency (EMA) (2021): Assessment report - Benlysta. [Zugriff: 12.10.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/benlysta-h-c-2015-ii-0080-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
7. Rovin BH, Floege J, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, et al. (2021): KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney International*; 100(4):S1-S276.
8. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. (2019): 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*; 78(6):736-45.
9. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. (2012): American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis care & research*; 64(6):797-808.
10. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YO, Contreras G, et al. (2020): Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *New England Journal of Medicine*; 383(12):1117-28.
11. Chang TK, Weber GF, Crespi CL, Waxman DJ (1993): Differential activation of cyclophosphamide and ifosfamide by cytochromes P-450 2B and 3A in human liver microsomes. *Cancer research*; 53(23):5629-37.
12. Ahlmann M, Hempel G (2016): The effect of cyclophosphamide on the immune system: implications for clinical cancer therapy. *Cancer chemotherapy and pharmacology*; 78(4):661-71.
13. Broen JC, van Laar JM (2020): Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology. *Nature Reviews Rheumatology*; 16(3):167-78.
14. Aspen (2004): Imurek; Fachinformation. Stand: 07.2021 [Zugriff: 05.05.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Tamirou F, D’Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Fiehn C, et al. (2016): Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and

- mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*; 75:526-31.
16. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. (2011): Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med*; 365:1886-95.
 17. Binda V, Trezzi B, Del Papa N, Beretta L, Frontini G, Porata G, et al. (2020): Belimumab may decrease flare rate and allow glucocorticoid withdrawal in lupus nephritis (including dialysis and transplanted patient). *Journal of Nephrology*; 33(5):1019-25.
 18. Moroni G, Ponticelli C (2021): AURORA 1 reports efficacy of voclosporin in lupus nephritis. *Nature Reviews Nephrology*:1-2.
 19. Lateef A, Petri M (2012): Unmet medical needs in systemic lupus erythematosus. *Arthritis research & therapy*; 14(4):1-9.
 20. Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells G (2016): Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC medicine*; 14(1):1-12.
 21. Bruce IN, O'Keefe AG, Farewell V, Hanly JG, Manzi S, Su L, et al. (2015): Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Annals of the rheumatic diseases*; 74(9):1706-13.
 22. Yee C-S, Su L, Toescu V, Hickman R, Situnayake D, Bowman S, et al. (2015): Birmingham SLE cohort: outcomes of a large inception cohort followed for up to 21 years. *Rheumatology*; 54(5):836-43.
 23. Al Sawah S, Daly R, Foster S, Naegeli A, Benjamin K, Doll H, et al. (2017): The caregiver burden in lupus: findings from UNVEIL, a national online lupus survey in the United States. *Lupus*; 26(1):54-61.
 24. Kung A, Chan T, Lau C, Wong R, Yeung S (1999): Osteopenia in young hypogonadal women with systemic lupus erythematosus receiving chronic steroid therapy: a randomized controlled trial comparing calcitriol and hormonal replacement therapy. *Rheumatology*; 38(12):1239-44.
 25. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M (2000): Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*; 43(8):1801-8.
 26. Sabio J, Vargas-Hitos J, Navarrete N, Hidalgo-Tenorio C, Jiménez-Alonso J (2010): Effects of low or medium-dose of prednisone on insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical & Experimental Rheumatology*; 28(4):483.
 27. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Simeoli C, Colao A (2017): Cushing's disease: the burden of illness. *Endocrine*; 56(1):10-8.
 28. Pivonello R, De Leo M, Vitale P, Cozzolino A, Simeoli C, De Martino MC, et al. (2010): Pathophysiology of diabetes mellitus in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*; 92(Suppl. 1):77-81.
 29. Allison A (2005): Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus*; 14(3_suppl):2-8.
 30. G-BA (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis. [Zugriff: 07.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2916/2017-04-11_AM-RL-VI-SN_MMF-Lupusnephritis.pdf.

31. Ponticelli C, Moroni G (2017): Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). Expert opinion on drug safety; 16(3):411-9.
32. Cunha C, Alexander S, Ashby D, Lee J, Chusney G, Cairns TD, et al. (2018): Hydroxychloroquine blood concentration in lupus nephritis: a determinant of disease outcome? Nephrology Dialysis Transplantation; 33(9):1604-10.
33. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders H-J, Aringer M, Bajema I, et al. (2020): 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. Annals of the rheumatic diseases; 79(6):713-23.
34. Houssiau F, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani G, Garrido E, Ede R, et al. (2002): Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of lowdose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. Arthritis Rheum; 46:2121-31.
35. Morales E, Galindo M, Trujillo H, Praga M (2021): Update on lupus nephritis: looking for a new vision. Nephron; 145(1):1-13.
36. Rovin BH, Teng YO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J, et al. (2021): Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet; 397(10289):2070-80.
37. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT (2021): Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. Annals of the rheumatic diseases; 80(1):14-25.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Lupusnephritis ist eine chronische Autoimmunerkrankung

Lupusnephritis ist eine chronische, potenziell lebensbedrohliche Glomerulonephritis und eine renale Komplikation der Autoimmunerkrankung SLE. Bei der Autoimmunerkrankung SLE richtet sich das Immunsystem gegen Zellkernbestandteile des eigenen Bindegewebes. Die Zellkernbestandteile und Antikörper binden aneinander und lagern sich als Immunkomplexe ab. Diese Immunkomplexe führen zu entzündlichen Vorgängen, die eine Funktionseinschränkung des betroffenen Gewebes verursachen. Es können dabei unter anderem die Gelenke, die Haut, das zentrale Nervensystem oder Blutgefäße betroffen sein; besonders häufig manifestiert

sich der SLE in der Niere. Dies führt zum Krankheitsbild der Lupusnephritis und stellt eine die Filtrationsleistung der Niere beeinträchtigende und potenziell lebensbedrohliche Manifestation des SLE dar [1-3]. Die Entzündungsprozesse aggravieren im Verlauf und zerstören die Podozyten, Zellen der Niere, die die Blut-Harn-Schranke aufrechterhalten. Ein Niedergang der Podozyten bedeutet, dass die Filtration von Makromolekülen nicht mehr funktioniert. Dieser Funktionsverlust wiederum führt zur pathologischen Ausscheidung von Proteinen im Urin. Dementsprechend ist das übergeordnete Ziel der Lupusnephritis-Behandlung die Reduktion der Proteinurie und damit der Erhalt der Nierenfunktion.

Messung der Nierenleistung

Entscheidende Parameter, um den Verlauf der Lupusnephritis messen zu können und ggf. eine Therapie einzuleiten, sind das Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (urine protein creatinine ratio, UPCR) und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGFR). Das UPCR zeigt die Menge an pathologisch ausgeschiedenem Protein im Verhältnis zum physiologisch ausgeschiedenen Kreatinin an. Dieses Verhältnis sollte nicht über 0,2 mg/mg liegen. Die Bestimmung der UPCR ist eine etablierte und anerkannte Methode im klinischen Alltag, um proteinurische Krankheitsverläufe diagnostizieren und monitorieren zu können [4]. Die eGFR ist ein Parameter für die Kreatinin-Clearance durch die Glomeruli und ist damit die wichtigste Größe zur Abschätzung der Nierenfunktion. Die Nierenleistung wird in 5 Chronic-Kidney-Disease-(CKD)-Stadien unterteilt (siehe Tabelle 3-1), beginnend bei Stadium 1 (physiologischer Zustand oder Hyperfiltration) bis zum Stadium 5 (Nierenversagen). Die Vermeidung vom Stadium 5 ist ein Therapieziel der Lupusnephritis und wurde daher vom G-BA bereits als patientenrelevant definiert [5]. Auf diese Laborparameter muss in der Diagnostik der Lupusnephritis zurückgegriffen werden, denn die Symptome der Lupusnephritis sind in den meisten Fällen anfänglich sehr subtil und fallen häufig nicht bei ärztlichen Routineuntersuchungen auf, sondern erst bei Analysen von Urinproben [1, 6]. Weiterhin ermöglicht die eGFR-Messung rechtzeitig zu intervenieren, bevor es zu einem terminalen Nierenversagen kommt.

Tabelle 3-1: Definitionen der CKD-Stadien

CKD-Stadium	Definition	eGFR (ml/min/1,73m ²)
Stadium 1	Physiologischer Zustand oder Hyperfiltration.	> 90
Stadium 2	Geringfügiger Funktionsverlust	60 – 89
Stadium 3	Mittelgradiger Funktionsverlust	30 – 59
Stadium 4	Schwerer Funktionsverlust	15 – 29
Stadium 5	ESRD (Nierenversagen)	< 15

CKD: Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease), eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate), ESRD: End-stage renal disease
Quelle: [7]

Ein Vorteil der UPCR-Bestimmung ist der schnelle Anstieg von pathologisch ausgeschiedenem Protein bereits zum Krankheitsbeginn, sodass die entzündlichen Prozesse entdeckt werden,

bevor irreversible Schäden auftreten. Zudem ist eine Reduktion der UPCR auf unter 0,5 bzw. 0,7 g/g [8] der beste Prädiktor für eine Verbesserung der Nierenfunktion, was ein reduziertes Risiko für Niereninsuffizienz, renale Flares und Tod einschließt [8-15].

Lupusnephritis wird über eine Nierenbiopsie diagnostiziert und klassifiziert

Häufig wird die Lupusnephritis bei einer bereits bekannten SLE-Erkrankung durch eine Nierenbiopsie diagnostiziert. Die SLE-Diagnose erfolgt anhand klinischer Symptome und immunologischer Befunde, die mittels der ACR-Kriterien, eine Liste von Klassifikationskriterien mit verschiedenen Symptomen und immunologischen Parametern, gewertet werden [16]. Weiterhin wird eine Nierenbiopsie benötigt, um die Lupusnephritis zu bestätigen und histologisch zu klassifizieren. Histopathologisch betrachtet ist die Lupusnephritis eine Glomerulonephritis mit Immunokomplexablagerungen als Folge der Bildung von Autoimmunantikörpern und Ablagerung von Immunkomplexen im Nierengewebe [17].

Je nach Lage der Immunkomplexe im histologischen Bild und pathologischem Befund wird die Lupusnephritis in 6 Klassen eingeteilt (siehe Tabelle 3-2). Klasse I und II betreffen jeweils die Mesangiumzellen (wichtige Bestandteile des glomerulären Filtrationssystems) und unterscheiden sich hinsichtlich der Anzahl und Proliferation an Immunokomplexablagerungen. Die Behandlung dieser Klassen richtet sich nach der Grunderkrankung SLE und ist in der Regel nicht spezifisch für Lupusnephritis. In den Klassen III und IV findet sich im Biopstat eine aktive oder inaktive fokale oder diffuse, segmentale oder globale Glomerulonephritis. Die Unterscheidung zwischen diesen beiden Klassen erfolgt anhand des prozentualen Anteils der betroffenen Glomeruli im Biopstat. Ab diesen Klassen beginnt eine spezifische Lupusnephritis-Therapie. Bei Klasse V liegt eine membranöse Lupusnephritis vor, welche Verdickungen der Kapillarwände zeigt. Die Klasse VI weist eine fortgeschrittene sklerosierte Lupusnephritis bei einem Großteil der Glomeruli auf [18]. Es ist dabei zu beachten, dass die unterschiedlichen Klassen Einordnungen nach dem histologischen Bild darstellen und keinen progradierenden Krankheitsverlauf. Die Klassen sind nicht gegenseitig ausschließend, dementsprechend kann ein Patient z. B. sowohl an einer Lupusnephritis der für die Indikation relevanten Klasse III, IV oder V und an einer in der für Voclosporin nicht-indizierten Klasse I oder II leiden [19].

Tabelle 3-2: Einteilung, histologisches Bild und Behandlung der Lupusnephritis

Lupusnephritis-Klasse	Histologisches Bild	Behandlung
Klasse I	Minimale mesangiale Lupusnephritis Normale Glomeruli im Lichtmikroskop, aber Immunokomplexablagerungen in den Mesangiumzellen	Behandlung der Grunderkrankung SLE
Klasse II	Proliferative mesangiale Lupusnephritis Im Lichtmikroskop erkennbare Verdickungen und Immunokomplexablagerungen in den Mesangiumzellen.	

Lupusnephritis-Klasse	Histologisches Bild	Behandlung
Klasse III	Fokale Lupusnephritis Weniger als die Hälfte der Glomeruli von der Entzündung betroffen.	Immunsuppressive Therapie
Klasse IV	Diffuse Lupusnephritis Mehr als die Hälfte der Glomeruli von der Entzündung betroffen.	
Klasse V	Membranöse Lupusnephritis Subepitheliale Immunkomplexablagerungen mit morphologische Folgeerscheinungen durch Lichtmikroskopie	
Klasse VI	Fortgeschrittene sklerosierte Lupusnephritis Über 90 % der Glomeruli sind sklerosiert ohne Restaktivität.	Nierentransplantation
SLE: Systemische Lupus Erythematoses Quelle: [18]		

Ursachen und Verlauf

Die direkte Ursache von Lupusnephritis und SLE ist derzeit noch unbekannt, es ist allerdings von einer multifaktoriellen Erkrankung auszugehen. Ein bekannter Risikofaktor ist die familiäre Krankheitsgeschichte, die Vererbbarkeit der SLE ist hoch [20]. Aber auch Umwelteinflüsse, wie etwa landwirtschaftliche Pestizide oder Schwermetalle wirken sich auf das Risiko an einer SLE zu erkranken aus [21, 22].

Sobald sich eine Lupusnephritis ausgebildet hat, muss diese schnell und effektiv behandelt werden. Eine inadäquat kontrollierte Lupusnephritis erhöht das Risiko für einen renalen Flare (eine plötzliche schubartige Verschlimmerung der Erkrankung) [23, 24]. Bei bis zu 30 % der Patienten verschlechtert sich die Lupusnephritis progressiv bis hin zum terminalen Nierenversagen (end stage renal disease [ESRD]). [13, 25-27]. Die ESRD entspricht der CKD-Stufe 5 (siehe Tabelle 3-1), die Niere ist somit nicht mehr in der Lage, weiterhin selbstständig die ausreichende Filtrationsleistung zu erbringen. Folglich sind die Patienten auf invasive Eingriffe wie Dialyse oder Nierentransplantationen angewiesen [8, 28]. Zudem ist neben diesen belastenden Behandlungen das Mortalitätsrisiko von Patienten mit Lupusnephritis um das 6 – 9-fache erhöht [13, 25, 26, 28].

Die Häufigkeit von Lupusnephritis korreliert mit Herkunft, Ethnie und Geschlecht

Frauen sind mit 85 % häufiger von Lupusnephritis betroffen als Männer [27]. Der Erkrankungsgipfel liegt im jüngeren Alter mit 15 – 49 Jahren. Die Erkrankung tritt häufig bei Menschen mit afrikanischer oder lateinamerikanischer Abstammung auf [29, 30].

Tabelle 3-3: Abhängigkeit der Lupusnephritis nach Geschlecht, Herkunft und Ethnie.

Quelle	Methode/Daten	Subgruppe
Wang 2018 et al. [27]	Über ein Random-Effekt-Modell wurden mit einer Meta-Analyse von 11 Studien der Anteil an Frauen unter den Patienten mit SLE ermittelt.	Anteil Patientinnen: 85 % [95%-KI: 79; 91 %]
Hanly 2016 et al. [30]	Datenanalyse des SLICC-Netzwerkes hinsichtlich der Auswirkungen auf den Patienten.	Anteil Patientinnen: 89 % Durchschnittsalter: 31,3 Jahre (SA: 11,9) Anteil Patienten mit lateinamerikanischer Herkunft: 24,4 % Anteil Patienten mit afrikanischer Herkunft: 21,4 %
Barber 2018 et al. [29]	Datenanalyse des SLICC-Netzwerkes hinsichtlich des wirtschaftlichen Einflusses von Lupusnephritis.	Anteil Patientinnen: 89,3 % Durchschnittsalter: 35,2 Jahre (SA: 13,4)
SLE: Systemischer Lupus erythematodes, KI: Konfidenzintervall, SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SA: Standardabweichung		

Das junge Alter der Patienten mit Lupusnephritis ist in zweierlei Hinsicht besonders kritisch. Zum einen beeinträchtigt die Lupusnephritis an sich sowie die Therapien mit unspezifischen Zytostatika häufig die Fruchtbarkeit oder führen zu fetalen Schwangerschaftskomplikationen [17, 23-25]. Zum anderen ist durch die körperliche Belastung der Erwerb des Lebensunterhaltes und Aufbau einer Karriere massiv erschwert, was sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt [1, 27, 31].

Grundlage für eine Multi-Target-Therapie ist die immunsuppressive Basistherapie

Voclosporin wird als Kombinations-Therapeutikum gemeinsam mit einer immunsuppressiven Basistherapie im Sinne einer Multi-Target-Therapie eingesetzt [32]. Die immunsuppressive Basistherapie besteht in den meisten Fällen aus einer Kombination von MMF und Glucocorticoiden, seltener wird Cyclophosphamid als Initialtherapie und Azathioprin als Erhaltungstherapie gegeben. Beide Optionen werden mit Glucocorticoiden, Chloroquin und Hydroxychloroquin kombiniert, eingesetzt [8, 28].

Die Therapie mit Basistherapeutika ist allerdings für einige Patienten unzureichend. Bei etwa 45 % der Patienten, die mit einem MMF-Regime therapiert werden, tritt ein renaler Flare nach etwa 110 Monaten auf [33]. Bei einem Cyclophosphamid-basiertem Regime erleiden nach 41 Monaten nahezu 30 % einen renalen Flare [34]. Dies zeigt, dass die Basistherapie lediglich für Patienten mit mildereren Krankheitsverläufen geeignet ist. Schwerere Verläufe müssen hingegen zusätzlich mit einer gezielten Multi-Target-Therapie, wie bisher mit Belimumab, behandelt werden [8, 28].

Charakterisierung der Zielpopulation von Voclosporin

Voclosporin wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV und V (einschließlich gemischter Klassen III/V oder IV/V) eingesetzt. In dieser fortgeschrittenen Phase der Erkrankung ist eine Zusatztherapie zur Basistherapie notwendig.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Lupusnephritis ist eine einschränkende und potenziell lebensbedrohliche Komplikation des SLE. Die betroffenen Patienten sind meist junge Menschen, deren Familienplanung und berufliche Zukunft unter der Lupusnephritis leiden. Häufig sind bereits auch alltägliche Aufgaben eine Herausforderung für Patienten mit Lupusnephritis, was die Lebensqualität stark einschränkt [1, 27, 31]. Bei fehlender Kontrolle der Erkrankung verschlechtert sich die Lage der Patienten progressiv. Die Leistung der Niere nimmt – anfänglich wenig spürbar – ab, bis es zu einem irreversiblen Schaden und Funktionsverlust der Niere kommt [13, 25, 26, 35]. Ab diesem Funktionsverlust der Niere der CKD-Stufe 5 liegt eine ESRD vor (siehe Tabelle 3-1), die lediglich mit invasiven Eingriffen wie Dialyse oder Nierentransplantation behandelt werden kann und ein höheres Mortalitätsrisiko aufweist [8, 13, 25, 28].

Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet haben einen hohen Bedarf an:

- zugelassenen, wirksamen Wirkstoffen
- gut verträglichen Wirkstoffen
- einfach anwendbaren peroralen Wirkstoffen

Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf wirksamer und zugelassener Wirkstoffe

Die bisherige Therapie der Lupusnephritis beruht vielfach auf nebenwirkungsreichen Arzneimitteln, die zum großen Teil Off-Label eingesetzt werden und nur zu einem suboptimalem Ansprechen mit renalen Flares führen [1, 8, 10, 36, 37]. Cyclophosphamid ist das einzige zugelassene Basistherapeutikum, allerdings erleiden viele Patienten wenige Jahre nach der Therapie erneute renale Flares [34]. Aufgrund der starken Nebenwirkungen von Cyclophosphamid ist MMF gemäß der AM-Richtlinie-VI des G-BA verordnungsfähig [38], obwohl keine Zulassung besteht. Trotz besserer Wirksamkeit und Verträglichkeit kommt es auch unter der Therapie mit MMF zu renalen Flares [33]. Belimumab ist seit 2021 für die Behandlung der Lupusnephritis zugelassen und wurde bereits vor der Zulassung zehn Jahre lang für die Therapie der SLE eingesetzt [39] und in der EULAR-Leitlinie bereits seit 2019 empfohlen [8]. Seit der Zulassung gewinnt Belimumab weiterhin an Bedeutung [28].

Als Behandlungserfolg gilt bei der Lupusnephritis-Therapie die Reduktion der Proteinurie (Reduktion des UPCR unter 0,5 – 0,7 mg/mg) innerhalb der ersten 6 – 12 Monate nach Behandlungsstart. Diese Reduktion ist der beste Prädiktor für ein langfristigen Schutz der Nierenfunktion, für ein vermindertes Risiko für die ESRD und für die Senkung des Mortalitätsrisikos [8, 10-13, 15, 40].

Der Vertreter einer neuen Substanzklasse für die Therapie der Lupusnephritis sollte daher schnell und effektiv die Proteinurie reduzieren und damit den Zustand der Niere langfristig verbessern. Zudem sollte der Wirkstoff für das Anwendungsgebiet der Lupusnephritis hohe Evidenz aufweisen und zugelassen sein.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Voclosporin

In einem umfassendem und qualitativ hochwertigem klinischen Studienprogramm über einen Zeitraum von 3 Jahren mit ca. 600 behandelten Patienten hat Voclosporin in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie eine verbesserte Wirksamkeit gegenüber der alleinigen Basistherapie gezeigt und führt zu einer schnellen Verbesserung der Nierenfunktion [10, 40].

Voclosporin ist ein neuartiger, innovativer und erstmals zugelassener Calcineurininhibitor (CNI) der zweiten Generation [32]. Mit Hilfe von zwei komplementären Wirkmechanismen (siehe Abschnitt 2.1.2) kann Voclosporin die physiologische Nierenfunktion erhalten und die Proteinurie schnell reduzieren [2, 10].

Mit der schnellen Wirkung nimmt Voclosporin eine bisher nicht erreichte Rolle v. a. in der frühen Therapiephase der Lupusnephritis ein. Die Reduktion der Proteinurie zeigt, dass Voclosporin den chronischen Verlauf der Erkrankung abmildert und potenziell lebensbedrohliche Zustände verhindern kann [33].

Mit Voclosporin kann die Lupusnephritis nun mit einem zugelassenen Arzneimittel aus einer neuen Substanzklasse mit sehr hoher Evidenz behandelt werden.

Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an gut verträglichen Wirkstoffen

Die bei der Behandlung der Lupusnephritis verwendeten Basistherapeutika sind mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden. Dementsprechend sollte der Patient mit Lupusnephritis idealerweise nicht noch zusätzlich mit Nebenwirkungen oder behandlungsbedingten Komplikationen durch die Zusatztherapie belastet werden.

Ein weiteres Therapieziel der Lupusnephritis-Behandlung ist die Reduktion der notwendigen Glucocorticoid-Dosis [1, 24]. Eine langfristige Hochdosis-Therapie, wie es die alleinige Basistherapie vorsieht, führt zu Nebenwirkungen wie Organschäden, Ödemen, Antriebslosigkeit, Diabetes, Osteoporose, Hypertonie, Katarakt und Cushing Syndrom [10, 24, 41, 42]. Die Gefahr für diese Schäden kann allerdings verringert werden, wenn geringere Glucocorticoid-Dosierungen eingesetzt werden [42]. Eine Multi-Target-Therapie sollte daher in der Lage sein die notwendige Dosis von Glucocorticoiden schnell zu verringern [24, 41, 43-45].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Voclosporin

In dem bereits beschriebenen qualitativ hochwertigen klinischen Studienprogramm konnte Voclosporin ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil, das vergleichbar mit Placebo war, vorweisen.

Während der Studien gelang es zudem, die Dosis der nebenwirkungsreichen Glucocorticoide zu reduzieren.

Unter der Therapie mit Voclosporin in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie wurde eine bisher nicht erreichte Rate an kompletter renaler Remission erreicht [2, 10, 40].

Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an einfach anwendbaren peroralen Wirkstoffen

Die bisher einzige Multi-Target-Therapie mit Belimumab hat den Nachteil, dass die Gabe subkutan oder intravenös erfolgen muss. Zudem muss Belimumab als parenterale Arzneiformen kühl gelagert und vor der Applikation aufwendig aseptisch hergestellt werden. Damit ist es für ein großes Patientenkollektiv nicht zugänglich. Außerdem hat Belimumab zusätzlich spezifische Nebenwirkungen (z. B. Entzündungen an der Injektionsstelle) oder Behandlungen (z. B. Prämedikationen oder Applikation durch den Arzt) [32, 39]. Zudem ist es bei einer komplexen Autoimmunerkrankung wünschenswert, verschiedene, zielgerichtete Therapieoptionen zur Verfügung zu haben. Während Belimumab an den B-Zellen ansetzt, wirkt Voclosporin an den T-Zellen. Gemäß der Fachinformation muss die Gabe eines Antikörpers wie Belimumab bezüglich der Wirksamkeit kontinuierlich hinterfragt werden. Bei Ausbleiben eines Therapieerfolges ist es dann essentiell, eine weitere Therapieoption, idealerweise mit einem anderen Wirkmechanismus zur Verfügung zu haben. Belimumab ist bisher die einzige Zusatztherapie zur immunsuppressiven Basistherapie zur Behandlung der aktiven Lupusnephritis. Mit Voclosporin steht nunmehr eine zweite Zusatztherapie mit einem anderen Wirkmechanismus zur Verfügung.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Voclosporin

Voclosporin wird als Weichkapsel verabreicht, diese perorale Darreichungsform ist einfach anwendbar und hat dementsprechend keine der beschriebenen Nachteile der Parenteralia [32, 39]. Weiterhin sind keine zusätzlichen Behandlungen über die Routineuntersuchungen hinaus notwendig. Durch den dualen Wirkmechanismus mit der zielgerichteten Wirkung auf die T-Zellen steht ein neues, spezifisches Behandlungsprinzip für die Therapie der aktiven Lupusnephritis mit bisher nicht erreichten Raten kompletter renaler Remission zur Verfügung.

Fazit

Lupusnephritis ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die – wenn sie nicht schnell und effektiv therapiert wird – die jungen Patienten mit schweren invasiven Eingriffen belastet und die Lebensqualität der Betroffenen stark einschränkt. Es wird eine perorale Therapieoption benötigt, die zugelassen ist und den Verlauf der Lupusnephritis modifiziert, bevor die Niere der Patienten einen irreversiblen Schaden erleidet. Dieser Effekt sollte ohne weitere Belastungen

durch zusätzliche Nebenwirkungen erreicht werden und zudem die Dosierung nebenwirkungsreicher Arzneimittel, wie der Glucocorticoide, reduzieren. Voclosporin deckt diesen therapeutischen Bedarf. Als ein neuartiger, innovativer CNI ist Voclosporin peroral verfügbar und benötigt keine weiteren Behandlungen oder ärztliche Applikationen. Bei der Zulassungsstudie hat Voclosporin mit hoher Evidenz eine schnelle und gute Wirksamkeit und ein sehr gutes, mit Placebo vergleichbares Verträglichkeitsprofil gezeigt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Allgemeines Vorgehen bei der Herleitung der Prävalenz und Inzidenz

Voclosporin wird angewandt bei erwachsenen Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V). Zur Schätzung der Häufigkeit der Patienten mit aktiver Lupusnephritis in Deutschland (Prävalenz und Inzidenz) wurde eine orientierende Recherche publizierter Daten durchgeführt. Dabei wurden Datenquellen für Deutschland bevorzugt. Zudem handelt sich bei der Lupusnephritis um eine chronische Erkrankung, an der die betroffenen Patienten oft Jahrzehnte leiden [30]. Dementsprechend wird die Inzidenz im Folgenden zwar berichtet, aber nicht weiter beachtet. Lediglich die Prävalenz der Erkrankung wird für die Bestimmung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 herangezogen.

Die Recherche ergab eine große Heterogenität, vor allem die Daten zur Prävalenz schwanken sehr stark [46]. Dies ist dadurch zu begründen, dass die Epidemiologie der aktiven Lupusnephritis hinsichtlich der Herkunft, Alter und Geschlecht unterschiedlich ist, sodass sich je nach untersuchter Population die Anzahl an Patienten mit aktiver Lupusnephritis unterscheidet [27, 29, 30]. Weiterhin hat die diagnostische Methodik einen Einfluss auf die ermittelte Häufigkeit für die aktive Lupusnephritis und kann sich je nach Studie unterscheiden.

Um dennoch eine möglichst gute Schätzung für die Anzahl der Patienten mit aktiver Lupusnephritis entsprechend des Anwendungsgebiets von Voclosporin zu ermitteln, werden, wenn immer notwendig, Spannbreiten gebildet. Dabei wird folgendes schrittweises Vorgehen gewählt:

- Ermittlung der Patienten mit SLE in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

- Bestimmung des Anteils der Patienten mit aktiver Lupusnephritis zur Ermittlung der Patienten mit aktiver Lupusnephritis in der GKV
- Bestimmung des Anteils der Lupusnephritis-Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V), zur Ermittlung der Patienten mit Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) in der GKV
- Hochrechnung der Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich gemischter der Klassen III/V und IV/V) in der GKV auf die Gesamtbevölkerung

Nachfolgend wird zunächst die Inzidenz bestimmt und anschließend die Prävalenz ermittelt.

Inzidenz der aktiven Lupusnephritis

Die Inzidenz für die aktive Lupusnephritis wurde aus europäischen Studien entnommen (siehe Tabelle 3-4). Daten aus Deutschland liegen nicht vor.

Tabelle 3-4: Inzidenz der aktiven Lupusnephritis

Quelle	Methode/Daten	Inzidenz
Patel et al. 2006 [47]	Erwachsene mit aktiver Lupusnephritis wurden im Vereinigten Königreich anhand folgender Quellen identifiziert: Nierenbiopsie-Datenbanken, Dialyse-/Transplantations-Datenbanken, Patientenakten von Nephrologen und Kliniklisten.	0,4 pro 100.000 [95%-KI: 0,24; 0,63]
Hermansen et al. 2016 [48]	Es wurden die Daten des Danish National Patient Registry hinsichtlich aktiver Lupusnephritis untersucht.	0,45 pro 100.000 [95%-KI: 0,38; 0,53]
KI: Konfidenzintervall		

Somit ergibt sich eine Inzidenz von 0,40 – 0,45 jährlichen Neuerkrankungen von aktiver Lupusnephritis pro 100.000 Personen. Wie oben erwähnt, wird im Folgenden aber ausschließlich die Prävalenz der aktiven Lupusnephritis weiter betrachtet.

Ermittlung der Patienten mit SLE in der GKV

Da die aktive Lupusnephritis eine renale Manifestation der Autoimmunerkrankung SLE darstellt, wird zunächst die Zahl der Patienten mit SLE ermittelt.

Tabelle 3-5: Patientenzahlen für SLE aus der GKV

Quelle	Methode/Daten	Patientenzahlen der GKV
Brinks et al. 2014 [49]	Es wurde eine Stichprobe von GKV-Versicherten (2,3 Mio.) auf eine SLE-Diagnose analysiert	20.980 – 24.038 ^a
IQWiG-Nutzenbewertung Belimumab	Die Einschätzung beruht auf einer Analyse von internationalen Quellen zur Prävalenz von SLE.	4.600 – 14.800

Quelle	Methode/Daten	Patientenzahlen der GKV
(Vorgangsnummer 2011-07-27-D-012) [50]		
G-BA-Beschluss Belimumab [51]	Der G-BA stimmte der Herleitung des Dossiers basierend auf der Analyse internationaler Quellen zu.	ca. 7.000
G-BA-Beschluss Anifrolumab [52]	Der G-BA legte die Patientenzahlen fest.	ca. 4.600 – 18.500
<p>a: Die Prävalenz der SLE wurde mit 36,7 [95%-KI: 34,3; 39,3] pro 100.000 angegeben, auf 69.411.087 GKV-Versicherte berechnet resultieren 20.980 – 24.038 Patienten.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, SLE: Systemischer Lupus Erythematodes, IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Auf Grundlage der recherchierten Daten zu Patienten mit SLE in Deutschland, wird im Folgenden eine Spannweite aus dem geringsten und dem höchsten Wert ermittelt, sodass trotz der SLE-bedingten Unsicherheiten der wahre Wert eingeschlossen wird. Ausgehend von einer erwachsenen Bevölkerung in Deutschland von 69.411.087 Menschen [53], sind 88,12 % Mitglieder der GKV versichert [54], was eine Anzahl von 61.165.050 erwachsenen GKV-Mitgliedern ergibt. Unter Verwendung der Prävalenzdaten von Brinks et al. [16] (36,7 [95%-KI: 34,3; 39,3]) resultieren somit 20.980 – 24.038 Patienten mit SLE. Hinzu kommen sowohl die geschätzten 4.600 – 14.800 Patienten mit SLE des IQWiG und die ca. 7.000 Patienten des G-BA-Beschlusses von Belimumab als auch die ca. 4.600 – 18.500 Patienten des G-BA-Beschlusses von Anifrolumab. Auf Grundlage dessen, ergibt dies zusammenfassend eine Spannweite von **4.600 – 24.038** Patienten mit SLE.

Für die Indikation SLE können somit hochwertige Daten aus Deutschland präsentiert werden (siehe Tabelle 3-5). Anhand dessen konnte anschließend der Anteil der Patienten bestimmt werden, bei denen eine aktive Lupusnephritis auftritt. Diese indirekte Ermittlung der Epidemiologie über die Patienten mit SLE ermöglicht eine möglichst realistische Spannweite auf Basis von Daten aus Deutschland. Anzumerken ist, dass es sich bei den präsentierten Daten aus Tabelle 3-5 bereits um Patienten aus der GKV handelt. Daher wird im letzten Schritt (siehe Tabelle 3-8) die Population auf die Gesamtpopulation hochgerechnet.

Bestimmung des Anteils der Patienten mit aktiver Lupusnephritis zur Ermittlung der Patienten mit aktiver Lupusnephritis in der GKV

In einer orientierenden Literaturrecherche wurden Veröffentlichungen identifiziert, die Auskunft über den Anteil der Patienten mit SLE geben, bei denen im Verlauf ihrer Erkrankung eine aktive Lupusnephritis auftritt. Dieser Anteil schwankt je nach Ethnie und Herkunft [29, 30]. Diese Schwankungen zeigen sich auch in den Studien in Tabelle 3-6. Die Rate der Erkrankung liegt dabei zwischen 23 % und 54,3 % [27, 29, 30, 55].

Tabelle 3-6: Anteil der Patienten mit SLE, die eine aktive Lupusnephritis entwickeln

Quelle	Methode/Daten	Anteil der Patienten mit SLE, die eine aktive Lupusnephritis entwickeln
Bastian et al. 2002 [55]	Publizierte Daten zu Patienten mit SLE aus der LUMINA-Studie wurden hinsichtlich kumulativer Inzidenz von aktiver Lupusnephritis analysiert.	54,3 %
Wang et al. 2018 [27]	Es wurde eine Meta-Analyse von 5 Publikationen, die eine Prävalenzrate für Patienten mit aktiver Lupusnephritis angaben, durchgeführt.	31 % [95-%-KI: 23; 28 %]
Hanly et al. 2016 [30]	Eine Datenanalyse des SLICC-Netzwerkes hinsichtlich der Auswirkungen auf den Patienten.	38,3 %
Barber et al. 2018 [29]	Eine Datenanalyse des SLICC-Netzwerkes hinsichtlich des wirtschaftlichen Einflusses von Lupusnephritis.	39,4 %
SLE: Systemischer Lupus erythematoses, KI: Konfidenzintervall, SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics		

Geht man nun von der gesamten Spannweite von 4.600 – 24.038 Patienten mit SLE aus und berechnet 23 % von 4.600 (für die kleinste anzunehmende Anzahl von Patienten) sowie 54,3 % von 24.038 (für die höchste anzunehmende Anzahl von Patienten), ergibt dies eine Spannweite von **1.058 – 13.052** Patienten mit aktiver Lupusnephritis in der GKV.

Bestimmung des Anteils der Lupusnephritis-Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V), zur Ermittlung der Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) in der GKV

Um die Anteile der unterschiedlichen Lupusnephritis-Klassen zu ermitteln, wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Recherche werden in Tabelle 3-7 dargestellt. Allerdings verändern die Anteile der Klassen III, IV und V nicht den numerischen Wert der prävalenten Patienten mit aktiver Lupusnephritis. Die Klassen schließen sich nicht gegenseitig aus, dementsprechend kann ein Patient z. B. sowohl an einer aktiven Lupusnephritis der für die Indikation relevanten Klasse III, IV oder V und an der für Voclosporin nicht-indizierten Klasse I oder II leiden [19]. Die in Tabelle 3-7 aufgeführten Anteile der Patientenzahlen für die Lupusnephritis zeigen diesen Sachverhalt.

Tabelle 3-7: Aufteilung der einzelnen Lupusnephritis-Klassen unter Patienten mit aktiver Lupusnephritis

Quelle	Methode/Daten	Anteil der Klassen
Wang 2018 et al. [27]	Meta-Analyse	Klasse I: 0,9 – 4,2 % Klasse II: 9,3 – 21,5 % Klasse III: 11,2 – 24,2 % Klasse IV: 27,8 – 47,7 %

Quelle	Methode/Daten	Anteil der Klassen
		Klasse V: 12,1 – 20,3 % Klasse VI: 1,3 – 4,7 %
Hanly 2016 et al. [30]	Datenanalyse des SLICC-Netzwerkes hinsichtlich der Auswirkungen auf den Patienten.	Klasse I: 2,4 % Klasse II: 9,5 % Klasse III: 26,8 % Klasse IV: 43,2 % Klasse V: 31,8 % Klasse VI: 0,8 %
SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics		

Da die unterschiedlichen Lupusnephritis-Klassen nicht gegenseitig ausschließend sind, werden die Anteile nicht in die Berechnung der Zielpopulation einbezogen. Es wird davon ausgegangen, dass die Klassen III, IV und V akkurat mit der Spannbreite von **1.150 – 13.052** Patienten mit aktiver Lupusnephritis abgebildet werden.

Hochrechnung der Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) in der GVK auf die Gesamtbevölkerung

Die Datenlage für die Epidemiologie der aktiven Lupusnephritis ist aufgrund der Komplexität, multifaktorieller Einflüsse und Seltenheit der chronischen Autoimmunerkrankung unsicher. Wie in Tabelle 3-8 zusammengefasst, konnte auf der Basis von qualitativ hochwertiger GKV-bezogener Daten eine Anzahl von **1.150 – 13.052** Patienten mit aktiver Lupusnephritis in Deutschland in der GKV hergeleitet werden, die auch für Patienten mit Klasse III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) gelten. Aufgrund der Unsicherheit ergibt sich letztlich diese große Spannbreite, in der die wahre Anzahl von Patienten mit aktiver Lupusnephritis abgebildet wird. Auf die Gesamtbevölkerung (diese wird als 100 % angenommen) bezogen, bei einem Anteil von 88,12 % GKV-Versicherter, bedeutet dies eine Prävalenz von **1.305 – 14.811** Patienten mit aktiver Lupusnephritis.

Tabelle 3-8: Schritte zur Berechnung der Anzahl an Patienten mit aktiver Lupusnephritis

Rechenschritt	Anzahl der Patienten	Begründung
Schritt 1: Ermittlung der Patienten mit SLE in der GKV	4.600 – 24.038	Die Verwendung von SLE-Daten ermöglicht es eine belastbare Basis mit Daten aus Deutschland zu schaffen. Dabei wurde die Prävalenz auf die erwachsenen GKV-Versicherten bezogen und die absoluten Zahlen der IQWiG-Nutzenbewertung verwendet.
Schritt 2: Bestimmung des Anteils der Patienten mit aktiver Lupusnephritis zur Ermittlung der Patienten mit Lupusnephritis in der GKV	1.058 – 13.052	Ausgehend von internationalen Daten, entwickeln etwa 23 – 54,3 % der Patienten mit SLE eine aktive Lupusnephritis.

Rechenschritt	Anzahl der Patienten	Begründung
Schritt 3: Bestimmung des Anteils der Lupusnephritis-Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V), zur Ermittlung der Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) in der GKV	1.058 – 13.052	Eine Berücksichtigung der unterschiedlichen Lupusnephritis-Klassen wird aufgrund möglicher Überschneidungen nicht als sachgerecht angesehen.
Schritt 4: Hochrechnung der Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) in der GVK auf die Gesamtbevölkerung	1.305 – 14.811	Die Patientenzahlen für die SLE basierten bereits auf die GKV-Versicherten, für ein Gesamtbild wird letztlich die Population auf die Gesamtbevölkerung hochgerechnet.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, SLE: Systemischer Lupus Erythematodes, IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Aufgrund der großen Schwankungen der Patientenzahlen für aktive Lupusnephritis sind genaue Vorhersagen auf Basis historischer Verlaufsdaten nicht möglich.

Es handelt sich bei aktiver Lupusnephritis allerdings um eine chronische Komplikation mit langjährigen Verläufen. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass sich die Prävalenz in den nächsten 5 Jahren signifikant verändert, sondern lediglich von der Bevölkerungsentwicklung beeinflusst wird. Die Gesamtbevölkerung stagniert nach Schätzungen des Statistischen Bundesamtes allerdings in den nächsten 5 Jahren [56]. Daher ist davon auszugehen, dass sich die Inzidenz von **0,40 – 0,45** Neuerkrankungen pro 100.000 Personen und die Prävalenz von **1.050 – 13.052** Patienten mit aktiver Lupusnephritis in den Jahren 2023, 2024, 2025, 2026 und 2027 nicht ändern wird (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten im Verlauf der nächsten 5 Jahre

Jahr	Anzahl der Patienten
2023	1.058 – 13.052
2024	1.058 – 13.052
2025	1.058 – 13.052
2026	1.058 – 13.052

Jahr	Anzahl der Patienten
2027	1.058 – 13.052

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Voclosporin (Lupkynis®)	1.305 – 14.811	1.058 – 13.052
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die in Tabelle 3-10 angegebene Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und der GKV-Patienten in der Zielpopulation resultiert aus den Berechnungen, die in Abschnitt 3.2.3 zur Herleitung der Prävalenz von **1.058 – 13.052** Patienten mit aktiver Lupusnephritis präsentiert wurden.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Voclosporin (Lupkynis®)	Erwachsenen Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V).	Zusatznutzen nicht belegt ^a	1.058 – 13.052
<p>a: Otsuka ist der Ansicht, dass durch Voclosporin für die gesamte Zielpopulation ein medizinischer Nutzen vorliegt. Die gute und schnelle Wirksamkeit, bei einem guten Sicherheitsprofil eröffnet in der Lupusnephritis-Behandlung eine neue Behandlungsoption mit einer bisher ungenutzten Substanzklasse. Somit steht neben der Therapie mit Belimumab eine weitere Behandlungsmöglichkeit für ein Anwendungsgebiet mit hohem therapeutischem Bedarf zur Verfügung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die Zielpopulation von Voclosporin (Lupkynis®), die in Abschnitt 3.2.4 erläutert wurde, wird kein Zusatznutzen im Sinne der Verfahrensordnung des G-BA beansprucht.

Dennoch ist Otsuka der Ansicht, dass für die gesamte Zielpopulation ein medizinisch relevanter Nutzen besteht. Voclosporin ist einfach einsetzbar und wirkt konsistent, ohne zusätzliche Untersuchungen, die den Patienten über die Routinebehandlungen hinaus belasten. Durch die schnelle und effektive Wirkung kann bei einer Therapie mit Voclosporin die Dosierung unselektiver Zytostatika und Glucocorticoiden reduziert werden. In einer dreijährigen RCT konnte Voclosporin zudem ein sehr gutes Sicherheitsprofil vorweisen.

Diese Aspekte machen Voclosporin zu einem innovativen neuen Arzneimittel in der Therapie der seltenen und chronischen Autoimmunerkrankung Lupusnephritis.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet von Voclosporin basieren auf der gegenwärtig gültigen Fachinformation.

Die Beschreibung der Erkrankung, dessen Ursachen und der therapeutische Bedarf erfolgte anhand von Fachpublikationen.

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt, sowie Daten des G-BA und des Statistischen Bundesamtes herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Almaani S, Meara A, Rovin BH (2016): Update on lupus nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*; 12(5):825-35.
2. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft III WF, Dooley MA, Tumlin J, Romero-Diaz J, et al. (2019): 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 international*; 95(1):219-31.
3. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. (2019): 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*; 78(6):736-45.
4. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A, Moroni G (2020): Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatology*; 59(Supplement_5):v39-v51.
5. G-BA (2021): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Imlifidase. [Zugriff: 07.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4553/2021-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Imlifidase_D-647.pdf.
6. Moroni G, Depetri F, Ponticelli C (2016): Lupus nephritis: when and how often to biopsy and what does it mean? *Journal of autoimmunity*; 74:27-40.
7. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K, Kasiske B, Wheeler D, Levin A, et al. (2013): KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*; 3(1):5-14.
8. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders H-J, Aringer M, Bajema I, et al. (2020): 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. *Annals of the rheumatic diseases*; 79(6):713-23.
9. Moroni G, Gatto M, Tamborini F, Quaglini S, Radice F, Saccon F, et al. (2020): Lack of EULAR/ERA-EDTA response at 1 year predicts poor long-term renal outcome in patients with lupus nephritis. *Annals of the rheumatic diseases*; 79(8):1077-83.
10. Rovin BH, Teng YO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J, et al. (2021): Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*; 397(10289):2070-80.
11. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, Straub L, Houssiau FA, Cervera R, et al. (2015): Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis & rheumatology*; 67(5):1305-13.
12. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall'Era M, Mackay M, Rovin B, Cervera R, et al. (2015): A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus science & medicine*; 2(1):e000123.
13. Kostopoulou M, Adamichou C, Bertias G (2020): An update on the diagnosis and management of lupus nephritis. *Current Rheumatology Reports*; 22(7):1-12.
14. Tamirou F, Houssiau FA (2021): Management of lupus nephritis. *Journal of Clinical Medicine*; 10(4):670.
15. Ugolini-Lopes MR, Seguro LPC, Castro MXF, Daffre D, Lopes AC, Borba EF, et al. (2017): Early proteinuria response: a valid real-life situation predictor of long-term

- lupus renal outcome in an ethnically diverse group with severe biopsy-proven nephritis? *Lupus science & medicine*; 4(1):e000213.
16. Aringer M (2019): EULAR/ACR classification criteria for SLE. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 49(3):S14-S7.
 17. Davidson A (2016): What is damaging the kidney in lupus nephritis? *Nature Reviews Rheumatology*; 12(3):143-53.
 18. Weening JJ, D'agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. (2004): The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney international*; 65(2):521-30.
 19. Truong L, Seshan SV (2021): Lupus Nephritis: The Significant Contribution of Electron Microscopy. *Glomerular Diseases*; 1(3):180-204.
 20. Kuo C-F, Grainge MJ, Valdes AM, See L-C, Luo S-F, Yu K-H, et al. (2015): Familial aggregation of systemic lupus erythematosus and coaggregation of autoimmune diseases in affected families. *JAMA internal medicine*; 175(9):1518-26.
 21. Parks CG, Santos AdSE, Barbhaiya M, Costenbader KH (2017): Understanding the role of environmental factors in the development of systemic lupus erythematosus. *Best practice & research Clinical rheumatology*; 31(3):306-20.
 22. Barbhaiya M, Costenbader KH (2016): Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. *Current opinion in rheumatology*; 28(5):497.
 23. Stanhope TJ, White WM, Moder KG, Smyth A, Garovic VD (2012): Obstetric nephrology: lupus and lupus nephritis in pregnancy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*; 7(12):2089-99.
 24. Lateef A, Petri M (2012): Unmet medical needs in systemic lupus erythematosus. *Arthritis research & therapy*; 14(4):1-9.
 25. Mahajan A, Amelio J, Gairy K, Kaur G, Levy RA, Roth D, et al. (2020): Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus*; 29(9):1011-20.
 26. Reppe Moe S, Haukeland H, Molberg Ø, Lerang K (2021): Long-Term Outcome in Systemic Lupus Erythematosus; Knowledge from Population-Based Cohorts. *Journal of clinical medicine*; 10(19):4306.
 27. Wang H, Ren Y-L, Chang J, Gu L, Sun L-Y (2018): A systematic review and meta-analysis of prevalence of biopsy-proven lupus nephritis. *Archives of rheumatology*; 33(1):17-25.
 28. Rovin BH, Floege J, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, et al. (2021): KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney International*; 100(4):S1-S276.
 29. Barber MR, Hanly JG, Su L, Urowitz MB, St. Pierre Y, Romero-Diaz J, et al. (2018): Economic evaluation of lupus nephritis in the systemic lupus international collaborating clinics inception cohort using a multistate model approach. *Arthritis care & research*; 70(9):1294-302.
 30. Hanly JG, O'Keefe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, et al. (2016): The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology*; 55(2):252-62.
 31. Kent T, Davidson A, Newman D, Buck G, D'Cruz D (2017): Burden of illness in systemic lupus erythematosus: results from a UK patient and carer online survey. *Lupus*; 26(10):1095-100.
 32. Otsuka Pharma GmbH (2022): Lupkynis 7,9 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: 02.2023 [Zugriff: 28.01.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

33. Tamirou F, D’Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Fiehn C, et al. (2016): Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*; 75:526-31.
34. Houssiau F, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani G, Garrido E, Ede R, et al. (2002): Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of lowdose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*; 46:2121-31.
35. Yap DY, Tang CS, Ma MK, Lam MF, Chan TM (2012): Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*; 27(8):3248-54.
36. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YO, Contreras G, et al. (2020): Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *New England Journal of Medicine*; 383(12):1117-28.
37. Morales E, Galindo M, Trujillo H, Praga M (2021): Update on lupus nephritis: looking for a new vision. *Nephron*; 145(1):1-13.
38. G-BA (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis. [Zugriff: 07.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2916/2017-04-11_AM-RL-VI-SN_MMF-Lupusnephritis.pdf.
39. GlaxoSmithKline GmbH (2011): Benlysta 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: 04.2021 [Zugriff: 06.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. Moroni G, Ponticelli C (2021): AURORA 1 reports efficacy of voclosporin in lupus nephritis. *Nature Reviews Nephrology*:1-2.
41. Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells G (2016): Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC medicine*; 14(1):1-12.
42. Mejía-Vilet JM, Ayoub I (2021): The use of glucocorticoids in lupus nephritis: new pathways for an old drug. *Frontiers in medicine*; 16(8):62225.
43. Bruce IN, O’Keefe AG, Farewell V, Hanly JG, Manzi S, Su L, et al. (2015): Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Annals of the rheumatic diseases*; 74(9):1706-13.
44. Yee C-S, Su L, Toescu V, Hickman R, Situnayake D, Bowman S, et al. (2015): Birmingham SLE cohort: outcomes of a large inception cohort followed for up to 21 years. *Rheumatology*; 54(5):836-43.
45. Al Sawah S, Daly R, Foster S, Naegeli A, Benjamin K, Doll H, et al. (2017): The caregiver burden in lupus: findings from UNVEIL, a national online lupus survey in the United States. *Lupus*; 26(1):54-61.
46. Anders H-J, Peired AJ, Romagnani P (2022): SGLT2 inhibition requires reconsideration of fundamental paradigms in chronic kidney disease, ‘diabetic nephropathy’, IgA nephropathy and podocytopathies with FSGS lesions. *Nephrology Dialysis Transplantation*; 37:1609-15.
47. Patel M, Clarke AM, Bruce IN, Symmons DP (2006): The prevalence and incidence of biopsy-proven lupus nephritis in the UK: Evidence of an ethnic gradient. *Arthritis & rheumatism*; 54(9):2963-9.

48. Hermansen M-LF, Lindhardsen J, Torp-Pedersen C, Faurschou M, Jacobsen S (2016): Incidence of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis in Denmark: a nationwide cohort study. *The Journal of rheumatology*; 43(7):1335-9.
49. Brinks R, Fischer-Betz R, Sander O, Richter J, Chehab G, Schneider M (2014): Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Lupus*; 23(13):1407-11.
50. G-BA (2012): Belimumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 07.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-106/2011-07-27-D-012_Belimumab_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.
51. G-BA (2012): Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Belimumab. [Zugriff: 09.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-7/2012-08-02_Geltende-Fassung_Belimumab_D-012.pdf.
52. G-BA (2022): 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 erythematoses) (Therapiekosten). [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.
53. Statistisches Bundesamt (2021): Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011). [Zugriff: 08.05.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>.
54. Bundesgesundheitsministerium (2021): Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. [Zugriff: 08.05.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.
55. Bastian H, Roseman J, McGwin Jr G, Alarcon G, Friedman A, Fessler B, et al. (2002): Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus*; 11(3):152-60.
56. Statistisches Bundesamt (2021): Ausblick auf die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland und den Bundesländern nach dem Corona-Jahr 2020. [Zugriff: 13.09.2022]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/inhalt.html#_d5rw3th1j.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-12 bis Tabelle 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Voclosporin in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie^a				
Voclosporin (Lupkynis [®])	Erwachsene Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V).	Kontinuierlich: 2 × täglich	365	1 Tag
Immunsuppressive Basistherapie		Patientenindividuell unterschiedlich		

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Belimumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie				
Belimumab (Benlysta®)	Erwachsene Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V).	Kontinuierlich: 1 × wöchentlich	52,1	1 Tag
Immunsuppressive Basistherapie		Patientenindividuell unterschiedlich		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Gemäß der Fachinformation wird Voclosporin mit Mycophenolatmofetil (MMF) kombiniert. In der Versorgungsrealität werden allerdings weitere Immunsuppressiva (wie z. B. Glucocorticoide) verabreicht, sodass die Art der immunsuppressiven Basistherapie an dieser Stelle nicht quantifiziert werden kann.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-12 beziehen sich auf erwachsene Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V). Ist laut Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben, wird rechnerisch von einem Jahr (365 Tage) ausgegangen, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer kürzer und/oder patientenindividuell unterschiedlich sein kann. Die Behandlungstage werden kaufmännisch auf eine Dezimalstelle gerundet. Diese Vorgehensweise entspricht der Methodik des G-BA in aktuellen und historischen Beschlüssen [1, 2].

Leitlinien empfehlen verschiedene immunsuppressive Basistherapien in der Indikation aktive Lupusnephritis der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V). Als immunsuppressive Basistherapie kommen grundsätzlich Mycophenolatmofetil (MMF), Cyclophosphamid, Azathioprin und Glucocorticoide infrage. Da sowohl die Wahl der immunsuppressiven Basistherapie als auch die daraus resultierenden Jahrestherapiekosten bei Voclosporin im gleichen Maße wie bei Belimumab patientenindividuell unterschiedlich sind, kann keine kostenbezogene Quantifizierung vorgenommen werden. Es ist zudem anzunehmen, dass die Kosten der immunsuppressiven Basistherapie für Voclosporin und Belimumab gleichermaßen anfallen und sich somit ausgleichen. Somit stellt Belimumab den einzigen quantifizierbaren Anteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Zu bewertendes Arzneimittel

Voclosporin (Lupkynis®) in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie

Voclosporin (Lupkynis®)

Voclosporin ist in Kombination mit immunsuppressiven Basistherapien zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) indiziert. Die Angaben zum Behandlungsmodus für Voclosporin in Tabelle 3-12 basieren auf der Fachinformation von Lupkynis® [3]. Demnach ist Voclosporin zweimal täglich einzunehmen. Da weder in der Fachinformation noch in Leitlinien eine maximale Behandlungsdauer vorgegeben ist, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann. Folglich ergeben sich insgesamt 365 Behandlungen pro Jahr mit Voclosporin.

Immunsuppressive Basistherapie

Art und Behandlungsmodus der immunsuppressiven Basistherapie in Kombination mit Voclosporin sind patientenindividuell unterschiedlich und können daher nicht quantifiziert werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Belimumab (Benlysta®) in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie

Belimumab (Benlysta®)

Belimumab ist in Kombination mit immunsuppressiven Basistherapien zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer aktiven Lupusnephritis der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) indiziert [4]. Die Angaben zum Behandlungsmodus für Belimumab in Tabelle 3-12 basieren auf der Fachinformation von Benlysta® [4]. Demnach sieht eine Behandlung mit Belimumab eine Induktions- und eine Erhaltungsphase vor, wobei in beiden Phasen eine Gabe einmal wöchentlich vorgesehen ist. Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer für Belimumab angegeben wird und es sich bei der Behandlung mit Belimumab um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Folglich ergeben sich 52,1 Behandlungszyklen à einer Woche (= 365 Tage / 7 Tage), wobei Belimumab an jeweils einem Behandlungstag pro Zyklus verabreicht wird (= 52,1 Behandlungen × 1 Behandlungstag).

Immunsuppressive Basistherapie

Art und Behandlungsmodus der immunsuppressiven Basistherapie in Kombination mit Belimumab sind patientenindividuell unterschiedlich und können daher nicht quantifiziert werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese

Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Voclosporin in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie^a			
Voclosporin (Lupkynis®)	Erwachsene Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V).	Kontinuierlich: 2 × täglich	365 Tage
Immunsuppressive Basistherapie		Patientenindividuell unterschiedlich	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Belimumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie			
Belimumab (Benlysta®)	Erwachsene Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V).	Kontinuierlich: 1 × wöchentlich	52,1 Tage
Immunsuppressive Basistherapie		Patientenindividuell unterschiedlich	
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Gemäß der Fachinformation wird Voclosporin mit Mycophenolatmofetil (MMF) kombiniert. In der Versorgungsrealität werden allerdings weitere Immunsuppressiva (wie z. B. Glucocorticoide) verabreicht, sodass die Art der immunsuppressiven Basistherapie an dieser Stelle nicht quantifiziert werden kann.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Voclosporin in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie^a				
Voclosporin (Lupkynis®)	Erwachsene Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V).	365 Tage	2 × 23,7 mg	17.301 mg (≙ 2.190 Weichkapseln à 7,9 mg)
Immunsuppressive Basistherapie		Patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Belimumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie				
Belimumab (Benlysta®)	Erwachsene Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V).	<u>1. Jahr:</u> 52,1 Tage	<u>1. Jahr:</u> Woche 1 – 4: 400 mg Woche 5+: 200 mg	<u>1. Jahr</u> 11.220 mg (≙ 56,1 Fertigpens à 200 mg)
		<u>Folgejahre:</u> 52,1 Tage	<u>Folgejahre:</u> 200 mg	<u>Folgejahre:</u> 10.420 mg (≙ 52,1 Fertigpens à 200 mg)
Immunsuppressive Basistherapie	Patientenindividuell unterschiedlich			
a: Gemäß der Fachinformation wird Voclosporin mit Mycophenolatmofetil (MMF) kombiniert. In der Versorgungsrealität werden allerdings weitere Immunsuppressiva (wie z. B. Glucocorticoide) verabreicht, sodass die Art der immunsuppressiven Basistherapie an dieser Stelle nicht quantifiziert werden kann.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die für die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient notwendigen Angaben in Tabelle 3-14, wie Dosierung und Anwendungsfrequenz der jeweiligen Präparate, basieren auf den entsprechenden Fachinformationen und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr [3, 4]. Der Jahresverbrauch pro Patient wurde in

Milligramm und Anzahl an Weichkapseln bzw. im Fall einer subkutanen Darreichungsform in Anzahl an Fertipens angegeben.

Verfügbarkeit und Informationen zu den jeweiligen Packungen sind dem Artikelstamm der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA-Artikelstamm) (Stand: 01.02.2023) entnommen.

Ein haltbarkeitsbedingter Verwurf entsprechend den Abschnitten 6.3 und 6.6 der Fachinformation wird gemäß bisheriger Beschlusspraxis des G-BA berücksichtigt, falls dieser im Rahmen einer Therapie auftritt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Voclosporin (Lupkynis®) in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie

Voclosporin (Lupkynis®)

Die Angaben zum Verbrauch von Voclosporin in Tabelle 3-14 wurden der Fachinformation von Lupkynis® entnommen [3].

Die empfohlene Dosis Voclosporin beträgt zweimal täglich 23,7 mg peroral verabreicht [3]. Dies entspricht einer Gesamtdosis von 47,4 mg pro Behandlungstag. Entsprechend dem beschriebenen Behandlungsmodus ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage pro Jahr. Es resultiert demnach ein Jahresdurchschnittsverbrauch in Höhe von 17.301 mg, der wiederum mit 2.190 Weichkapseln à 7,9 mg bzw. 12,17 Packungen Lupkynis® à 180 Stück abgedeckt werden kann.¹

Immunsuppressive Basistherapie

Art und Behandlungsmodus der immunsuppressiven Basistherapie in Kombination mit Voclosporin sind patientenindividuell unterschiedlich und können daher nicht quantifiziert werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Belimumab (Benlysta®) in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie

Belimumab (Benlysta®)

Die Angaben zum Verbrauch von Belimumab in Tabelle 3-14 wurden der Fachinformation von Benlysta® entnommen [4].

Laut Fachinformation sieht eine Behandlung mit Belimumab eine Induktions- und eine Erhaltungsphase vor. Hierbei ist in den ersten 4 Wochen eine subkutane Gabe in Höhe von 400 mg ($\cong 2 \times 200$ mg) einmal wöchentlich vorgesehen. Danach reduziert sich die Dosis auf

¹ 365 Behandlungstage pro Jahr \times 47,4 mg pro Behandlungstag = 17.301 mg Jahresdurchschnittsverbrauch;
365 Behandlungstage pro Jahr \times 6 Weichkapseln à 7,9 mg pro Behandlungstag = 2.190 Weichkapseln pro Jahr;
2.190 Weichkapseln pro Jahr / 180 Stück je Packung = 12,17 Packungen à 180 Stück pro Jahr

200 mg einmal wöchentlich. In den Folgejahren setzt sich die Erhaltungsdosis in Höhe von 200 mg subkutan einmal wöchentlich fort. Bei 52,1 Behandlungszyklen pro Behandlungsjahr ergeben sich im ersten Behandlungsjahr somit 4 Behandlungstage in Woche 1 – 4 und 48,1 Behandlungstage in Woche 5 – 52,1. Bei einer Dosis von 400 mg je Behandlungstag in den ersten 4 Wochen und einer Dosis von 200 mg je Behandlungstag ab Woche 5 resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch in Höhe von 11.220 mg im ersten Jahr. Dieser Verbrauch kann mit 56,1 Fertipens à 200 mg bzw. 4,68 Packungen Benlysta® à 12 Stück abgedeckt werden.² In den Folgejahren wird nur noch die Erhaltungsdosis in Höhe von 200 mg einmal wöchentlich verabreicht. Dementsprechend beläuft sich basierend auf 52,1 Behandlungstagen und 200 mg Verbrauch pro Behandlungstag der Jahresdurchschnittsverbrauch in den Folgejahren auf 10.420 mg. Dies entspricht 52,1 Fertipens à 200 mg bzw. 4,34 Packungen Benlysta® à 12 Stück.³

Immunsuppressive Basistherapie

Art und Behandlungsmodus der immunsuppressiven Basistherapie in Kombination mit Belimumab ist patientenindividuell unterschiedlich und kann daher nicht quantifiziert werden.

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

² (4 Behandlungstage pro Jahr × 400 mg pro Behandlungstag) + (48,1 Behandlungstage pro Jahr × 200 mg pro Behandlungstag) = 11.220 mg Jahresdurchschnittsverbrauch;
 (4 Behandlungstage pro Jahr × 2 Fertipens à 200 mg) + (48,1 Behandlungstage pro Jahr × 1 Fertipen à 200 mg) = 56,1 Fertipens pro Jahr;

56,1 Fertipens pro Jahr / 12 Stück je Packung = 4,68 Packungen à 12 Stück pro Jahr

³ 52,1 Behandlungstage pro Jahr × 200 mg pro Behandlungstag = 10.420 mg Jahresdurchschnittsverbrauch;

52,1 Behandlungstage pro Jahr × 1 Fertipen à 200 mg = 52,1 Fertipens pro Jahr;

52,1 Fertipens pro Jahr / 12 Stück je Packung = 4,34 Packungen à 12 Stück pro Jahr

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Voclosporin (Lupkynis®)	Lupkynis® 7,9 mg Weichkapseln 180 Stück 7,9 mg PZN: 18064383 AVP: 1.533,72 €	1.387,20 € [2,00 € ^a ; 144,52 € ^b]
Belimumab (Benlysta®)	Benlysta® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen 12 Stück 200 mg PZN: 12897679 AVP: 3.245,67 €	3.113,62 € [2,00 € ^a ; 130,05 € ^b]
Stand Lauer-Taxe: 01.02.2023 a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V b: Temporärer Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Die Präparate in Tabelle 3-15 sind auf Ebene der Apothekenverkaufspreise (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen dargestellt. Sofern zutreffend, werden folgende Rabatte vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (6 % für patentfreie, nicht festbetrags-geregelte Arzneimittel)
- Temporärer Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V (12 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel bzw. 5 % für Arzneimittel mit Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V und bisher abgelöstem Herstellerrabatt)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (Generikarabatt in Höhe von 10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel)

Diese gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte werden sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Preisinformationen (mitsamt gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) der Präparate, die in Tabelle 3-15 dargestellt sind, wurden dem ABDA-Artikelstamm⁴ entnommen. Preisabfragen erfolgten zum 01.02.2023. Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurden nur die in der ABDA-Datenbank gelisteten und im Verkehr befindlichen Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-)importiert wurden, wurden ausgeschlossen. Gemäß dem Wirtschaftlichkeitsgebot wurde zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Mit den in Tabelle 3-15 angeführten Preisen wurden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie weiterer Arzneimittel im Anwendungsgebiet

In diesem Abschnitt werden in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie, basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresverbrauch aus Tabelle 3-14 und den jeweiligen Kosten aus Tabelle 3-15, ermittelt. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr berechnen sich dabei aus den Kosten pro Packung (nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) multipliziert mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen⁵. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresverbrauch dividiert durch die Anzahl an Einheiten (hier: Weichkapseln, Fertipens) pro Packung. Bei dieser Kalkulation wurden jeweils die Packungen und Packungsgrößenkombinationen verwendet, welche den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisieren. Gegebenenfalls anfallender Verwurf wurde bei der Berechnung der Kosten berücksichtigt.

Tabelle 3-16: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie weiterer Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen ^b	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^c
Zu bewertendes Arzneimittel				
Voclosporin in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie^d				
Voclosporin (Lupkynis [®])	Lupkynis [®] 7,9 mg Weichkapseln	1.387,20 €	2.190 Weichkapseln (≙ 12,17 Packungen)	16.877,60 €

⁴ Erforderliche Informationen zur Abgabe und Abrechnung von Arzneimitteln liefert i. d. R. der ABDA-Artikelstamm. Grundlage der dort verfügbaren Daten sind vom ABDATA-Pharma-Daten-Service redaktionell bearbeitete und ergänzte Meldungen gegenüber der IFA GmbH (Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH) seitens der Hersteller.

⁵ Dargestellt ist, falls zutreffend, jeweils die auf zwei Nachkommastellen gerundete Anzahl an Packungen. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt jedoch mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen ^b	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^c
	180 Stück 7,9 mg PZN: 18064383 AVP: 1.533,72 €			
Immunsuppressive Basistherapie	Patientenindividuell unterschiedlich			
Quantifizierbarer Anteil der Arzneimittelkosten für Voclosporin in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie				16.877,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Belimumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie				
Belimumab (Benlysta [®])	Benlysta [®] 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen 12 Stück 200 mg PZN: 12897679 AVP: 3.245,67 €	3.113,62 €	<u>1. Jahr:</u> 56,1 Fertigpens (≙ 4,68 Packungen)	<u>1. Jahr:</u> 14.556,17 €
			<u>Folgejahre:</u> 52,1 Fertigpens (≙ 4,34 Packungen)	<u>Folgejahre:</u> 13.518,30 €
Immunsuppressive Basistherapie	Patientenindividuell unterschiedlich			
Quantifizierbarer Anteil der Arzneimittelkosten für Belimumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie				<u>1. Jahr:</u> 14.556,17 €
				<u>Folgejahre:</u> 13.518,30 €
<p>a: Vgl. Tabelle 3-15</p> <p>b: Vgl. Tabelle 3-14</p> <p>c: Die Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.</p> <p>d: Gemäß der Fachinformation wird Voclosporin mit Mycophenolatmofetil (MMF) kombiniert. In der Versorgungsrealität werden allerdings weitere Immunsuppressiva (wie z. B. Glucocorticoide) verabreicht, sodass die Art der immunsuppressiven Basistherapie an dieser Stelle nicht quantifiziert werden kann.</p> <p>AVP: Apothekenverkaufspreis; PZN: Pharmazentralnummer</p>				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Voclosporin in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie				
Voclosporin (Lupkynis®)	Erwachsene Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV oder V (einschließlich gesicherter Klassen III/V und IV/V).	Entfällt		
Immunsuppressive Basistherapie				

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Belimumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie				
Belimumab (Benlysta®)	Erwachsene Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V).	Entfällt		
Immunsuppressive Basistherapie				
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Im nachfolgenden Abschnitt werden zusätzliche GKV-Leistungen dargestellt, die bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen. Sie beziehen sich damit auf § 4 Abs. 8 AM-NutzenV, laut dem zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen darzustellen sind, sofern regelhafte Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Somit werden gemäß Vorgaben des G-BA lediglich Kosten aufgeführt, die unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen. Kosten wie z. B. ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation (wie beispielsweise Infusionsbestecke oder Infusionsbehältnisse), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolges oder des Krankheitsverlaufes sowie für Routineuntersuchungen (z. B. Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlungen hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Gemäß der Fachinformation von Voclosporin ist eine eGFR-Messung notwendig, um ggf. die Dosierung je nach Nierenleistung anpassen zu können [3]. Diese Untersuchung wird im Rahmen der ärztlichen Routineuntersuchung durchgeführt und erzeugt dementsprechend keine weiteren Kosten. Für Belimumab werden ebenfalls gemäß Fachinformation keine Leistungen benötigt, die über die ärztlichen Routineuntersuchungen hinaus gehen [4].

Unter Berücksichtigung der vorab genannten Voraussetzungen werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für Voclosporin und die zweckmäßige Vergleichstherapie angerechnet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Entfällt, da keine zusätzlichen GKV-Kosten anfallen.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Voclosporin in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie			
Voclosporin (Lupkynis®)	Erwachsene Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V).	Entfällt	
Immunsuppressive Basistherapie			
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Belimumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie			
Belimumab (Benlysta®)	Erwachsene Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V).	Entfällt	
Immunsuppressive Basistherapie			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arznei-mittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Voclosporin in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie^a					
Voclosporin (Lupkynis [®])	Erwachsene Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V).	16.877,60 €	-	-	16.877,60 €
Immunsuppressive Basistherapie		Patientenindividuell unterschiedlich			
Quantifizierbarer Anteil der Arzneimittelkosten für Voclosporin in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie					16.877,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Belimumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie					
Belimumab (Benlysta [®])	Erwachsene Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V).	<u>1. Jahr:</u> 14.556,17 €	-	-	<u>1. Jahr:</u> 14.556,17 €
		<u>Folgejahre:</u> 13.518,30 €			<u>Folgejahre:</u> 13.518,30 €
Immunsuppressive Basistherapie	Patientenindividuell unterschiedlich				
Quantifizierbarer Anteil der Arzneimittelkosten für Belimumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie					<u>1. Jahr:</u> 14.556,17 €
					<u>Folgejahre:</u> 13.518,30 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
<p>a: Gemäß der Fachinformation wird Voclosporin mit Mycophenolatmofetil (MMF) kombiniert. In der Versorgungsrealität werden allerdings weitere Immunsuppressiva (wie z. B. Glucocorticoide) verabreicht, sodass die Art der immunsuppressiven Basistherapie an dieser Stelle nicht quantifiziert werden kann.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Der Versorgungsanteil von Voclosporin zur Behandlung der aktiven Lupusnephritis der Klassen III, IV und V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) soll anhand der folgenden Kriterien abgeschätzt werden:

- Patienten in der Zielpopulation von Voclosporin (siehe die Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4)
- Aktuelle Versorgungssituation
- Anteile der Patienten mit Kontraindikation
- Anteile der Therapieabbrüche mit Voclosporin
- Patientenpräferenzen

Patienten in der Zielpopulation von Voclosporin

Die Zielpopulation von Voclosporin umfasst Erwachsene mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) [3]. Die Größe der Zielpopulation wird auf 1.058 – 13.052 Patienten in der GKV geschätzt (siehe die Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4).

Aktuelle Versorgungssituation

Patienten mit aktiver Lupusnephritis können mit immunsuppressiven Basistherapeutika, wie MMF und Glucocorticoiden behandelt werden. Unter einer solchen Basistherapie, die zum großen Teil Off-Label eingesetzt wird, wird aber bei einem großen Anteil der Patienten keine vollständige Remission erreicht (siehe Abschnitt „Der Einsatz der alleinigen Basistherapie kann für einige Patienten unzureichend sein“). Es sollte daher eine Multi-Target-Therapie erwogen werden. Vor der Zulassung von Voclosporin war ausschließlich Belimumab in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie für diesen Therapieansatz verfügbar. Belimumab verbesserte zwar den Therapieerfolg, ist aber als parenterale Arzneiform mit einer schwierigeren Applikation und spezifischen Nebenwirkungen, wie z. B. Reaktionen an der Einstichstelle, verbunden. Nun steht für Patienten mit aktiver Lupusnephritis Voclosporin zu Verfügung, das als innovativer Vertreter der CNI hoch wirksam, gut verträglich und einfach peroral anwendbar ist.

Anteile der Patienten mit Kontraindikation

Voclosporin ist generell gut verträglich. In den Zulassungsstudien zu Voclosporin wurden bei keinem Patienten Kontraindikationen gegen Voclosporin identifiziert. Daher wird der Anteil der Patienten mit Kontraindikationen gegen Voclosporin als gering und vernachlässigbar eingeschätzt.

Anteile der Therapieabbrüche mit Voclosporin

Angaben zur Abbruchrate in der medizinischen Praxis liegen nicht vor, daher wird auf die Angabe nach Abschluss der Phase-III-Studie AURORA-2 zu Voclosporin zurückgegriffen. Die berücksichtigten Patienten wurden zu Studienende der AURORA-2 3 Jahre lang behandelt (davon 1 Jahr in der AURORA-1 und 2 Jahre in der AURORA-2). Der Anteil der Patienten, die die Therapie während der dreijährigen Behandlung abgebrochen haben, lag bei Voclosporin mit etwa 13 % unter dem Anteil der Patienten, die Placebo erhielten (15 %). Es wird daher von einem geringen Anteil an Therapieabbrüchen, insbesondere in den ersten Behandlungsmonaten, ausgegangen.

Patientenpräferenz

Als Weichkapsel wird Voclosporin peroral eingenommen. Anders als bei Parenteralia treten somit keine zusätzlichen applikationsbedingten Nebenwirkungen und Schmerzen bei der Anwendung auf. Es wird daher von einer erhöhten Patientenpräferenz ausgegangen, die auch die Adhärenz der Patienten verbessern kann.

Fazit zu den Versorgungsanteilen

Voclosporin kann bei der Versorgung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV und V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) einen relevanten Versorgungsanteil im ersten Jahr nach der Markteinführung einnehmen, da

- Voclosporin als zugelassener, peroral anwendbarer Therapiebestandteil der Multi-Target-Therapie mit einer hohen Wirksamkeit und Verträglichkeit in aktuellen

Versorgungssituation den Off-Label-Einsatz der alleinigen immunsuppressiven Basistherapie ablösen kann,

- keine Kontraindikationen gegen Voclosporin festgestellt wurden,
- der Anteil der Therapieabbrüche durch Voclosporin gering ist und
- von einer erhöhten Patientenpräferenz ausgegangen wird.

Dieser Versorgungsanteil ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt allerdings nicht quantifizierbar.

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

Es wird davon ausgegangen, dass Voclosporin einen relevanten Versorgungsanteil innerhalb der Behandlung von aktiver Lupusnephritis einnehmen wird. Dieser Anteil lässt sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt allerdings nicht quantifizieren und somit ist der Einfluss auf die Jahrestherapiekosten ebenso wenig abschätzbar.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationen zu Dosierungen und Therapieschemata, die zur Bestimmung der Behandlungsdauern und der resultierenden Verbräuche genutzt wurden, wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entnommen.

Informationen zu Kosten und relevanten Preisen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden dem ABDA-Artikelstamm mit Stand 01.02.2023 entnommen. Unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V wurden die Kosten zudem nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte dargestellt.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Die Versorgungsanteile wurden anhand publizierter Arbeiten und den Studienunterlagen von Voclosporin erstellt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. G-BA (2020): 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 erythematoses, ≥ 5 Jahre). [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.
2. G-BA (2022): 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) Tofacitinib (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 13): Rheumatoide Arthritis, vorbehandelte Patienten, Monotherapie oder Kombination mit Methotrexat). [Zugriff: 08.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8267/2022-02-17_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-723_TrG.pdf.
3. Otsuka Pharma GmbH (2022): Lupkynis 7,9 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: 02.2023 [Zugriff: 28.01.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. GlaxoSmithKline GmbH (2011): Benlysta 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: 04.2021 [Zugriff: 06.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller

Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation von Voclosporin entnommen [1]:

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Die Behandlung mit Voclosporin sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der Lupus-Nephritis erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden.

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 üblich 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 2 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 3-21).

Tabelle 3-21: 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.

Gleichzeitige Anwendung mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von Voclosporin mit moderaten Cytochrom-P450 (CYP)3A4-Inhibitoren (z. B. Verapamil, Fluconazol, Diltiazem) muss die Tagesdosis auf 15,8 mg morgens und 7,9 mg abends verringert werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A bzw. B) beträgt die empfohlene Anfangsdosis zweimal täglich 15,8 mg. Die Auswirkung von Voclosporin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde nicht untersucht und Voclosporin wird bei dieser Patientenpopulation nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion wird empfohlen (siehe Tabelle 3-21 und Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Zur Anwendung von Voclosporin bei Patienten mit einem eGFR-Ausgangswert von 30 bis < 45 ml/min/1,73m² sind nur begrenzte Daten verfügbar. Es wird empfohlen, Voclosporin bei diesen Patienten nur dann anzuwenden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt, wobei die Anfangsdosis zweimal täglich 23,7 mg beträgt. Voclosporin wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73m²) untersucht und wird bei diesen Patienten nicht empfohlen, außer der Nutzen überwiegt das Risiko. Bei Anwendung beträgt die empfohlene Anfangsdosis zweimal täglich 15,8 mg (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Ältere Patienten

Zu Patienten mit Lupusnephritis > 65 Jahre liegen nur begrenzt Daten vor und zu Patienten > 75 Jahre sind keine Daten verfügbar. Bei Patienten > 75 Jahre wird Voclosporin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voclosporin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Es gibt bei Lupusnephritis keine relevante Anwendung von Voclosporin bei Kindern unter 5 Jahren.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Weichkapseln müssen im Ganzen geschluckt werden und können zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden. Es wird empfohlen, Voclosporin nicht zusammen mit Grapefruit oder Grapefruitsaft einzunehmen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

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).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lymphome und andere Malignitäten

Immunsuppressiva erhöhen das Risiko für die Entstehung von Lymphomen und anderen Malignitäten, insbesondere der Haut. Es wird empfohlen, Patienten darauf hinzuweisen, die ungeschützte Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung zu meiden oder einzuschränken.

Schwerwiegende Infektionen

Immunsuppressiva, einschließlich Voclosporin, können das Risiko für die Entstehung von bakteriellen Infektionen und Virus-, Pilz- und Protozoeninfektionen, einschließlich opportunistischen Infektionen, die schwerwiegend oder tödlich verlaufen können, erhöhen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten müssen während der Behandlung mit Voclosporin engmaschig auf Infektionen überwacht werden. Beim Auftreten einer Infektion ist der Nutzen der Fortsetzung von Voclosporin im Hinblick auf das Risiko bei einer weiteren Anwendung zu bewerten.

Nierentoxizität

Wie bei anderen Calcineurin-Inhibitoren wurden bei mit Voclosporin behandelten Patienten Nebenwirkungen in Form von akuter Verschlechterung der Nierenfunktion oder eGFR-Abnahme beobachtet. In den ersten 4 Wochen der Behandlung mit Voclosporin wurden hämodynamisch bedingte Abnahmen der eGFR beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Diese sind durch Dosisanpassungen zu behandeln. Eine regelmäßige Überwachung der eGFR-Werte wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Isolierte aplastische Anämie

Fälle von isolierter aplastischer Anämie (PRCA) wurden bei Patienten, die mit einem anderen Calcineurin-Inhibitor behandelt wurden, berichtet. Alle diese Patienten wiesen Risikofaktoren für PRCA auf, wie etwa eine Parvovirus-B19-Infektion, eine primäre Erkrankung oder mit PRCA assoziierte begleitende Behandlungen. Der Mechanismus, durch den Calcineurin-Inhibitoren zu PRCA führt, ist nicht bekannt. Wird eine PRCA festgestellt, ist das Absetzen von Voclosporin zu erwägen.

Hyperkaliämie

Hyperkaliämie, die schwerwiegend sein und eine Behandlung erfordern kann, wurde unter Calcineurin-Inhibitoren, einschließlich Voclosporin, berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die gemeinsame Anwendung von Arzneimitteln, die mit Hyperkaliämie assoziiert sind (z. B. kaliumsparende Diuretika, Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE)-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB)), kann das Risiko einer Hyperkaliämie erhöhen. Es wird empfohlen, dass bei den Patienten während der Behandlung regelmäßig der Kaliumspiegel im Serum überwacht wird.

Hypertonie

Voclosporin kann eine systemische Hypertonie hervorrufen oder verschlimmern (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Im ersten Monat nach Beginn der Gabe von Voclosporin sollte der Blutdruck alle zwei Wochen überwacht werden, danach wie klinisch erforderlich. Kommt es zu einem klinisch relevanten Blutdruckanstieg, sind die Empfehlungen in Tabelle 3-22 zu befolgen.

Tabelle 3-22: Empfehlungen zur Behandlung der Hypertonie

Blutdruck	Empfehlung
Systolischer Blutdruck > 130 und ≤ 165 mmHg und Diastolischer Blutdruck > 80 und ≤ 105 mmHg	Blutdrucksenkende Therapie kann eingeleitet/angepasst werden
Blutdruck > 165/105 mmHg, mit Hypertonie-Symptomen	Anwendung von Voclosporin beenden und blutdrucksenkende Therapie einleiten/anpassen

QT-Verlängerung

Die Anwendung von Voclosporin in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, kann zu einer klinisch signifikanten QT-Verlängerung führen. Unter bestimmten Umständen, einschließlich Bradykardie, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie, kann in Verbindung mit der Anwendung von Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern, das Risiko des Auftretens von Torsade de pointes und/oder plötzlich eintretendem Tod erhöht sein. Gleiches gilt bei der gemeinsamen Anwendung anderer

Arzneimittel, die das QTc-Intervall verlängern, und vorhandener kongenitaler Verlängerung des QT-Intervalls.

Neurotoxizität

Bei Patienten, die immunsuppressive Therapien erhalten, darunter Voclosporin, besteht ein erhöhtes Risiko für Neurotoxizität (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind auf das erstmalige Auftreten oder die Verschlechterung neurologischer Symptome, einschließlich Krampfanfälle, Tremor oder Anzeichen und Symptome, die auf das posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom (PRES) hindeuten, zu überwachen. Bei deren Auftreten ist eine Verringerung oder ein Absetzen von Voclosporin zu erwägen.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Voclosporin nicht untersucht, weshalb eine Anwendung bei dieser Patientenpopulation nicht empfohlen wird.

Impfung

Immunsuppressiva können die Reaktion auf Impfungen beeinflussen und während der Behandlung mit Voclosporin kann die Wirksamkeit einer Impfung verringert sein. Die Anwendung von abgeschwächten Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Voclosporin mit moderaten oder starken CYP3A4-Induktoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voclosporin in Kombination mit Cyclophosphamid sind nicht erwiesen.

Sonstige Bestandteile

Ethanol

Dieses Arzneimittel enthält 21,6 mg Alkohol (Ethanol) pro Weichkapsel. Eine 23,7-mg-Dosis Voclosporin enthält daher 64,8 mg Ethanol. Die Menge in jeder 23,7-mg-Dosis dieses Arzneimittels entspricht weniger als 2 ml Bier oder 1 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält 28,7 mg Sorbitol pro Weichkapsel. Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose)-haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen. Der Sorbitolgehalt oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

Sojalecithin (möglicher Rückstand des Herstellungsprozesses)

Dieses Arzneimittel kann Spuren von Sojalecithin enthalten. Patienten, die gegenüber Soja oder Erdnuss anaphylaktische Reaktionen entwickelt haben, dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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 Organo-Anion-Transporter-Polypeptide (OATP)1B1 und OATP1B3.

Möglicher Einfluss anderer Arzneimittel auf die Voclosporin-Exposition

Voclosporin wird durch CYP3A4 metabolisiert. Die gemeinsame Anwendung von Arzneimitteln oder pflanzlichen Heilmitteln, die bekanntermaßen CYP3A4 inhibieren oder induzieren, kann die Metabolisierung von Voclosporin beeinflussen und somit die Blutspiegel von Voclosporin erhöhen oder verringern.

CYP3A4-Inhibitoren

Bei gemeinsamer Anwendung mit dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol war die Voclosporin-Exposition 18,6-mal höher als bei der alleinigen Anwendung von Voclosporin. Die gleichzeitige Anwendung von Voclosporin mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Bei gemeinsamer Anwendung mit dem moderaten CYP3A4-Inhibitor Verapamil war die Voclosporin-Exposition 2,71-mal höher als bei der alleinigen Anwendung von Voclosporin. Die Dosis ist auf 15,8 mg morgens und 7,9 mg abends zu verringern, wenn Voclosporin gleichzeitig mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Verapamil, Fluconazol, Erythromycin, Diltiazem, Grapefruit und Grapefruitsaft) angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Schwache CYP3A4-Inhibitoren können die Voclosporin-Exposition erhöhen, jedoch wurde hierzu keine In-vivo-Studie durchgeführt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Voclosporin mit schwachen CYP3A4-Inhibitoren ist keine Dosisanpassung erforderlich, jedoch wird eine zusätzliche Überwachung der eGFR empfohlen, sobald eine Behandlung mit einem schwachen CYP3A4-Inhibitor begonnen wird.

CYP3A4-Induktoren

Bei gemeinsamer Anwendung mit dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin (10 aufeinanderfolgende Tage einmal täglich 600 mg) war die Voclosporin-Exposition 87 % niedriger und die maximale Konzentration (C_{\max}) 68 % niedriger als bei der alleinigen Anwendung von Voclosporin. Bei der gleichzeitigen Anwendung mehrerer Dosen moderater CYP3A4-Induktoren sind ebenfalls klinisch relevante Abnahmen bei der Voclosporin-Exposition zu erwarten.

Die Gabe starker und moderater CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Rifampicin, Johanniskraut oder Efavirenz) gemeinsam mit Voclosporin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Schwache CYP3A4-Induktoren können ebenfalls zu einer Abnahme der Exposition und möglicherweise einer verringerten Wirkung führen, jedoch ist die klinische Relevanz nicht bekannt.

Möglicher Einfluss von Voclosporin auf die Exposition gegenüber anderen Arzneimitteln

P-gp-Substrate

Voclosporin ist ein Inhibitor von P-Glykoprotein (P-gp). Die gemeinsame Anwendung von Voclosporin mit mehreren Dosen Digoxin erhöhte die C_{max} und Fläche unter der Kurve (AUC) von Digoxin um das 1,51-Fache bzw. 1,25-Fache. Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Voclosporin mit empfindlichen P-gp-Substraten, insbesondere solchen mit engem therapeutischem Index (z. B. Digoxin, Dabigatranetexilat oder Fexofenadin), bei denen Patienten entsprechend der jeweiligen Produktinformation überwacht werden sollten.

OATP1B1/OATP1B3-Substrate

Die Auswirkung von Voclosporin auf OATP1B1/OATP1B3-Substrate (z. B. Simvastatin, Atorvastatin oder Pravastatin) wurde klinisch nicht untersucht. Voclosporin ist in vitro allerdings ein OATP1B1/OATP1B3-Inhibitor, was auf eine mögliche Zunahme der Konzentration dieser Substrate schließen lässt. Patienten sind auf unerwünschte Ereignisse wie Myopathie und Rhabdomyolyse zu überwachen, wenn OATP1B1/OATP1B3-Substrate gemeinsam mit Voclosporin angewendet werden.

BCRP-Substrate

Die Auswirkung von Voclosporin auf Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP)-Substrate wurde klinisch nicht untersucht. Eine relevante Hemmung von BCRP im Darm kann nicht ausgeschlossen werden und Voclosporin kann möglicherweise die Konzentration dieser Substrate erhöhen. Die Anwendung von BCRP-Substraten ist zu überwachen, wenn bei ihrer gemeinsamen Anwendung mit Voclosporin bereits geringe Konzentrationsänderungen zu schwerwiegender Toxizität führen können (z. B. Rosuvastatin)

MMF

Die gleichzeitige Anwendung von Voclosporin mit MMF hatte keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Konzentration von MPA im Blut.

CYP3A4-Substrate

Die mehrfache Anwendung von oralem Voclosporin (zweimal täglich 0,4 mg/kg) hatte keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik des empfindlichen CYP3A4-Substrats Midazolam.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Voclosporin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Voclosporin/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigen, dass Voclosporin/Metabolite in die Milch übergehen (für Details siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

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).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Voclosporin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

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 %) 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 4.4 der Fachinformation).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die bei Patienten mit Lupusnephritis auftraten, die in zwei placebo-kontrollierten klinischen Studien im Median 1 Jahr lang die empfohlene Dosis Voclosporin erhielten, sind in Tabelle 3-23 zusammengefasst.

Alle Nebenwirkungen sind nach dem Organklassensystem (SOC) und Häufigkeit aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-23: Nebenwirkungen

SOC	Sehr häufig	Häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege ¹	Grippe Herpes zoster Gastroenteritis Harnwegsinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperkaliämie Appetit vermindert
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Krampfanfall Tremor
Gefäßerkrankungen	Hypertonie ²	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe Abdominalschmerz ³	Übelkeit Zahnfleischhyperplasie ⁴ Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Alopezie Hypertrichose ⁵
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Glomeruläre Filtrationsrate vermindert ^{6,7}	Akute Nierenerkrankung ⁶ Akute Nierenschädigung ⁶
<p>1: Beinhaltet die folgenden PT: Virale Infektion der oberen Atemwege und bakterielle Infektion der oberen Atemwege</p> <p>2: Beinhaltet die folgenden PT: Blutdruck erhöht, Blutdruck diastolisch erhöht, diastolische Hypertonie</p> <p>3: Beinhaltet die folgenden PT: Schmerzen Oberbauch, abdominale Beschwerden</p> <p>4: Beinhaltet die folgenden PT: Gingivitis, Zahnfleischbluten, Zahnfleischhypertrophie, Zahnfleischschwellung</p> <p>5: Beinhaltet die folgenden PT: Hypertrichose, Hirsutismus</p> <p>6: Beinhaltet den PT: Nierenfunktionsbeeinträchtigung</p>		

SOC	Sehr häufig	Häufig
7: Beinhaltet den PT: Kreatinin im Blut erhöht		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

Die Gesamtinzidenz von Infektionen betrug 62,2 % in der Voclosporin-Gruppe und 54,9 % in der Placebo-Gruppe. Infektionen, die bei mindestens 5 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und mindestens 1 % häufiger als bei Patienten, die Placebo erhielten, auftraten, waren Harnwegsinfektion, virale Infektion der oberen Atemwege, Herpes zoster und Gastroenteritis. Schwerwiegende Infektionen traten bei 10,1 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und 10,2 % der Patienten, die Placebo erhielten, auf. Die häufigsten Infektionen waren Pneumonie (Voclosporin 4,1 %, Placebo 3,8 %), Gastroenteritis (Voclosporin 1,5 %, Placebo 0,4 %) und Harnwegsinfektion (Voclosporin 1,1 %, Placebo 0,4 %). Schwerwiegende opportunistische Infektionen traten bei 1,1 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und 0,8 % der Patienten, die Placebo erhielten, auf. Infektionen mit tödlichem Ausgang traten bei 0,7 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und 0,8 % der Patienten, die Placebo erhielten, auf (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Nierentoxizität

Auf Nierentoxizität hindeutende Nebenwirkungen, die unter Voclosporin ≥ 1 % häufiger vorkamen als unter Placebo, waren eine verringerte eGFR (26,2 % bzw. 9,4 %), Nierenfunktionsbeeinträchtigung (5,6 % bzw. 2,6 %), akute Nierenschädigung (3,4 % bzw. 0,8 %) und Hyperkaliämie (1,9 % bzw. 0,8 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei 5,2 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und 3,4 % der Patienten, die Placebo erhielten, berichtet.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Dosisanpassung (Verringerung der Dosis oder vorübergehendes Absetzen) führten, waren verringerte eGFR (Voclosporin 23,6 %, Placebo 6,8 %), Nierenfunktionsbeeinträchtigung (Voclosporin 3,0 %, Placebo 0,8 %) und akute Nierenschädigung (Voclosporin 0,7 %, Placebo 0,0 %). Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einem permanenten Absetzen des Arzneimittels führten, waren eGFR-Abnahmen (Voclosporin 3,7 %, Placebo 1,9 %) und Nierenfunktionsbeeinträchtigung (Voclosporin 1,9 %, Placebo 1,5 %). Bei Patienten mit einer eGFR-Abnahme von ≥ 20 % betrug nach Abnahme der eGFR die mediane Zeit bis zur Erholung unter Voclosporin 49 Tage. Ähnliches war zu beobachten bei Patienten mit einer eGFR-Abnahme von ≥ 30 %, bei denen die mediane Zeit bis zur Erholung 102 Tage unter Voclosporin betrug.

Hypertonie

Hypertonie wurde bei 19,1 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und 8,6 % der Patienten, die Placebo erhielten, berichtet. Die Inzidenz von Hypertonie war in den ersten 4 Wochen der Behandlung mit Voclosporin am höchsten und nahm danach ab. Schwere Hypertonie trat bei 1,1 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und 0,8 % der Patienten, die

Placebo erhielten, auf. Schwerwiegende Hypertonie trat bei 1,9 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und 0,4 % der Patienten, die Placebo erhielten, auf.

Langzeitexposition (bis zu 36 Monate)

Das Muster der Nebenwirkungen bei anhaltender Behandlung (12 bis 36 Monate) war konsistent mit dem im ersten Jahr der Behandlung zu beobachtenden. Die Inzidenzen der großen Mehrheit der Ereignisse waren in den Folgejahren jedoch geringer. Die Gesamtinzidenz von Infektionen betrug 49,1 % in der Voclosporin-Gruppe und 43,0 % in der Placebo-Gruppe. Infektionen, die bei mindestens 5 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und mindestens 1 % häufiger als bei Patienten, die Placebo erhielten, auftraten, waren Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, virale Infektion der oberen Atemwege und Gastroenteritis. Schwerwiegende Infektionen traten bei 6,9 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und bei 8,0 % der Patienten, die Placebo erhielten, auf. Die häufigsten Infektionen waren Coronavirusinfektion (Voclosporin 1,7 %, Placebo 5,0 %) und virale Pneumonie (Voclosporin 1,7 %, Placebo 0,0 %). Auf Nierentoxizität hindeutende Nebenwirkungen, die unter Voclosporin häufiger vorkamen als unter Placebo, waren eine verringerte eGFR (10,3 % bzw. 5,0 %) und Nierenfunktionsbeeinträchtigung (3,4 % bzw. 2,0 %). Hypertonie wurde bei 8,6 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und 7,0 % der Patienten, die Placebo erhielten, berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V der Fachinformation aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Fälle einer versehentlichen Überdosierung wurden unter Voclosporin berichtet. Symptome waren unter anderem Tremor und Tachykardie. In einer Wechselwirkungsstudie mit gesunden Freiwilligen führte die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol und Voclosporin zu einer 18,6-fachen Zunahme der Voclosporin-Exposition und es wurden Erhöhungen des Kreatinins im Serum, Abnahmen des Magnesiums im Serum und Blutdruckanstiege beobachtet. Symptome einer Überdosierung mit anderen Calcineurin-Inhibitoren (jedoch nicht unter Voclosporin) umfassen Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Infektionen, Urtikaria, Lethargie, Veränderungen der Elektrolytspiegel und Erhöhungen von Harnstoff-Stickstoff im Blut sowie der Alaninaminotransferase.

Ein spezielles Gegenmittel zur Voclosporin-Therapie ist nicht verfügbar. Bei einer Überdosierung sind allgemeine unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung durchzuführen, einschließlich des vorübergehenden Unterbrechens der Behandlung mit Voclosporin und die Untersuchung von Harnstoff-Stickstoff im Blut, Kreatinin im Serum, eGFR und Alaninaminotransferasespiegel.

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

Der beschriebene Zusatznutzen erstreckt sich auf die gesamte Zielpopulation von Voclosporin. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen wurden der Anlage IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Produktinformation von Voclosporin entnommen [1]:

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

Der beschriebene Zusatznutzen erstreckt sich auf die gesamte Zielpopulation von Voclosporin. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Fachinformation zu Voclosporin enthält keinen Anhang IV [1]. Es ergeben sich somit keine weiteren Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

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

Der beschriebene Zusatznutzen erstreckt sich auf die gesamte Zielpopulation von Voclosporin. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans

beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen wurden der Anlage IID (Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels) der Produktinformation von Voclosporin entnommen:

Der MAH führt die notwendigen, im vereinbarten Risikomanagement-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

Der beschriebene Zusatznutzen erstreckt sich auf die gesamte Zielpopulation von Voclosporin. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Die folgenden Informationen wurden dem European Public Assessment Report (EPAR) von Voclosporin entnommen [2]:

Tabelle 3-24: Sicherheitsbedenken

Risikokategorien	Sicherheitsbedenken
Wichtige identifizierte Risiken	Ernste Infektionen einschließlich opportunistischer Infektionen
Wichtige potenzielle Risiken	schwere kardiale Komplikationen Neurotoxizität Nephrotoxizität (akut oder chronisch) Malignitäten (einschließlich Lymphome) bei langfristiger Anwendung
Fehlende Informationen	Gebrauch während der Schwangerschaft

Tabelle 3-25: Pharmakovigilanzplan

Studien-Status	Zusammenfassung der Ziele	Sicherheitsbedenken ausgeräumt	Meilensteine	Fälligkeitstermine
Kategorie 1: Vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die Bedingungen für die Zulassung sind (Schwerpunkt des Nutzenrisikos)				
Keine				
Kategorie 2: Obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, bei denen es sich um spezifische Verpflichtungen im Zusammenhang mit einer bedingten Zulassung oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen handelt (Schwerpunkt des Nutzenrisikos)				
Keine				
Kategorie 3: Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Tätigkeiten (durch die zuständige Behörde)				
AURORA-2 Biopsie-Substudie	Informationen zum Zustand der Niere	Nephrotoxizität	Studienbericht	Dezember 2022
Eine PASS in der EU zur weiteren Charakterisierung und Quantifizierung des langfristigen Sicherheitsprofils von Voclosporin.	Langzeitsicherheit	Malignitäten Neurotoxizität Nephrotoxizität	Finaler Bericht	3 Monate nach der Zulassung durch die Europäische Kommission
EU: Europäische Union, PASS: Sicherheitsstudie nach der Zulassung (post authorisation safety study)				

Tabelle 3-26: Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine	Keine
Wichtige potenzielle Risiken		
schwere kardiale Komplikationen	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation Rechtlicher Status: Rezeptpflichtiges Arzneimittel</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>
Neurotoxizität	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation Rechtlicher Status: Rezeptpflichtiges Arzneimittel</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Eine PASS in der EU zur weiteren Charakterisierung und Quantifizierung des langfristigen Sicherheitsprofils von Voclosporin.</p>
Nephrotoxizität (akut und chronisch)	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation Rechtlicher Status: Rezeptpflichtiges Arzneimittel</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Eine PASS in der EU zur weiteren Charakterisierung und Quantifizierung des langfristigen Sicherheitsprofils von Voclosporin. AURORA-2 Biopsie Substudie</p>
Malignitäten	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.3 der Fachinformation Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation Rechtlicher Status: Rezeptpflichtiges Arzneimittel</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Erkennung von Signalen hinausgehen: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine	Eine PASS in der EU zur weiteren Charakterisierung und Quantifizierung des langfristigen Sicherheitsprofils von Voclosporin.
Fehlende Informationen		
Anwendung während der Schwangerschaft	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitt 4.6 und 5.3 der Fachinformation Abschnitt 2 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: Eine PASS in der EU zur weiteren Charakterisierung und Quantifizierung des langfristigen Sicherheitsprofils von Voclosporin.
EU: Europäische Union, PASS: Sicherheitsstudie nach der Zulassung (post authorisation safety study)		

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

Der beschriebene Zusatznutzen erstreckt sich auf die gesamte Zielpopulation von Voclosporin. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Informationsbeschaffung wurde die Fachinformation und der EPAR von Voclosporin verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Otsuka Pharma GmbH (2022): Lupkynis 7,9 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: 02.2023 [Zugriff: 28.01.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

2. European Medicines Agency (EMA) (2022): CHMP Assessment Report - Lupkynis. [Zugriff: 23.01.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lupkynis-epar-public-assessment-report_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-27 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Bestimmung und Überwachung eines eGFR-Wertes	„Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Voclosporin einen Ausgangswert der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) festzulegen und die Rate im ersten Monat alle zwei Wochen und danach alle vier Wochen zu beurteilen.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)	Nein, es handelt sich um eine Empfehlung
2	Überwachung des Kaliumspiegels	„Die gemeinsame Anwendung von Arzneimitteln, die mit Hyperkaliämie assoziiert sind (z. B. kaliumsparende Diuretika, Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE)-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB)), kann das Risiko einer Hyperkaliämie erhöhen. Es wird empfohlen, dass bei den Patienten während der Behandlung regelmäßig der Kaliumspiegel im Serum überwacht wird.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	Nein, es handelt sich um eine Empfehlung
3	Überwachung des Blutdrucks	„Voclosporin kann eine systemische Hypertonie hervorrufen oder verschlimmern [...]. Im ersten Monat nach Beginn der Gabe von Voclosporin sollte der Blutdruck alle zwei Wochen überwacht werden, danach wie klinisch erforderlich.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	Ja

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben entstammen der Fachinformation von Lupkynis[®] mit Stand Februar 2023 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-27, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-27 bei.

Nicht zutreffend, da alle ärztlichen Leistungen gemäß Fachinformation im aktuell gültigen EBM vollständig abgebildet sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Diesen Angaben liegt die EBM-Version mit Stand 1. Quartal 2023 [2] zugrunde.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Entfällt, da alle erforderlichen ärztlichen Leistungen vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Otsuka Pharma GmbH (2022): Lupkynis 7,9 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: 02.2023 [Zugriff: 28.01.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2023/Q1): Einheitlicher Bewertungsmaßstab. [Zugriff: 28.01.2023]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt - Stand 1. Quartal 2023.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2023.pdf).