



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Voclosporin

Vom 17. August 2023

Inhalt

| | | |
|-----------|---|-----------|
| A. | Tragende Gründe und Beschluss | 3 |
| 1. | Rechtsgrundlage | 3 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung | 3 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung | 16 |
| 4. | Verfahrensablauf | 16 |
| 5. | Beschluss | 18 |
| 6. | Veröffentlichung im Bundesanzeiger..... | 23 |
| B. | Bewertungsverfahren..... | 26 |
| 1. | Bewertungsgrundlagen | 26 |
| 2. | Bewertungsentscheidung | 26 |
| 2.1 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 26 |
| 2.2 | Nutzenbewertung | 26 |
| C. | Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens..... | 27 |
| 1. | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens..... | 28 |
| 2. | Ablauf der mündlichen Anhörung | 32 |
| 3. | Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen | 33 |
| 4. | Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung | 33 |
| 5. | Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens..... | 35 |
| 5.1 | Stellungnahme Otsuka Pharma GmbH | 35 |
| 5.2 | Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | 59 |
| 5.3 | Stellungnahme Merck Healthcare Germany GmbH | 69 |

| | | |
|-----|--|-----|
| 5.4 | Stellungnahme AstraZeneca GmbH | 78 |
| 5.5 | Stellungnahme Novartis Pharma GmbH | 85 |
| 5.6 | Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie | 93 |
| 5.7 | Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH..... | 104 |
| 5.8 | Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA..... | 110 |
| 5.9 | Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller | 117 |
| D. | Anlagen | 127 |
| 1. | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung | 127 |
| 2. | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 139 |

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Voclosporin am 1. März 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 24. Februar 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juni 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Voclosporin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des

Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden 1 wurde in der Nutzenbewertung von Voclosporin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Voclosporin (Lupkynis) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.08.2023):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V), in Kombination mit Mycophenolatmofetil

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Voclosporin

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

Glukokortikoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil/ Mycophenolensäure²

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² siehe Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL) der Anlage VI - Off-Label-Use zu Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis.

Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur Behandlung der Lupusnephritis kommen für die Grunderkrankung des systemischen Lupus erythematodes oder spezifisch für die Lupusnephritis zugelassene Arzneimittel infrage: nicht steroidale Antirheumatika (NSAIDs) (u.a. Ibuprofen, Indometacin), systemische Glukokortikoide, Azathioprin, Antimalaria-Wirkstoffe (Chloroquin und Hydroxychloroquin), Cyclophosphamid und Belimumab
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist im Anwendungsgebiet nicht angezeigt.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegt folgender Beschluss des G-BA vor:
- Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL) der Anlage VI - Off-Label-Use zu Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupus Nephritis
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Die Lupusnephritis ist eine Verlaufsform des systemischen Lupus erythematodes, der mit schwerwiegenden Komplikationen assoziiert sein kann.

Anhand der Evidenzsynopse lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt kein einheitlicher Therapiealgorithmus zur Behandlung der Lupusnephritis ableiten. Die eingeschlossene EULAR/ ERA–EDTA -Leitlinie von 2019 (“Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association– European Dialysis and Transplant Association) empfiehlt eine initiale Behandlung mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit Glukokortikoiden, bei bestimmten Patientengruppen kann auch eine Initialtherapie mit Cyclophosphamid erwogen werden. Eine Ko-Administration von Hydroxychloroquin wird ebenfalls empfohlen. Für die Erhaltungstherapie wird in

Abhängigkeit der Vortherapie eine Behandlung mit Mycophenolatmofetil oder Azathioprin, zusammen mit Hydroxychloroquin und ggf. Glukokortikoiden empfohlen.

Aufgrund des Beschlusses vom 21. September 2017 über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL) der Anlage VI - Off-Label-Use zu Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupus Nephritis, ist eine Verordnungsfähigkeit des Wirkstoffes Mycophenolatmofetil im Off-Label gemäß § 30 Abs. 1 des Abschnittes K der AM-RL für den möglichen Einsatz bei Lupus-Nephritis gegeben.

Das vorliegende Anwendungsgebiet der aktiven Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V) umfasst sowohl die Induktions-, als auch die Erhaltungstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet therapienaive als auch therapieerfahrene Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis einschließt. In dem hier vorliegenden geplanten Anwendungsgebiet wird von einer mittelgradigen bis schweren Krankheitsaktivität ausgegangen.

Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens der Fachgesellschaften im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der Induktionstherapie die Gabe von Glukokortikoiden und Chloroquin oder Hydroxychloroquin und Mycophenolatmofetil oder Cyclophosphamid gefolgt von der Erhaltungstherapie Mycophenolatmofetil oder Azathioprin als bisheriger Therapiestandard benannt. Welches Immunsuppressivum jeweils in der Induktionstherapie bzw. Erhaltungstherapie eingesetzt wird, sei patientenindividuell abhängig. Eine immunsuppressive Therapie mit Mycophenolatmofetil komme jedoch im klinischen Alltag in Deutschland überwiegend zum Einsatz. Als Add-On-Therapie bei unzureichendem Ansprechen auf die Standardtherapie kämen die Wirkstoffe Tacrolimus und Belimumab infrage. In Abhängigkeit der Größe der Proteinurie der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet könne die Gabe einer entsprechenden Add-On-Therapie vorrangig mit Tacrolimus und ggf. auch mit Belimumab auch zu einem früheren Zeitpunkt sinnvoll sein.

Die Aussagen der klinischen Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren stützen somit die vorliegende Evidenz. Tacrolimus ist nicht für die Behandlung des Lupusnephritis oder für die Behandlung der Grunderkrankung des systemischen Lupus erythematodes zugelassen. Belimumab ist seit April 2021 für die Lupusnephritis zugelassen. Aus den vorliegenden Leitlinien geht mit schwacher Empfehlung zwar hervor, dass Belimumab als Add-on bei Nicht-Ansprechen bzw. refraktärer Erkrankung erwogen werden kann, eindeutige Empfehlungen für die Induktions- oder die Erhaltungstherapie lassen sich jedoch nicht ableiten. Belimumab wird daher nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Zusammenfassend wird für die Behandlung der Lupusnephritis eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Glukokortikoiden, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin und Mycophenolatmofetil als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle

Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie).

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Voclosporin wie folgt bewertet:

Erwachsene mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V), in Kombination mit Mycophenolatmofetil

Für Erwachsene mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V), in Kombination mit Mycophenolatmofetil ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für seine Bewertung Ergebnisse aus einem adjustierten indirekten Vergleich von Voclosporin mit Belimumab über den Brückenkomparator Placebo in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie heran. Die Basis des adjustierten indirekten Vergleiches sind die Voclosporin-Studien AURORA-2 bzw. AURA-LV und AURORA-1 sowie die Belimumab-Studie BLISS-LN. Der pharmazeutische Unternehmer hat die jeweiligen Daten bzw. Ergebnisse der einzelnen Studien AURA-LV und AURORA-1 jedoch nicht im Dossier aufbereitet und entsprechend auch nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Die Voclosporin-Studien AURORA-2 bzw. AURA-LV und AURORA-1 werden nachfolgend beschrieben.

Studie AURA-LV

Bei der Studie AURA-LV handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase 2-Studie, in der insgesamt 265 Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 und 75 Jahren mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV und V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) eingeschlossen wurden. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:2:1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Voclosporin (Behandlungsarm A: N = 89), Voclosporin hochdosiert (Behandlungsarm B: N = 88) oder einem der entsprechenden Vergleichsarmlen mit Placebo (Behandlungsarmlen C und D: insgesamt N = 88) zugeteilt. Die Therapie mit hochdosiertem Voclosporin im Behandlungsarm B entspricht nicht den Vorgaben in der Fachinformation. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Biopsieklasse (reine Klasse V vs. andere) und Mycophenolatmofetil-Einnahme beim Screening (ja vs. nein). In allen Studienarmen erhielten die Patientinnen und Patienten neben Voclosporin oder Placebo eine immunsuppressive Begleittherapie mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden, die nach einem bestimmten, gemäß Studienplanung festgelegten Dosierungsschema erfolgte. Falls die Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn bereits eine Behandlung mit Mycophenolatmofetil erhielten, sollte diese während der Studie in stabiler Dosis fortgeführt werden. Dosisanpassungen oder -unterbrechungen waren nur bei eindeutig belegten

Sicherheitsbedenken erlaubt. Cyclophosphamid, Biologika (z. B. Belimumab, Rituximab), Calcineurinhhibitoren (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus), Immunglobuline und andere Immunsuppressiva waren als Begleitmedikation nicht erlaubt. Anti-Malaria-Medikamente sollten als Begleittherapie zusätzlich verabreicht werden, sofern keine Kontraindikationen vorlagen.

Der primäre Endpunkt der Studie AURA-LV wurde zu Woche 24 ausgewertet und war definiert als bestätigte UPCR $\leq 0,5$ mg/mg und entweder eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oder keine bestätigte Abnahme der eGFR ≥ 20 % gegenüber dem Ausgangswert.

Die Behandlung erfolgte in der Studie über 48 Wochen. Die Studie wurde im Zeitraum Juni 2014 und Januar 2017 in mehreren Ländern weltweit durchgeführt.

Studie AURORA-1

Bei der Studie AURORA-1 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie zum Vergleich von Voclosporin mit Placebo, in die insgesamt 357 Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 und 75 Jahren mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV und V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) und Diagnose eines SLE (entsprechend der ACR-Kriterien von 1997) eingeschlossen wurden. Die Randomisierung im Verhältnis 1:1 zufällig zu einer Behandlung mit Voclosporin (N = 179) oder Placebo (N = 178) erfolgte stratifiziert nach Biopsieklasse (reine Klasse V vs. andere) und Mycophenolatmofetil-Einnahme beim Screening (ja vs. nein). Die Patientinnen und Patienten erhielten neben Voclosporin oder Placebo eine immunsuppressive Begleittherapie mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden. Dabei entsprachen die Vorgaben zum festgelegten Dosierungsschema sowie zur Vor- und Begleitbehandlung weitgehend denen der Studie AURA-LV.

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

Der primäre Endpunkt der Studie AURORA-1 wurde zu Woche 52 ausgewertet und war definiert als UPCR $\leq 0,5$ mg/mg und entweder eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oder keine bestätigte Abnahme der eGFR > 20 % gegenüber dem Ausgangswert.

Die Studie wurde im Zeitraum März 2017 und Oktober 2019 in mehreren Ländern weltweit durchgeführt.

Studie AURORA-2

An der Extensionsstudie AURORA-2 nahmen 216 der 357 in der Studie AURORA-1 randomisierten Patientinnen und Patienten teil (Interventionsarm vs. Vergleichsarm, n [%]: 116 [65 %] vs. 100 [56 %]). Die verringerte Anzahl ergibt sich u. a. daraus, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation in der Studie AURORA-1 vorzeitig abbrach (Interventionsarm vs. Vergleichsarm, n [%]: 43 [24 %] vs. 59 [33 %]). Darüber hinaus nahmen nicht alle Patientinnen und Patienten nach der 52-wöchigen Behandlung in der Studie AURORA-1 die Möglichkeit wahr, an der Extensionsstudie AURORA-2 teilzunehmen.

Die Studie wurde im Zeitraum September 2019 und Oktober 2021 in mehreren Ländern weltweit durchgeführt. Für die Studie AURORA-2 liegt kein randomisierter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Für seinen vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich von Voclosporin mit Belimumab über den Brückenkomparator Placebo in Kombination mit einer immunsuppressiven Begleittherapie führt der pharmazeutische Unternehmer 4 Arten von Analysen auf Basis der Voclosporin-Studien AURORA-2 bzw. AURA-LV und AURORA-1 sowie der Belimumab-Studie BLISS-LN durch (eine Hauptanalyse und 3 Sensitivitätsanalysen), bei denen jeweils unterschiedliche Auswertungszeitpunkte und Endpunkte berücksichtigt werden.

Für seine Hauptanalyse zieht der pharmazeutische Unternehmer für die Intervention Ergebnisse zum Ende der Studie AURORA-2 heran (Behandlungsdauer von insgesamt 3 Jahren [inklusive der Behandlung im Rahmen der Studie AURORA-1]) und für die Vergleichstherapie Ergebnisse zum Ende der Studie BLISS-LN (Behandlungsdauer von 2 Jahren). Diese Analysen legt der pharmazeutische Unternehmer für ausgewählte Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Der pharmazeutische Unternehmer weicht von der Festlegung des G-BA ab und benennt ausschließlich Belimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er begründet dies insbesondere damit, dass die Auswahl der vom G-BA genannten Wirkstoffe der patientenindividuellen Therapie aufgrund ihrer Toxizität und mangelnden Wirksamkeit nicht als adäquate und moderne Lupusnephritis-Therapie angesehen werden können. Eine Empfehlung für Belimumab fände auch zusehends Eingang in entsprechende Leitlinien, die derzeit aktualisiert werden, zudem sei eine Therapie mit Belimumab im Versorgungsalltag etabliert.

Das vorliegende Anwendungsgebiet der aktiven Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V) umfasst sowohl die Induktions-, als auch die Erhaltungstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet therapienaive als auch therapieerfahrene Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis einschließt. Auf Basis der vorliegenden Evidenz im Anwendungsgebiet und unter Berücksichtigung der Beteiligung der Fachgesellschaften hat der G-BA, wie oben ausgeführt, eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl von Glukokortikoiden, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil bestimmt. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich von Voclosporin gegenüber Belimumab ist für die vorliegende Nutzenbewertung aufgrund der Abweichung von der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Zudem hat der pharmazeutische Unternehmer die jeweiligen Daten bzw. Ergebnisse der einzelnen Voclosporin-Studien AURA-LV und AURORA-1 nicht im Dossier aufbereitet und nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, sodass diese für die Nutzenbewertung ebenfalls nicht berücksichtigt werden können.

Zusammenfassend wurden für die Bewertung des Zusatznutzens von Voclosporin gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl von Glukokortikoiden, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil keine geeigneten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist entsprechend nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Lupkynis“ mit dem Wirkstoff Voclosporin. Voclosporin wird angewendet in Kombination mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupus-Nephritis (LN) der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V). Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl von Glukokortikoiden, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für seine Bewertung Ergebnisse aus einem adjustierten indirekten Vergleich von Voclosporin mit Belimumab über den Brückenkompator Placebo in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie heran. Die Basis des adjustierten indirekten Vergleiches sind die Voclosporin-Studien AURORA-2 bzw. AURA-LV und AURORA-1 sowie die Belimumab-Studie BLISS-LN.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich von Voclosporin gegenüber Belimumab ist für die vorliegende Nutzenbewertung aufgrund der Abweichung von der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Da der pharmazeutische Unternehmer die jeweiligen Daten bzw. Ergebnisse der einzelnen Voclosporin-Studien AURA-LV und AURORA-1 nicht im Dossier aufbereitet und nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen hat, können diese für die Nutzenbewertung ebenfalls nicht berücksichtigt werden.

Zusammenfassend wurden für die Bewertung des Zusatznutzens von Voclosporin gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßige Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist entsprechend nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde.

Diese Angaben sind rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation jedoch mit Unsicherheit behaftet und u.a. aufgrund folgender Gründe tendenziell unterschätzt:

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angesetzte Untergrenze basiert auf einer Patientenzahl aus der vorherigen Dossierbewertung zu Belimumab mit einer vom vorliegenden Anwendungsgebiet abweichenden bzw. eingeschränkteren Zielpopulationen. Die Anzahl der oberen Grenze basiert auf Prävalenzangaben aus dem Jahr 2002, eine

aktuellere Publikation deutet jedoch darauf hin, dass die Prävalenzrate für Patientinnen und Patienten mit SLE auch höher liegen kann. Da der pharmazeutische Unternehmer zudem keine explizite Operationalisierung der Krankheitsaktivität vornimmt, bestehen Unsicherheiten, ob bei der Bildung einer Anteilsspanne von Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis alle relevanten Patientinnen und Patienten hinreichend spezifisch erfasst wurden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lupkynis (Wirkstoff: Voclosporin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. April 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lupkynis-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Voclosporin sollte durch in der Therapie mit Lupus-Nephritis erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2023).

Eine kumulative Gesamtdosis von 50 g Chloroquin bei Erwachsenen sollte nicht überschritten werden. Dies ergibt 322,5 Behandlungstage für die Tagesdosis von 250 mg Chloroquinphosphat (entsprechend 155,02 mg Chloroquin).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Gemäß Fachinformation werden keine Empfehlungen zur Dauer der Therapie mit den Glukokortikoiden Prednison und Prednisolon angegeben. Die Therapiedauer hängt vom individuellen Ansprechen des Patienten/ der Patientin ab und ist patientenindividuell unterschiedlich.

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|-----------------------------|-----------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Voclosporin | Kontinuierlich, 2 x täglich | 365,0 | 1 | 365,0 |

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--|--------------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Mycophenolat mofetil ³ | Kontinuierlich, 1 x täglich | 365,0 | 1 | 365,0 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: | | | | |
| Azathioprin | Kontinuierlich, 1 x täglich | 365,0 | 1 | 365,0 |
| Cyclophosphamid | Kontinuierlich, 1 x täglich | 365,0 | 1 | 365,0 |
| Hydroxychloroquin | Kontinuierlich, 1 x täglich | 365,0 | 1 | 365,0 |
| Chloroquinphosphat | Kontinuierlich, 1 x täglich | 322,5 | 1 | 322,5 |
| Mycophenolat-mofetil | Kontinuierlich, 1 x täglich | 365,0 | 1 | 365,0 |
| <i>Glukokortikoide</i> | | | | |
| Prednisolon | Patientenindividuell unterschiedlich | | | |
| Prednison | Patientenindividuell unterschiedlich | | | |

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017

³ Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL) der Anlage VI - Off-Label-Use zu Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis

– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).⁴

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--|-------------------------------|--|--|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Voclosporin | 23,7 mg | 47,4 mg | 6 x 7,9 mg | 365,0 | 2 190 x 7,9 mg |
| Mycophenolat-mofetil | 1 000 mg – 2 000 mg | 1 000 mg – 2 000 mg | 2 x 500 mg – 4 x 500 mg | 365,0 | 730 x 500 mg - 1 460 x 500 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: | | | | | |
| Azathioprin | 1 mg/kg KG – 3 mg/kg KG | 77 mg – 231 mg | 1 x 75 mg – 2 x 100 mg + 1 x 25 mg | 365,0 | 365 x 75 mg – 730 x 100 mg + 365 x 25 mg |
| Cyclophosphamid | 1 – 2 mg/kg KG | 77 mg – 154 mg | 2 x 50 mg – 3 x 50 mg | 365,0 | 730 x 50 mg – 1 095 x 50 mg |
| Hydroxychloroquin | 200 mg – 400 mg | 200 mg – 400 mg | 1 x 200 mg – 2 x 200 mg | 365,0 | 365 x 200 mg – 730 x 200 mg |
| Chloroquinphosphat ⁵ | 250 mg | 250 mg | 1 x 250 mg | 322,5 | 322,5 x 250 mg |
| Mycophenolat-mofetil | 1 000 mg – 2 000 mg | 1 000 mg – 2 000 mg | 2 x 500 mg – 4 x 500 mg | 365,0 | 730 x 500 mg - 1 460 x 500 mg |

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

⁵ Chloroquin ist derzeit ausschließlich als Import-Arzneimittel ohne Gruppenzugehörigkeit auf dem deutschen Markt verfügbar.

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--------------------------|----------------------|--|---|---|--|
| <i>Glukokortikoide</i> | | | | | |
| Prednisolon | 40 mg – 100 mg | 40 mg – 100 mg | 2 x 20 mg – 2 x 50 mg | Patientenindividuell unterschiedlich | |
| Prednison | 40 mg – 100 mg | 40 mg – 100 mg | 2 x 20 mg – 2 x 50 mg | Patientenindividuell unterschiedlich | |

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apotheke nabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Voclosporin 7,9 mg | 180 WKA | 1 635,58 € | 2,00 € | 154,49 € | 1 479,09 € |
| Mycophenolat mofetil 500 mg ⁶ | 250 FTA | 409,91 € | 2,00 € | 31,53 € | 376,38 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Azathioprin 100 mg ⁶ | 100 FTA | 57,98 € | 2,00 € | 3,69 € | 52,29 € |
| Azathioprin 25 mg ⁶ | 100 FTA | 29,74 € | 2,00 € | 1,46 € | 26,28 € |
| Azathioprin 75 mg ⁶ | 100 FTA | 49,79 € | 2,00 € | 3,05 € | 44,74 € |
| Cyclophosphamid 50 mg ⁶ | 100 UTA | 49,75 € | 2,00 € | 0,00 € | 47,75 € |
| Chloroquinphosphat 250 mg | 100 TAB | 28,20 € | 2,00 € | 0,00 € | 26,20 € |
| Mycophenolatmofetil 500 mg ⁶ | 250 FTA | 409,91 € | 2,00 € | 31,53 € | 376,38 € |
| Prednisolon | Patientenindividuell unterschiedlich | | | | |
| Prednison | Patientenindividuell unterschiedlich | | | | |

⁶ Festbetrag

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apotheke nabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---|---------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Abkürzungen: WKA = Weichkapseln; FTA = Filmtabletten; UTA = Überzogene Tabletten, TAB = Tabletten, PEN = Injektionslösung in einem Fertigen | | | | | |

Stand Lauer-Tabax: 1. August 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der 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 bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Voclosporin eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Januar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der Sitzung der Arbeitsgruppe Arzneimittel am 3. August 2022 angepasst.

Am 24. Februar 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Voclosporin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. Februar 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Voclosporin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Mai 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juni 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Juli 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. August 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. August 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|--------------------------------|---------------------------------|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 25. Januar 2022 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 3. August 2022 | Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 4. Juli 2023 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 10. Juli 2023 | Durchführung der mündlichen Anhörung |
| AG § 35a | 18. Juli 2023 1. August 2023 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 8. August 2023 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 17. August 2023 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 17. August 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

5. 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)

Voclosporin (Lupusnephritis)

Vom 17. August 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. August 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. Juli 2023 (BAnz AT 14.09.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Voclosporin wie folgt ergänzt:

Voclosporin

Beschluss vom: 17. August 2023

In Kraft getreten am: 17. August 2023

BAnz AT 25.09.2023 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. September 2022):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. August 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V), in Kombination mit Mycophenolatmofetil

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Glukokortikoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil/ Mycophenolensäure¹

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Voclosporin in Kombination mit Mycophenolatmofetil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V), in Kombination mit Mycophenolatmofetil

Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.

¹ siehe Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) der Anlage VI - Off-Label-Use zu Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|--|---|----------------------------|
| Mortalität | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |
| Morbidität | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |
| Nebenwirkungen | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |
| Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar | | |

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V), in Kombination mit Mycophenolatmofetil

ca. 1090–13 050 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lupkynis (Wirkstoff: Voclosporin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. April 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lupkynis-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Voclosporin sollte durch in der Therapie mit Lupus-Nephritis erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V), in Kombination mit Mycophenolatmofetil

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Voclosporin | 17 995,60 € |
| Mycophenolat mofetil | 1 099,03 € - 2 198,06 € |
| Gesamt: | 19 094,62 € - 20 193,65 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: | |
| Azathioprin | 163,30 € - 477,64 € |
| Cyclophosphamid | 348,58 € - 522,86 € |
| Hydroxychloroquin | 90,74 € - 181,48 € |
| Chloroquin ¹ | 104,80 € |
| Mycophenolatmofetil | 1 099,03 € - 2 198,06 € |
| <i>Glukokortikoide</i> | |
| Prednisolon | Patientenindividuell unterschiedlich |
| Prednison | Patientenindividuell unterschiedlich |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V), in Kombination mit Mycophenolatmofetil

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

¹Nur als Import ohne Gruppenzugehörigkeit erhältlich

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

I. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. August 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. August 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 25. September 2023
BAnz AT 25.09.2023 B3
Seite 1 von 3

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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)
Voclosporin (Lupusnephritis)**

Vom 17. August 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. August 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. Juli 2023 (BAnz AT 14.09.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Voclosporin wie folgt ergänzt:

Voclosporin

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. September 2022):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. August 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V), in Kombination mit Mycophenolatmofetil

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung gegebenenfalls der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe:

Glukokortikoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure¹

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Voclosporin in Kombination mit Mycophenolatmofetil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V), in Kombination mit Mycophenolatmofetil

Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.

¹ Siehe Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) der Anlage VI – Off-Label-Use zu Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|------------------------------------|---|----------------------------|
| Mortalität | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |
| Morbidität | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |
| Nebenwirkungen | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |

Erläuterungen:

- †: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ††: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ‡‡: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V), in Kombination mit Mycophenolatmofetil

ca. 1 090 – 13 050 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lupkynis (Wirkstoff: Voclosporin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. April 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lupkynis-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Voclosporin sollte durch in der Therapie mit Lupus-Nephritis erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V), in Kombination mit Mycophenolatmofetil

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient |
|------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Voclosporin | 17 995,60 € |
| Mycophenolatmofetil | 1 099,03 € – 2 198,06 € |
| Gesamt: | 19 094,62 € – 20 193,65 € |

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung gegebenenfalls der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe:

| | |
|-------------------------|--------------------------------------|
| Azathioprin | 163,30 € – 477,64 € |
| Cyclophosphamid | 348,58 € – 522,86 € |
| Hydroxychloroquin | 90,74 € – 181,48 € |
| Chloroquin ² | 104,80 € |
| Mycophenolatmofetil | 1 099,03 € – 2 198,06 € |
| <i>Glukokortikoide</i> | |
| Prednisolon | Patientenindividuell unterschiedlich |
| Prednison | Patientenindividuell unterschiedlich |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

² Nur als Import ohne Gruppenzugehörigkeit erhältlich



5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V), in Kombination mit Mycophenolatmofetil

– Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. August 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. August 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. Februar 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Voclosporin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juni 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Voclosporin (Lupusnephritis) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Voclosporin (Lupusnephritis)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Voclosporin
- **Handelsname:** Lupkynis
- **Therapeutisches Gebiet:** Lupusnephritis (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Otsuka Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.06.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.06.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-03-01-D-914)

Modul 1

(PDF 357,46 kB)

Modul 2

(PDF 433,77 kB)

Modul 3A

(PDF 897,25 kB)

Modul 4A

(PDF 4,31 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,34 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Voclosporin (Lupkynis):

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

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/925/>

01.06.2023 - Seite 1 von 4

**Erwachsene mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V),
in Kombination mit Mycophenolatmofetil**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Voclosporin als Zusatztherapie:

- eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Glukokortikoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil/ Mycophenolensäure (siehe Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL) der Anlage VI - Off-Label-Use zu Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis)

Stand der Information: August 2022

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.06.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 772,15 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 150,73 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.06.2023
 - Mündliche Anhörung: 10.07.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.07.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.06.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Voclosporin - 2023-03-01-D-914*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 10.07.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.07.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte August 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Juli 2023 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Voclosporin**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation | Eingangsdatum |
|--|---------------|
| Otsuka Pharma GmbH | 22.06.2023 |
| GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | 07.06.2023 |
| Merck Healthcare Germany GmbH | 19.06.2023 |
| AstraZeneca GmbH | 19.06.2023 |
| Novartis Pharma GmbH | 21.06.2023 |
| Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie | 21.06.2023 |
| MSD Sharp & Dohme GmbH | 22.06.2023 |
| Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA | 22.06.2023 |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller | 22.06.2023 |

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Otsuka Pharma GmbH | | | | | | |
| Herr Dr. Wernitz | Nein | Ja | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Frau Dr. Gutacker | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Frau Lieverscheidt | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Frau Krug | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG | | | | | | |
| Frau Dr. Carnarius | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Herr Lukas | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Merck Healthcare Germany GmbH | | | | | | |
| Frau Giesl | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Frau Yolacan-Aydin | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| AstraZeneca GmbH | | | | | | |
| Frau Dr. Glinzer | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Frau Dr. Balko | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Novartis Pharma GmbH | | | | | | |
| Frau Tegtmeyer | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |

| | | | | | | |
|--|------|------|------|------|------|------|
| Herr Dr. Kolb | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie | | | | | | |
| Herr Prof. Dr. Fiehn | Nein | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein |
| Herr Prof. Dr. Specker | Nein | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein |
| MSD Sharp & Dohme GmbH | | | | | | |
| Herr Dykukha | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Frau Dr. Zeier | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA | | | | | | |
| Herr Dr. Simang | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Frau Hohmann | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller | | | | | | |
| Herr Dr. Rasch | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Otsuka Pharma GmbH

| | |
|-------------------|------------------------------|
| Datum | 22.06.2023 |
| Stellungnahme zu | Voclosporin (Lupusnephritis) |
| Stellungnahme von | Otsuka Pharma GmbH |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p><u>Angaben zur Nutzenbewertung von Voclosporin</u></p> <p>Voclosporin (Lupkynis®) wird in Kombination mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) angewendet [1].</p> <p>In den Zulassungsstudien AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 wurde Voclosporin gegenüber Placebo jeweils in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie verglichen. Da diese Placebo-kontrollierten Studien die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) Belimumab nicht umsetzten, wurde in dem von der Otsuka Pharma GmbH (Otsuka) vorgelegten Dossier ein indirekter Vergleich zwischen Voclosporin und Belimumab berechnet.</p> <p>Diese schriftliche Stellungnahme bezieht sich auf die am 01.06.2023 vom G-BA veröffentlichte Dossierbewertung des IQWiG.</p> <p>Im Rahmen der Stellungnahme möchte Otsuka, neben Erklärungen zum Hintergrund der Lupusnephritis und Voclosporin, auf folgende Aspekte näher eingehen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Belimumab als zVT und Durchführung des indirekten Vergleichs2. Patientenrelevanz des Endpunkts Renal Response3. Reduktion der kumulativen Glucocorticoid-Dosis <p><u>Hintergrund zur Lupusnephritis</u></p> <p>Lupusnephritis ist eine einschränkende und potentiell lebensbedrohliche Komplikation des systemischen Lupus erythematodes (SLE). Die betroffenen Patienten sind meist junge Erwachsene, deren</p> | <p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Familienplanung und Karriereziele unter der Lupusnephritis sehr stark leiden können. Im späteren Krankheitsverlauf sind bereits alltägliche Aufgaben für die betroffenen Patienten oft eine Herausforderung, was ihre Lebensqualität stark einschränkt [2-4]. Wenn die Lupusnephritis nicht frühzeitig (medikamentös) kontrolliert wird, verschlechtert sich die Lage der Patienten progressiv. Die Leistung der Niere nimmt – anfänglich wenig spürbar – ab, bis es zu irreversiblen Schäden bis hin zum terminalen Nierenversagen [End-Stage Renal Disease (ESRD)], also dem vollständigen Funktionsverlust der Niere kommt [5-8]. Das Resultat sind notwendige schwere invasive Eingriffe, wie Dialyse oder Nierentransplantation. Neben der hohen Belastung für die Patienten sind zudem die Behandlungskosten für Patienten, die an einer ESRD leiden, um den Faktor 10 höher als die von Patienten mit kontrollierter Lupusnephritis [9]. Des Weiteren ist die Mortalität stark erhöht [5, 6].</p> <p>Die bisherige prädominante Therapie beruhte auf nebenwirkungsreichen unspezifischen Immunsuppressiva, die bis auf Cyclophosphamid [10] nicht zur Behandlung der Lupusnephritis zugelassen sind, und lediglich eine Basistherapie darstellen [5, 6, 11, 12]. Zudem sind Patienten mit dem alleinigen Einsatz von Basistherapeutika, wie Cyclophosphamid oder MMF in der Monotherapie, untertherapiert. Daher besteht ein dringender therapeutischer Bedarf für neuartige Arzneimittel, die mit alternativen Wirkmechanismen die Therapielandschaft erweitern. Es ist dabei essentiell, dass ein solches Arzneimittel neben einer sehr guten Wirksamkeit und Verträglichkeit auch einen schnellen Wirkeintritt aufweist, da vor allem das erste Jahr der Behandlung wichtig für den langfristigen Erhalt der Nierenfunktion ist [6, 11, 13-20].</p> <p>Nach jahrzehntelangem Stillstand in dieser Indikation ist mit Belimumab, das auf die B-Zellen gerichtet ist, im Jahr 2021 erstmals ein zielgerichteter</p> | |

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Immunmodulator als Add-on spezifisch für die Behandlung der Lupusnephritis zugelassen worden [21] und mit Voclosporin im Jahr 2022 ein auf die T-Zellen gerichteter zweiter spezifischer Immunmodulator als Add-on im Sinne einer Multi-Target-Therapie [1]. Es ist begrüßenswert, dass nunmehr in diesem Therapiegebiet mit hohem ungedecktem therapeutischem Bedarf eine Auswahl an zielgerichteten Therapien mit verschiedenen Wirkmechanismen zur Verfügung steht.</p> <p><u>Hintergrund zu Voclosporin</u></p> <p>Voclosporin ist ein neuartiger und innovativer Wirkstoff aus der Substanzklasse der Calcineurin-Inhibitoren (CNI), welcher als einziger Vertreter dieser Gruppe spezifisch für die Behandlung der aktiven Lupusnephritis systematisch untersucht und zugelassen ist [1]. Voclosporin hat zwei sich ergänzende Wirkmechanismen, die beide die Aufrechterhaltung der Nierenfunktion unterstützen. Zum einen inhibiert Voclosporin das Enzym Calcineurin, was die T-Zell-Rezeptor-vermittelte Immunantwort hemmt [13, 14]. Dadurch werden die mit Autoimmunerkrankungen zusammenhängenden progredienten Gewebeschädigungen reduziert [22]. Zum anderen verhindert Voclosporin die Dephosphorylierung von Synaptopodin, was das Aktin-Zytoskelett der Podozyten stabilisiert und folglich die Blut-Harn-Schranke aufrechterhält.</p> <p>In einem umfangreichen und bezüglich der Beobachtungsdauer einzigartigem Studienprogramm mit bis zu drei Jahren Behandlungszeit zeigte Voclosporin in Kombination mit Mycophenolatmofetil (MMF) und Glucocorticoiden in den Studien AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 eine</p> | |

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Überlegenheit im Vergleich zur alleinigen immunsuppressiven Basistherapie in Form von MMF und Glucocorticoiden [14, 23-25]. Neben dieser guten Wirksamkeit zeigte Voclosporin – trotz zusätzlicher Immunsuppression – eine sehr gute Verträglichkeit und lag hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen (UE) auf dem Niveau der alleinigen immunsuppressiven Basistherapie.</p> <p>Die Lupusnephritis ist eine renale Komplikation des SLE; Nierenerkrankungen verlaufen zu Beginn häufig ohne spürbare Symptome [3, 6]. Eine fortschreitende Schädigung der Niere führt meist erst dann zu spürbaren Symptomen, wenn die Glomeruli bereits irreversibel geschädigt wurden und die Niere keine ausreichende Filtrationsleistung mehr erbringen kann [26]. Daher ist das Ansprechen der Niere ein essentielles Therapieziel der Lupusnephritis, das anhand der Renal Response bestimmt wird. Die Renal Response ist in klinischen Studien ein Endpunkt, der sich u. a. aus dem Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (urine protein creatinine ratio, UPCR) und der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGFR) zusammensetzt. In den genannten Studien AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 zeigte Voclosporin eine schnelle und langfristige Verbesserung der Nierenfunktion und erhöhte die Chance auf ein renales Ansprechen. Die Verbesserung der Nierenfunktion wurde gleichzeitig mit einer Minimierung der Glukokortikoid-Dosis erreicht.</p> <p>Das Risiko-Nutzen-Verhältnis für Voclosporin ist ausschließlich positiv, was folgerichtig am 15.09.2022 zu der Zulassung durch die Europäische</p> | |

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Kommission führte. Nun bietet Voclosporin den betroffenen Patienten mit Lupusnephritis neben Belimumab eine weitere, neue und zielgerichteter Behandlungsoption als Add-on-Therapie [1] – nach jahrzehntelangem Stillstand in diesem Therapiegebiet.</p> <p>Auch in der Nutzenbewertung gegenüber dem bisherigen Therapiestandard Belimumab zeigt sich ein Vorteil in der frühen Behandlungsphase. So ist die Chance, eine Renal Response mit Voclosporin zu erreichen im ersten Jahr der Behandlung im Vergleich zu Belimumab um 49 % erhöht. Hinzu kommen die gute Verträglichkeit und die einfache orale Gabe. Voclosporin ist somit bei einer potentiell tödlichen Erkrankung wie der Lupusnephritis eine unverzichtbare neue Behandlungsoption.</p> | |
| <p><u>1. Belimumab als zVT und Durchführung des indirekten Vergleichs Vorgehen von Otsuka</u></p> <p>Im vorgelegten Dossier bestimmt Otsuka Belimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Belimumab ist der einzige Wirkstoff, der im gleichen Anwendungsgebiet wie Voclosporin zugelassen ist. Daher ist Belimumab an der gleichen Stelle des Therapiealgorithmus für die Behandlung der Lupusnephritis zu finden wie Voclosporin.</p> <p>Da keine direkt vergleichende Evidenz zwischen Voclosporin und Belimumab existiert, wurde im Rahmen der Nutzenbewertung auf einen adjustierten indirekten Vergleich zu allen patientenrelevanten Endpunkten zurückgegriffen. Um die bestmögliche Evidenz mit der höchsten Aussagekraft darzustellen, vergleicht Otsuka im vorgelegten Dossier die längste Studiendauer von Voclosporin (drei Jahre über die gemeinsame Studiendauer der AURORA-1 und AURORA-2) und Belimumab (zwei Jahre</p> | <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>über die BLISS-LN). Zusätzlich stellt Otsuka umfangreiche Sensitivitätsanalysen dar, bei denen jeweils zwei Jahre Behandlungsdauer miteinander verglichen werden, sowie einen Vergleich nach einem Jahr Behandlungszeit (metaanalytisch betrachtet mithilfe der AURA-LV und der AURORA-1). Das IQWiG schließt die AURORA-2 aufgrund fehlender Randomisierung aus der Nutzenbewertung aus, da nicht alle Patienten aus der AURORA-1 an der AURORA-2 teilnahmen und keine erneute Randomisierung vorgenommen wurde. Dieser Sachverhalt führt zwar zu einer gewissen Verzerrung, aber dennoch liegt wertvolle vergleichende Evidenz über einen langen Zeitraum vor, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden muss. Dieses Vorgehen ist sachgerecht, da die Patienten in der AURORA-2 in der verblindeten Behandlungsphase die gleiche Therapie erhalten wie in der AURORA-1. Ein möglicher Einfluss der Behandlungsdauer wird durch die Sensitivitätsanalysen adressiert. Diese diversen Vergleiche zeigen eine vergleichbar gute Wirksamkeit von Voclosporin und Belimumab.</p> <p>Bewertung des IQWiG Das IQWiG führte eine Dossierbewertung auf Grundlage folgender zVT durch:</p> <p>„Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Glucocorticoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin und MMF / Mycophenolsäure (MPA).“</p> <p>Diese vom G-BA im Beratungsgespräch am 28.01.2022 festgelegte zVT stellt aus Sicht von Otsuka allerdings weder den Stand der medizinischen Wissenschaft dar, noch sind die genannten Wirkstoffe im Anwendungsgebiet von Voclosporin zugelassen.</p> | <p>Anhand der Evidenzsynopse lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt kein einheitlicher Therapiealgorithmus zur Behandlung der Lupusnephritis ableiten. Die eingeschlossene EULAR/ ERA-EDTA -Leitlinie von 2019 (“Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association– European Dialysis and Transplant Association) empfiehlt eine initiale Behandlung mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit Glukokortikoiden, bei bestimmten Patientengruppen kann auch eine Initialtherapie mit Cyclophosphamid erwogen werden. Eine Ko-Administration von Hydroxychloroquin wird ebenfalls empfohlen. Für die Erhaltungstherapie wird in Abhängigkeit der Vortherapie eine Behandlung mit Mycophenolatmofetil oder Azathioprin, zusammen mit Hydroxychloroquin und ggf. Glukokortikoiden empfohlen.</p> <p>Aufgrund des Beschlusses vom 21. September 2017 über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL) der Anlage VI - Off-Label-Use zu Mycophenolatmofetil/Mycophenolsäure bei Lupus Nephritis, ist eine Verordnungsfähigkeit des Wirkstoffes Mycophenolatmofetil im Off-Label gemäß § 30 Abs. 1 des Abschnittes K der AM-RL für den möglichen Einsatz bei Lupus-Nephritis gegeben.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet der aktiven Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V) umfasst sowohl die Induktions-, als auch die Erhaltungstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet therapienaive als auch therapieerfahrene Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis einschließt. In dem hier vorliegenden</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Position von Otsuka zur zVT</p> <p>Bei Voclosporin handelt es sich, neben Belimumab, um die zweite zugelassene und zielgerichtete Multi-Target-Therapie für die Behandlung der Lupusnephritis. Bei diesem Therapieansatz wirken in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie mehrere Wirkmechanismen synergistisch zusammen und erhöhen somit die Gesamtwirksamkeit. Der Ansatz der Multi-Target-Therapie hat die Behandlung der Lupusnephritis verändert, sodass der alleinige Einsatz von unselektiven Immunsuppressiva, die nicht spezifisch für die Behandlung der Lupusnephritis zugelassen sind, nicht mehr als zweckmäßig angesehen werden kann. Das IQWiG fasst somit folgerichtig in der Nutzenbewertung von Voclosporin zusammen, dass die einzelnen Basistherapeutika aufgrund ihrer Toxizität und mangelnden Wirksamkeit nicht als adäquate und moderne Lupusnephritis-Therapie angesehen werden können.</p> <p>Gemäß den Kriterien zur Festlegung der zVT durch den G-BA anhand des 5. Kapitels § 6 Abs. 3 Nr. 1 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) muss ein Arzneimittel, welches als zVT in Betracht kommt, grundsätzlich eine Zulassung für das zu bewertende Anwendungsgebiet haben. Die Anwendungsgebiete der Basistherapeutika (wie im folgenden Abschnitt einzeln dargestellt) entsprechen nicht dem Anwendungsgebiet eines Arzneimittels zur Multi-Target-Therapie, wie Voclosporin. Das einzige zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet von Voclosporin ist Belimumab, welches daher aus Sicht von Otsuka auch die einzige mögliche zVT darstellt. Dass eine Zulassungserfordernis für die zVT keine Petitesse ist, hat das BSG kürzlich in seinem Urteil vom 22.03.2023 im Verfahren B 3 KR 14/21 R bestätigt. Die Arzneimittel, die zur Behandlung des SLE arzneimittelrechtlich zugelassen sind, sind gerade nicht spezifisch auch zur Behandlung der aktiven Lupusnephritis zugelassen. Dass die beiden Erkrankungen nicht</p> | <p>geplanten Anwendungsgebiet wird von einer mittelgradigen bis schweren Krankheitsaktivität ausgegangen.</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens der Fachgesellschaften im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der Induktionstherapie die Gabe von Glukokortikoiden und Chloroquin oder Hydroxychloroquin und Mycophenolatmofetil oder Cyclophosphamid gefolgt von der Erhaltungstherapie Mycophenolatmofetil oder Azathioprin als bisheriger Therapiestandard benannt. Welches Immunsuppressivum jeweils in der Induktionstherapie bzw. Erhaltungstherapie eingesetzt wird, sei patientenindividuell abhängig. Eine immunsuppressive Therapie mit Mycophenolatmofetil komme jedoch im klinischen Alltag in Deutschland überwiegend zum Einsatz. Als Add-On-Therapie bei unzureichendem Ansprechen auf die Standardtherapie kämen die Wirkstoffe Tacrolimus und Belimumab infrage. In Abhängigkeit der Größe der Proteinurie der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet könne die Gabe einer entsprechenden Add-On-Therapie vorrangig mit Tacrolimus und ggf. auch mit Belimumab auch zu einem früheren Zeitpunkt sinnvoll sein.</p> <p>Die Aussagen der klinischen Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren stützen somit die vorliegende Evidenz. Tacrolimus ist nicht für die Behandlung des Lupusnephritis oder für die Behandlung der Grunderkrankung des systemischen Lupus erythematodes zugelassen. Belimumab ist seit April 2021 für die Lupusnephritis zugelassen. Aus den vorliegenden Leitlinien geht mit schwacher Empfehlung zwar hervor, dass Belimumab als Add-on bei</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>identisch sind, zeigt die arzneimittelrechtliche Zulassung für Belimumab. Nachdem Belimumab zunächst arzneimittelrechtlich zur Behandlung des aktiven SLE zugelassen worden war, ist ca. 10 Jahre später eine weitere arzneimittelrechtliche Zulassung zur Behandlung der aktiven Lupusnephritis erfolgt. Der G-BA hat dies als ein neues Anwendungsgebiet angesehen, indem ein neues Nutzenbewertungsverfahren für die Lupusnephritis eingeleitet worden ist; dieses wurde nur wegen des Endes des Unterlagenschutzes eingestellt. Auch die Zulassungsbehörde unterscheidet zwischen den beiden Indikationen „Systemischer Lupus erythematodes“ und „Lupusnephritis“, wie aus der Guidance der European Medicines Agency (EMA) hervorgeht [27]. Es werden dort für den SLE und die Lupusnephritis entsprechende, spezifische Vorgaben gemacht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Study endpoints must be appropriate to show efficacy for the indication sought”. <ul style="list-style-type: none"> A. zu Deutsch: B. Die Studienendpunkte müssen angemessen sein, um eine Wirksamkeit für das angestrebte Anwendungsgebiet zu zeigen. • „Studies conducted in patients with lupus nephritis should be aimed for the control of renal activity. So, primary outcomes should focus on renal specific endpoints”. <ul style="list-style-type: none"> C. zu Deutsch: D. Studien an Patienten mit Lupusnephritis sollen darauf ausgelegt sein die Kontrolle der Nierenfunktion zu zeigen. Die primären Endpunkte sollen auf nierenspezifischen Parametern beruhen. | <p>Nicht-Ansprechen bzw. refraktärer Erkrankung erwogen werden kann, eindeutige Empfehlungen für die Induktions- oder die Erhaltungstherapie lassen sich jedoch nicht ableiten. Belimumab wird daher nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.</p> <p>Zusammenfassend wird für die Behandlung der Lupusnephritis eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Glukokortikoiden, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin und Mycophenolatmofetil als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer weicht von der Festlegung des G-BA ab und benennt ausschließlich Belimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er begründet dies insbesondere damit, dass die Auswahl der vom G-BA genannten Wirkstoffe der patientenindividuellen Therapie aufgrund ihrer Toxizität und mangelnden Wirksamkeit nicht als adäquate und moderne Lupusnephritis-Therapie angesehen werden können. Eine Empfehlung für Belimumab fände auch zusehends Eingang in entsprechende Leitlinien, die derzeit aktualisiert werden, zudem sei eine Therapie mit Belimumab im Versorgungsalltag etabliert.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet der aktiven Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V) umfasst sowohl die Induktions-, als auch die Erhaltungstherapie.</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Bei dem Vergleich von Therapien ist stets das Therapieziel mit in den Blick zu nehmen (BVerfG, B. v. 26.02.2013, 1 BvR 2045/12; BSG, U. v. 19.03.2020, B 1 KR 20/19 R; BSG, U. v. 02.09.2014, B 1 KR 4/13 R). Die rechtlichen Rahmenbedingungen für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich ergänzend aus § 6 AM-NutzenV. Nach § 6 Abs. 2 AM-NutzenV muss die zVT eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet - hier also der Behandlung der Lupusnephritis - sein und zwar vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat. Azathioprin, Chloroquin und Hydroxychloroquin sind nicht zur Behandlung der Lupusnephritis arzneimittelrechtlich zugelassen, so dass bereits der erste Anschein gegen deren Zweckmäßigkeit spricht. Ebenfalls liegen für die 3 Arzneimittel keine hinreichenden Studien nach den international anerkannten Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin vor, die die Zweckmäßigkeit der 3 Wirkstoffe zur Behandlung der Lupusnephritis belegen. Damit erfüllen 3 der Therapieoptionen, die vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs als Ausprägung der patientenindividuellen Therapie angesehen hat, weder dem Zulassungs- noch dem Zweckmäßigkeitserfordernis. Mit der BLISS-LN-Studie [28] liegt für die von Otsuka bestimmte zVT Belimumab eine Endpunktstudie vor. Für die vom G-BA benannte zVT „eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Glucocorticoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, MMF/MPA“ ist Otsuka keine entsprechende Endpunktstudie bekannt.</p> <p>Sowohl Belimumab als auch Voclosporin sind in Kombination mit „immunsuppressiven Basistherapien“ bzw. „in Kombination mit Myco-</p> | <p>Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet therapie-naive als auch therapieerfahrene Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis einschließt. Auf Basis der vorliegenden Evidenz im Anwendungsgebiet und unter Berücksichtigung der Beteiligung der Fachgesellschaften hat der G-BA, wie oben ausgeführt, eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl von Glukokortikoiden, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil bestimmt. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht.</p> <p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich von Voclosporin gegenüber Belimumab ist für die vorliegende Nutzenbewertung aufgrund der Abweichung von der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht relevant.</p> <p>Zudem hat der pharmazeutische Unternehmer die jeweiligen Daten bzw. Ergebnisse der einzelnen Voclosporin-Studien AURA-LV und AURORA-1 nicht im Dossier aufbereitet und nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, sodass diese für die Nutzenbewertung ebenfalls nicht berücksichtigt werden können.</p> |

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>phenolatomofetil und Glucocorticoiden“ zugelassen. Da Belimumab und Voclosporin beide als Add-on-Therapien zur Basistherapie und auch nur bei einer aktiven Lupusnephritis gegeben werden, finden sie ihr Hauptanwendungsgebiet in späteren Therapielinien, die gerade durch die vom IQWiG zugrunde gelegten Ausprägungen der patientenindividuellen Therapie nicht ausreichend beherrscht werden können. Um daher dem (primären) Therapiespektrum von Voclosporin sachgerecht Rechnung zu tragen, sollte aus Sicht von Otsuka Belimumab als zVT-Berücksichtigung finden, denn nur dieser Wirkstoff deckt die Therapiesituation einer trotz Basistherapie nach wie vor aktiven Lupusnephritis ab.</p> <p>Im Einzelnen:</p> <p>Bewertung der Arzneimittel als zVT</p> <p>Glucocorticoide</p> <p>Glucocorticoide werden in einer Vielzahl von Erkrankungen u. a. im Formenkreis der Autoimmunerkrankungen angewendet. So wird z. B. Prednison bei der Behandlung von aktiven Phasen von rheumatischen Systemerkrankungen, wie dem SLE eingesetzt. Bei der Lupusnephritis-Therapie ist eines der Behandlungsziele die Reduktion der Glucocorticoid-Dosierung und obwohl Glucocorticoide nahezu ubiquitär in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden, sind sie in keiner Weise mit einer zielgerichteten Therapie wie Voclosporin vergleichbar. Zudem findet sich der primäre Anwendungsbereich von Voclosporin in späteren Therapielinien, wenn die alleinige Glucocorticoid-Therapie nicht mehr ausreichend ist. [11]</p> <p>Azathioprin</p> <p>Azathioprin ist in Kombination mit Glucocorticoiden zur Behandlung des SLE zugelassen. Somit ist es weder ein Therapeutikum im Sinne einer Multi-Target-Therapie, noch ist es überhaupt spezifisch für die Behandlung der</p> | |

Lupusnephritis zugelassen. Dementsprechend kommt es grundsätzlich nicht als zVT für Voclosporin in Frage.

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid ist indiziert bei bedrohlich verlaufenden Autoimmunkrankheiten (schwere, progrediente Formen von Lupusnephritis und Wegener-Granulomatose). Cyclophosphamid ist das einzige Basistherapeutikum, was für die Behandlung der Lupusnephritis zugelassen ist. Allerdings wird es nicht in Kombination mit einer Basistherapie im Sinne einer Multi-Target-Therapie verwendet und entspricht damit nicht dem Anwendungsgebiet von Voclosporin. Die grundsätzliche Voraussetzung für eine Vergleichbarkeit der Wirkstoffe ist somit auch bei Cyclophosphamid nicht gegeben, weshalb es aus Sicht von Otsuka nicht zVT sein kann.

Hydroxychloroquin und Chloroquin

Diese Antimalaria-Medikamente werden aufgrund geringer Kosten und guter Verträglichkeit für die Behandlung des systemischen Lupus erythematodes eingesetzt. Allerdings sind auch diese Basistherapeutika nicht für die Behandlung der Lupusnephritis zugelassen, was eine grundsätzliche Eignung als zVT ausschließt.

MMF/Mycophenolsäure (MPA)

MMF (und damit auch der aktive Metabolit MPA) sind nicht zur Behandlung von Lupusnephritis zugelassen, aber gemäß der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) für den Off-Label-Use verordnungsfähig [29]. Trotz Berücksichtigung der AM-RL handelt es sich bei MMF nicht um ein Add-on im Sinne einer Multi-Target-Therapie und kommt somit nicht als zVT für Voclosporin in Frage. Die Aufnahme von MMF/MPA in den Leistungskatalog der GKV durch die Anlage VI bereits im Jahr 2017 zur Arzneimittel-Richtlinie bestätigt vor allem eines, nämlich das Bestehen einer therapeutischen Lücke für die Induktions- und Erhaltungstherapie bei Lupusnephritis.

Belimumab

Belimumab ist in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupusnephritis

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>indiziert. Dies entspricht exakt dem Anwendungsgebiet von Voclosporin und beide Arzneimittel werden im Sinne einer Multi-Target-Therapie zur Behandlung der Lupusnephritis eingesetzt. Belimumab erfüllt somit als einziges Arzneimittel die grundsätzliche Voraussetzung gemäß des 5. Kapitels § 6 der Verfo für die Vergleichbarkeit mit Voclosporin und stellt folgerichtig damit die zVT dar. Dies wurde von Otsuka bereits im Dossier dargelegt und diese Position wurde gegenüber dem G-BA auch bereits im Rahmen Beratung nach § 35a Abs. 7 SGB V vertreten</p> <p>Die Bedeutung des Zulassungsstatus für die Festlegung der zVT wurde auch vor kurzem durch das BSG-Urteil B 3 KR 14/21 R vom 22.03.2023 („Rapiscan-Urteil“) bestätigt [30]. Demnach können im Anwendungsgebiet nicht zugelassene Arzneimittel [...] gegenüber zulassungsrechtlichen Solisten grundsätzlich keine zweckmäßige Alternative als Grundlage für eine auf eine Zusatznutzenbewertung gestützte Preisregulierung sein. Dass diese Sperre im Einzelfall eines Versicherten im Rahmen eines zulassungsüberschreitenden Einsatzes - sog Off-Label-Use - überwunden werden kann (vgl. dazu BSG vom 8.11.2011 - B 1 KR 19/10 R - aaO, RdNr 13 ff; BSG vom 3.7.2012 - B 1 KR 25/11 - aaO, RdNr 14 ff; BSG vom 13.12.2016 - B 1 KR 1/16 R - aaO, RdNr 12 ff; vgl auch Axer in Becker/Kingreen, SGB V, 8. Aufl 2022, § 31 RdNr 34 ff), begründet den ausnahmsweisen Versorgungsanspruch des Versicherten, nicht aber die Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit des im Anwendungsgebiet nicht zugelassenen Arzneimittels. Dies korrespondiert mit der Bindung des G-BA an die arzneimittelrechtliche Zulassung eines Arzneimittels, die eine hiervon abweichende Nutzenbewertung ausschließt (dazu bereits oben RdNr 21 f).“ Mit Belimumab liegt im vorliegendem Nutzenbewertungsverfahren eine arzneimittelrechtlich zugelassene medikamentöse Vergleichstherapie vor,</p> | |

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>im vorliegenden Fall können also für Voclosporin nicht zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet nicht als zVT herangezogen werden.</p> <p>Neben dem Fakt, dass Belimumab das einzige zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet ist und daher nur alleinig zVT sein kann, ist Belimumab auch im Versorgungsalltag etabliert. Am 30.04.2021 wurde Belimumab für das Anwendungsgebiet als Add-on zur Behandlung der aktiven Lupusnephritis von der Europäischen Kommission offiziell zugelassen – also vor mehr als zwei Jahren. Es bestehen somit hinreichende Therapieerfahrungen mit Belimumab, auch speziell zur Behandlung der aktiven Lupusnephritis. Dass zwei Jahre ein ausreichender Zeitraum für den Erfahrungsgewinn sind, bestätigt der G-BA in seiner eigenen Entscheidungspraxis. Wir haben basierend auf den Nutzenbewertungsverfahren bis 2019 festgestellt, dass in der G-BA-Entscheidungspraxis die durchschnittliche Zeit bis zur Anerkennung von nutzenbewerteten Arzneimitteln als zVT 18 Monate nach Beschlussfassung, median sogar 17 Monate vergangen sind. Diese Zeit wurde oftmals bei ähnlich schweren Erkrankungen wie der Lupusnephritis mit hohem ungedecktem therapeutischem Bedarf deutlich unterschritten und betrug beispielsweise 6,5 Monate bei Cobimetinib zur Behandlung des Melanoms, 7 Monate für Ceritinib und Pembrolizumab zur Behandlung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms NSCLC und 5 Monate für Nivolumab zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms. Vor diesem Hintergrund würde uns nicht nachvollziehbar erscheinen, wenn über zweijährige Anwendungserfahrungen, speziell in der Lupusnephritis, nicht ausreichend sein sollen, um Belimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie heranziehen zu können. Eine so grobe Abweichung von der sonstigen Entscheidungspraxis des G-BA würde uns darüber hinaus qualifiziert begründungspflichtig erscheinen.</p> | |

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Das IQWiG gab an, dass Belimumab nicht in den Leitlinien empfohlen werde. Otsuka will an dieser Stelle folgende Sachverhalte betonen:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Bereits vor der Zulassung von Belimumab zur Behandlung der Lupusnephritis empfahl die European League Against Rheumatism European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA)-Leitlinie Belimumab bereits für den Einsatz zur Behandlung der Lupusnephritis [31].2) Auf dem diesjährigen Kongress der EULAR wurde die Aktualisierung der Leitlinie vorgestellt. Gemäß der aktualisierten Fassung wird Belimumab als Add-on bei ALLEN Patienten mit aktiver Lupusnephritis empfohlen [32]3) Weitere hochwertige Leitlinien, wie die der Kidney Disease improving Global Outcomes (KDIGO), haben ebenfalls die Behandlung mit Belimumab als Empfehlung aufgenommen und mit Aktualisierungen zunehmend stärker betont [33].4) Wie zudem in der Beteiligung der Fachgesellschaften nach § 35a Abs. 7 Satz 4 SGB V bereits durch die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) angegeben, wird durch die Zulassung von Belimumab zur Behandlung der Lupusnephritis die mehrfach verschobene AWMF-Leitlinie aktualisiert [34]. Belimumab wird daher künftig als fester Bestandteil des Lupusnephritis-Therapiealgorithmus in der deutschen Leitlinie etabliert. <p>Somit wird die Wichtigkeit von Belimumab in der Therapielandschaft deutlich, weshalb nur dieser Wirkstoff eine adäquate zVT für Voclosporin darstellen kann.</p> | |

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Der hohe Stellenwert der Leitlinienabbildung hat der Gesetzgeber durch die Einfügung des § 35a Abs. 7 Satz 4 SGB V nochmals bestärkt. Darin heißt es, dass zu Fragen der Vergleichstherapie die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften schriftlich zu beteiligen sind. Dies wurde im Entwurf des GSAV damit begründet, dass diese Fachgesellschaften evidenzbasierte Leitlinien erstellen und die Versorgungspraxis kennen und daher deren Erfahrung in besonderer Weise wertvoll für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind (BT-Drs. 19/8753, S. 61). Deshalb erscheint es Otsuka wenig nachvollziehbar, dass Belimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie unberücksichtigt geblieben ist.</p> <p>Fazit</p> <p>Belimumab ist das einzige zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet von Voclosporin und damit im Therapiealgorithmus auf der gleichen Ebene wie Voclosporin. Otsuka hat daher die Auffassung, dass ausschließlich Belimumab die zVT für Voclosporin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) sein kann. Denn es ist das einzige vergleichbare, zweckmäßige und zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet von Voclosporin. Darüber hinaus liegt für Belimumab eine hochwertige Endpunktstudie vor, es ist im Versorgungsalltag etabliert und findet zusehends Eingang in entsprechende Leitlinien, die derzeit aktualisiert werden.</p> <p>Die gemäß Beratungsgespräch am 28.01.2022 vom G-BA festgelegte zVT entspricht nicht den Vorgaben des § 6 AM NutzenV, da weder die Therapieausprägungen zugelassen für die Behandlung der Lupusnephritis sind noch sind sie nach aktuellem Stand der Wissenschaft ausreichend zweckmäßig.</p> | |

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p><u>2. Patientenrelevanz der Renal Response</u></p> <p>Das IQWiG gibt an, dass im Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Voclosporin gegenüber der zVT vorgelegt worden seien, wobei diese Aussage aus Sicht von Otsuka nicht korrekt ist (siehe vorheriger Abschnitt). Damit geht das IQWiG nur sehr kurz auf die Patientenrelevanz der untersuchten Endpunkte ein. Das IQWiG gibt richtigerweise an, dass der primäre Endpunkt, also die Renal Response, der Studien zu Voclosporin, neben weiteren Endpunkten, patientenrelevant ist. Zudem legt das IQWiG dar, dass es das Ziel der Lupusnephritis-Therapie sei, die Nierenfunktion zu erhalten bzw. zu verbessern. Anhand der Renal Response kann somit ein Zusatznutzen von Voclosporin bewertet werden. Diesem Sachverhalt stimmt Otsuka zu und ergänzt die folgenden Punkte.</p> <p>Die Renal Response ist der entscheidende Parameter in einer klinischen Studie, um den Verlauf der Lupusnephritis und damit den Therapieerfolg messen zu können. Es handelt sich dabei um einen zusammengesetzten Endpunkt u. a. aus dem UPCR und der eGFR.</p> <p>Das UPCR zeigt die Menge an pathologisch ausgeschiedenem Protein im Verhältnis zum physiologisch ausgeschiedenen Kreatinin an. Bei Patienten mit einer Lupusnephritis gelangen, aufgrund der Schädigung der Blut-Harn-Schranke, Proteine in den Harn und werden anschließend ausgeschieden. Diesen Verlust an essentiellen Plasmaprotein gilt es so früh wie möglich zu stoppen [35]. Neben dem Plasmaproteinverlust kann es durch die gestörte Filtration der Proteine zu einer Hypertrophie der Niere kommen, welche die Niere zusätzlich belastet und schädigen kann [36]. Die UPCR-Bestimmung detektiert den Anstieg von pathologisch ausgeschiedenem Protein bereits zu 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 [11] der beste Prädiktor für eine Verbesserung</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Voclosporin nach §35a SGB V.</p> |

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>der Nierenfunktion, was ein reduziertes Risiko für Niereninsuffizienz, renale Flares und Tod einschließt [6, 11, 14-17, 37, 38]. Die Reduktion des UPCR gilt somit als bester Prädiktor für den langfristigen Therapieerfolg (d. h. Risiko für eine Nierenerkrankung im Endstadium oder die Verdopplung des Serumkreatinins nach 10 Jahren) [15, 16]. Eine schnelle und effiziente Reduktion des UPCR kann den Patienten dementsprechend vor einer Dialyse oder Nierentransplantation bewahren. Die Bestimmung des UPCR ist eine etablierte und anerkannte Methode im klinischen Alltag, um proteinurische Krankheitsverläufe diagnostizieren und kontrollieren zu können [39].</p> <p>Die eGFR ist ein Parameter für die Kreatinin-Clearance durch die Glomeruli und damit die wichtigste Größe zur Abschätzung der Nierenfunktion. Die Nierenleistung wird in 5 Chronic-Kidney-Disease-(CKD)-Stadien, beginnend bei Stadium 1 (physiologischer Zustand oder Hyperfiltration) bis zum Stadium 5 (Nierenversagen), unterteilt. Die Vermeidung vom Stadium 5 ist ein Therapieziel der Lupusnephritis und wurde daher vom G-BA bereits als patientenrelevant definiert [5].</p> <p>Auf Grundlage dessen legte der G-BA in Anlage VI der AM-RL fest, dass das Behandlungsziel das Erreichen einer Renal Response sei, da diese langfristig mit einem günstigeren Verlauf (insbesondere einem geringeren Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz sowie Tod) assoziiert sei [29].</p> <p>Insgesamt ist die Renal Response, sowie die Einzelkomponenten UPCR und eGFR dieses zusammengesetzten Endpunkts, daher als valider und patientenrelevanter Endpunkt anzusehen, der für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann. Otsuka hat im Dossier dargelegt, dass Patienten mit Voclosporin im Vergleich zu Belimumab eine höhere Chance haben, im ersten Behandlungsjahr eine Renal Response zu erreichen. Diese Wirksamkeit gleicht sich im Verlauf der Behandlungsdauer an, sodass daher</p> | |

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| über die gesamte, in den Studien untersuchte Behandlungsdauer von einer ähnlichen Wirksamkeit beider Wirkstoffe ausgegangen werden kann. | |
| <p><u>3. Reduktion der kumulativen Glucocorticoid-Dosis</u></p> <p>Abschließend möchte Otsuka anmerken, dass sich die gezeigten Vorteile der Renal Response durch Voclosporin mit einer geringen Dosis an Glucocorticoiden erreichen lässt. In der AURORA-1 Studie wurde eine deutlich niedrigere kumulativen Glucocorticoid-Dosis als in allen früheren Studien und in der klinischen Praxis benötigt [14]. Zudem zeigen sich beim Erreichen einer Dosis-Reduktion unterhalb der Cushing-Schwelle von 7,5 mg und der Minimaldosis von 2,5 mg numerische Vorteile für Voclosporin.</p> <p>Bereits im Kontext der Nutzenbewertung von Belimumab wurde seitens der Experten angemerkt, dass die Reduktion der Glucocorticoide ein wichtiges (patienten)relevantes Therapieziel darstellt [40]. Somit stellt der Therapieerfolg von Voclosporin mithilfe einer deutlich niedrigeren kumulativen Glucocorticoid-Dosis auch ein patientenrelevantes Ergebnis dar und ist im Rahmen der Nutzenbewertung zu würdigen.</p> <p>Es lässt sich zusammenfassen, dass Voclosporin eine gute Wirksamkeit zeigt, was mit einer deutlich geringeren Glucocorticoid-Dosis und sehr guter Verträglichkeit erreicht werden kann.</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Voclosporin nach §35a SGB V. |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

Literaturverzeichnis

1. Otsuka Pharma GmbH (2022): Lupkynis 7,9 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: 02.2023 [Zugriff: 28.01.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Almaani S, Meara A, Rovin BH (2016): Update on lupus nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*; 12(5):825-35.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Kostopoulou M, Adamichou C, Bertias G (2020): An update on the diagnosis and management of lupus nephritis. *Current Rheumatology Reports*; 22(7):1-12.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Baxter Oncology (1965): Endoxan; Fachinformation. Stand: 03.2021 [Zugriff: 05.05.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. 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.
12. 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.
13. Moroni G, Ponticelli C (2021): AURORA 1 reports efficacy of voclosporin in lupus nephritis. *Nature Reviews Nephrology*:1-2.
14. 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.

15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Lateef A, Petri M (2012): Unmet medical needs in systemic lupus erythematosus. *Arthritis research & therapy*; 14(4):1-9.
19. 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.
20. 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.
21. GlaxoSmithKline GmbH (2011): Benlysta 200 mg Injektionslösung im Fertigpen, Benlysta 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 04. 2021 [Zugriff: 06.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, et al. (2008): The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nature medicine*; 14(9):931-8.
23. Aurinia Pharmaceuticals Inc. (2018): Aurinia Renal Assessments 2: Aurinia Renal Response in Lupus With Voclosporin (AURORA2). [Zugriff: 06.06.2023]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03597464?term=voclosporin+OR+orelvo+OR+ISA-247+OR+ISATX-247+OR+LX-211+OR+ISA-247&draw=3&rank=6>.
24. 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.
25. Rubio J, Kytтарыs V (2021): Journal Club: Efficacy and Safety of Voclosporin Versus Placebo for Lupus Nephritis (AURORA 1): A Double-Blind, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *ACR Open Rheumatology*; 3(12):827-31.
26. Sakhi H, Moktefi A, Bouachi K, Audard V, Hénique C, Remy P, et al. (2019): Podocyte injury in lupus nephritis. *Journal of clinical medicine*; 8(9):1340.
27. European Medicines Agency (EMA) (2015): Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. [Zugriff: 16.06.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-systemic-lupus-erythematosus-lupus_en.pdf.

28. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. (2020): Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *New England Journal of Medicine*; 383(12):1117-28.
29. 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: 06.06.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2916/2017-04-11_AM-RL-VI-SN_MMF-Lupusnephritis.pdf.
30. Bundessozialgericht (2023): Urteil vom 22.02.2023, B 3 KR 14/21 R. [Zugriff: 19.06.2023]. URL: https://www.bsg.bund.de/SharedDocs/Entscheidungen/DE/2023/2023_02_22_B_03_KR_14_21_R.html.
31. 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.
32. Boumpas D (2023): Presentation: EULAR-Recommendations on the management of lupus. [Zugriff: 20.06.2023]. URL: <https://id-congress.eular.org/Account/Login?context=Event&shortname=milan23&language=en-GB>.
33. Kidney Disease improving Global Outcomes (KDIGO) (2023): KDIGO 2023 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF LUPUS NEPHRITIS. [Zugriff: 28.04.2023]. URL: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2023/03/KDIGO-2023-Lupus-Nephritis-Guideline_Public-Review_9-Mar-2023.pdf.
34. G-BA (2023): Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. [Zugriff: 06.06.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6418/2023-03-01_Informationen-zVT_Voclosporin_D-914.pdf.
35. Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, Waldherr R, Ho A, Andrassy K (2003): Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Annals of the rheumatic diseases*; 62(5):435-9.
36. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I (1988): The progression of renal disease. *New England Journal of Medicine*; 318(25):1657-66.
37. 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.
38. Tamirou F, Houssiau FA (2021): Management of lupus nephritis. *Journal of Clinical Medicine*; 10(4):670.
39. 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.
40. G-BA (2012): Zusammenfassende Dokumentation Zusammenfassende Dokumentation Stand: 6. November 2012 über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM -RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. [Zugriff: 19.06.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2102/2012-08-02_AM-RL-XII_Belimumab_ZD.pdf.

5.2 Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 22.06.2023 |
| Stellungnahme zu | Voclosporin/Lupkynis |
| Stellungnahme von | <i>GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG</i> <i>Prinzregentenplatz 9</i> <i>81675 München</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Am 01.06.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Voclosporin (Lupkynis) im Anwendungsgebiet Lupusnephritis.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenem Arzneimittel im Markt (Belimumab; Benlysta), nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) gemäß Kap. 5 §19 Verfo G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.</p> | <p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p>Einbindung von medizinisch-fachlichen Beratern und von Patientenorganisationen / Patientenvertretern</p> <p>Für die vorliegende Bewertung von Voclosporin wurde eine rheumatologisch-immunologische medizinisch-fachliche Beratung durch die Einbindung einer externen Sachverständigen vom IQWiG vorgenommen. Aus Sicht von GSK wäre eine zusätzliche nephrologische medizinisch-fachliche Beratung wünschenswert, um die indikationsspezifischen Gegebenheiten bestmöglich und ganzheitlich adressieren zu können.</p> <p>Nicht erfolgt ist hingegen eine Einbindung von Betroffenen bzw. von Patientenorganisationen. Aus Sicht von GSK können betroffene Patienten¹ bzw. deren Organisationen wertvolle Erfahrungen zu bestehenden und neuen Therapieoptionen im jeweiligen Krankheitsgebiet beitragen.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Voclosporin nach §35a SGB V.</p> |

¹ Dieser Text schließt prinzipiell alle Geschlechter mit ein. Zur besseren Lesbarkeit wird jedoch nur eine Geschlechtsform verwendet – welche das ist, liegt im Ermessen derjenigen, die den Text verfasst haben.

Stellungnehmer: GSK

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| GSK begrüßt die Einbindung und Transparenz von externen Sachverständigen und Betroffenen und fordert, dies auch für zukünftige Bewertungsverfahren regelhaft durchzuführen. | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | |
|--|--|---|---|---|--|--|
| <p>Anmerkung: Auf Seite I.5 der IQWiG Nutzenbewertung stellt das IQWiG die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Voclosporin wie folgt dar:</p> <table border="1" data-bbox="293 751 1171 1337"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 751 734 842">Indikation</th> <th data-bbox="734 751 1171 842">Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 842 734 1337">Erwachsene mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V)^b</td> <td data-bbox="734 842 1171 1337">eine patientenindividuelle Therapie ^c unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Glukokortikoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure ^d</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> | | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Erwachsene mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V) ^b | eine patientenindividuelle Therapie ^c unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Glukokortikoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure ^d | <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Die Lupusnephritis ist eine Verlaufsform des systemischen Lupus erythematodes, der mit schwerwiegenden Komplikationen assoziiert sein kann.</p> <p>Anhand der Evidenzsynopse lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt kein einheitlicher Therapiealgorithmus zur Behandlung der</p> |
| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | | | | | |
| Erwachsene mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V) ^b | eine patientenindividuelle Therapie ^c unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Glukokortikoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure ^d | | | | | |

Stellungnehmer:

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>b. Im Anwendungsgebiet der Lupusnephritis wird sowohl die Induktions-, als auch die Erhaltungstherapie betrachtet. Es wird von einer mittelgradigen bis schweren Krankheitsaktivität ausgegangen.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin / dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>d. siehe Beschluss über eine Änderung der AM-RL der Anlage VI - Off-Label-Use zu Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure bei Lupusnephritis</p> <p>AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> <p>Aus Sicht des G-BA bzw. IQWiG stellt Belimumab somit keinen Teil der ZVT dar, „da sich aus keiner der zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung vorliegenden Leitlinien eine klare Empfehlung für Belimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ableiten lässt.“ (¹IQWiG, 2023).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von GSK ist nicht nachvollziehbar, weshalb Belimumab nicht als Teil der ZVT definiert wurde.</p> | <p>Lupusnephritis ableiten. Die eingeschlossene EULAR/ ERA-EDTA - Leitlinie von 2019 (“Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association– European Dialysis and Transplant Association) empfiehlt eine initiale Behandlung mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit Glukokortikoiden, bei bestimmten Patientengruppen kann auch eine Initialtherapie mit Cyclophosphamid erwogen werden. Eine Ko-Administration von Hydroxychloroquin wird ebenfalls empfohlen. Für die Erhaltungstherapie wird in Abhängigkeit der Vortherapie eine Behandlung mit Mycophenolatmofetil oder Azathioprin, zusammen mit Hydroxychloroquin und ggf. Glukokortikoiden empfohlen.</p> <p>Aufgrund des Beschlusses vom 21. September 2017 über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL) der Anlage VI - Off-Label-Use zu Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupus Nephritis, ist eine Verordnungsfähigkeit des Wirkstoffes Mycophenolatmofetil im Off-Label gemäß § 30 Abs. 1 des Abschnittes K der AM-RL für den möglichen Einsatz bei Lupus-Nephritis gegeben.</p> |

Stellungnehmer:

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>Belimumab wurde 2011 erstmals als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen, zugelassen. 2019 folgte die Indikationserweiterung für Patienten ab 5 Jahren. Im Jahr 2021 wurde Belimumab als erstes und einziges Biologikum in Kombination mit immunsuppressiven Basistherapien zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupusnephritis zugelassen (²GSK, 2022;³GSK, 2022).</p> <p>Die erfolgreiche Indikationserweiterung zur Behandlung der aktiven Lupusnephritis (LN) basierte auf der BLISS-LN-Studie (<i>Efficacy and Safety of Belimumab in Adult Patients with Active Lupus Nephritis</i>), die zeigte, dass Belimumab als Zusatz zur Standardtherapie über einen Zeitraum von zwei Jahren bei Patienten mit aktiver LN die renale Ansprechrate erhöhte und dazu beitrug, eine Verschlechterung der Nierenerkrankung im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie zu verhindern. Die BLISS-LN-Studie war die bis dato größte und längste Phase-3-Studie, die bei aktiver LN durchgeführt wurde und an der 448 erwachsene Patienten teilnahmen. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt und zeigte, dass eine statistisch signifikant größere Anzahl von Patienten</p> | <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet der aktiven Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V) umfasst sowohl die Induktions-, als auch die Erhaltungstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet therapienaive als auch therapieerfahrene Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis einschließt. In dem hier vorliegenden geplanten Anwendungsgebiet wird von einer mittelgradigen bis schweren Krankheitsaktivität ausgegangen.</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens der Fachgesellschaften im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der Induktionstherapie die Gabe von Glukokortikoiden und Chloroquin oder Hydroxychloroquin und Mycophenolatmofetil oder Cyclophosphamid gefolgt von der Erhaltungstherapie Mycophenolatmofetil oder Azathioprin als bisheriger Therapiestandard benannt. Welches Immunsuppressivum jeweils in der Induktionstherapie bzw. Erhaltungstherapie eingesetzt wird, sei patientenindividuell abhängig. Eine immunsuppressive Therapie mit Mycophenolatmofetil komme jedoch im klinischen Alltag in Deutschland überwiegend zum Einsatz. Als Add-On-Therapie bei</p> |

Stellungnehmer:

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p>nach zwei Jahren ein primäres Ansprechen der Nierenfunktion (Primary Efficacy Renal Response, PERR) erreichte, wenn sie mit Belimumab plus Standardtherapie im Vergleich zu Placebo plus Standardtherapie bei Erwachsenen mit aktiver LN behandelt wurden (43 % gegenüber 32 %, Odds Ratio (95% CI) 1,55 (1,04, 2,32), p=0,0311). Statistische Signifikanz im Vergleich zu Placebo wurde ebenso bei allen vier sekundären Endpunkten erreicht, einschließlich des kompletten renalen Ansprechens (Complete Renal Response, CRR) in Woche 104 und der Zeit bis zum Auftreten eines nierenbedingten Ereignisses oder Todes. Die in BLISS-LN beobachteten Nebenwirkungen entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Belimumab in Kombination mit einer Standardtherapie bei Patienten mit SLE (4Furie, et al., 2020).</p> <p>Auf Seite I.14 schreibt das IQWiG, es ließe sich „aus keiner zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung vorliegenden Leitlinien[...] eine klare Empfehlung für Belimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet [ableiten]“. Dies ist den Erscheinungszeitpunkten der jeweiligen Leitlinien geschuldet, welche vor oder zum Zeitpunkt der Zulassung von Belimumab zur Behandlung der aktiven LN publiziert wurden.</p> <p>Dennoch finden sich beispielsweise bereits in den 2020 erschienen Empfehlungen der <i>Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant</i></p> | <p>unzureichendem Ansprechen auf die Standardtherapie kämen die Wirkstoffe Tacrolimus und Belimumab infrage. In Abhängigkeit der Größe der Proteinurie der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet könne die Gabe einer entsprechenden Add-On-Therapie vorrangig mit Tacrolimus und ggf. auch mit Belimumab auch zu einem früheren Zeitpunkt sinnvoll sein.</p> <p>Die Aussagen der klinischen Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren stützen somit die vorliegende Evidenz. Tacrolimus ist nicht für die Behandlung des Lupusnephritis oder für die Behandlung der Grunderkrankung des systemischen Lupus erythematodes zugelassen. Belimumab ist seit April 2021 für die Lupusnephritis zugelassen. Aus den vorliegenden Leitlinien geht mit schwacher Empfehlung zwar hervor, dass Belimumab als Add-on bei Nicht-Ansprechen bzw. refraktärer Erkrankung erwogen werden kann, eindeutige Empfehlungen für die Induktions- oder die Erhaltungstherapie lassen sich jedoch nicht ableiten. Belimumab wird daher nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.</p> |

Stellungnehmer:

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p><i>Association (EULAR/ERA–EDTA) Empfehlungen für Belimumab als Zusatztherapie in nicht-ansprechenden oder refraktären Erkrankungen, um Glukokortikoide einzusparen, extra-renale Lupusaktivitäten zu kontrollieren sowie das Risiko für extra-renale Schübe zu minimieren. Weiterhin weist die Leitlinie bereits darauf hin, dass die Ergebnisse der o.g. BLISS-LN-Studie erwartet werden</i> (⁵Fanouriakis, et al., 2020).</p> <p>Auch die 2021 erschienene Leitlinie der <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)</i> beschreibt die wachsende Bedeutung von Biologika, die auf B-Lymphozyten abzielen, für die Behandlung von LN und spricht eine Kann-Empfehlung für Belimumab aus: „Belimumab kann bei der Behandlung aktiver LN zusätzlich zur Standardtherapie eingesetzt werden.“ (⁶Rovin, et al., 2021)</p> <p>Im klinischen Management der LN und im Rahmen des wissenschaftlichen Austauschs hat Belimumab angesichts der prognostisch relevanten Verbesserungen der Outcomes bereits einen festen Platz.</p> <p>Belimumab nimmt aus Sicht von GSK bereits zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung eine entscheidende Rolle bei der Behandlung der aktiven LN ein und sollte im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie als zugelassene Behandlungsoption berücksichtigt werden.</p> | <p>Zusammenfassend wird für die Behandlung der Lupusnephritis eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Glukokortikoiden, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin und Mycophenolatmofetil als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> |

Stellungnehmer:

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Folglich sollte aus Sicht von GSK die vom G-BA definierte ZVT „eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Glukokortikoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure“ um den Wirkstoff Belimumab ergänzt werden.</p> | |

Literaturverzeichnis

1. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Voclosporin (Lupusnephritis) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 1568) 2023 06.06.2023. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6416/2023-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Voclosporin_D-914.pdf.
2. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Benlysta 200 mg Injektionslösung im Fertigpen, Benlysta 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze 2022 06.05.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021834>.
3. GSK, GlaxoSmithKline. Fachinformation Benlysta 120 mg/400 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats 2022 30.10.2019. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013177>.
4. Furie R; Rovin BH; Houssiau F; Malvar A; Teng YO; Contreras G, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383(12): 1117-28.
5. Fanouriakis A; Kostopoulou M; Cheema K; Anders H-J; Aringer M; Bajema I, et al. 2019 update of the joint European League against rheumatism and European renal Association–European dialysis and transplant association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020; 79(6): 713-23.
6. Rovin BH; Adler SG; Barratt J; Bridoux F; Burdge KA; Chan TM, et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney international*. 2021; 100(4): S1-S276.

5.3 Stellungnahme Merck Healthcare Germany GmbH

| | |
|-------------------|--------------------------------------|
| Datum | 22.06.2023 |
| Stellungnahme zu | Voclosporin / Lupkynis® |
| Stellungnahme von | <i>Merck Healthcare Germany GmbH</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Am 01.06.2023 wurde die IQWiG Nutzenbewertung von Voclosporin auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht.</p> <p>Voclosporin wird angewendet in Kombination mit Mycophenolatmofetil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V).¹</p> <p>Merck ist mit Decortin® in der Indikation systemischer Lupus erythematodes zugelassen.² Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer (pU) bezieht die Merck Healthcare Germany GmbH hiermit Stellung.</p> | <p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p>Der G-BA benennt eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Glukokortikoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure als zweckmäßige Vergleichstherapie.³</p> <p>Der pU legt in seinem Dossier die Ergebnisse aus einem adjustierten indirekten Vergleich von Voclosporin mit Belimumab über den Brückenkompator Placebo in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie dar. Die Analysen basieren auf den Voclosporin-Studien AURORA-2 bzw. AURA-LV und AURORA-1 sowie der Belimumab-Studie BLISS-LN.⁴ Die vom pU vorgelegte Evidenz sieht das IQWiG als nicht geeignet an, um eine Aussage über den Zusatznutzen von Voclosporin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu treffen und sieht daher den Zusatznutzen als nicht belegt an.³</p> | <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Die Lupusnephritis ist eine Verlaufsform des systemischen Lupus erythematodes, der mit schwerwiegenden Komplikationen assoziiert sein kann.</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|--|
| | <p>Anhand der Evidenzsynopse lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt kein einheitlicher Therapiealgorithmus zur Behandlung der Lupusnephritis ableiten. Die eingeschlossene EULAR/ ERA–EDTA -Leitlinie von 2019 (“Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association– European Dialysis and Transplant Association) empfiehlt eine initiale Behandlung mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit Glukokortikoiden, bei bestimmten Patientengruppen kann auch eine Initialtherapie mit Cyclophosphamid erwogen werden. Eine Ko-Administration von Hydroxychloroquin wird ebenfalls empfohlen. Für die Erhaltungstherapie wird in Abhängigkeit der Vortherapie eine Behandlung mit Mycophenolatmofetil oder Azathioprin, zusammen mit Hydroxychloroquin und ggf. Glukokortikoiden empfohlen.</p> <p>Aufgrund des Beschlusses vom 21. September 2017 über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL) der Anlage VI - Off-Label-Use zu Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupus Nephritis, ist eine Verordnungsfähigkeit des Wirkstoffes Mycophenolatmofetil im Off-Label gemäß § 30 Abs. 1 des Abschnittes K der AM-RL für den möglichen Einsatz bei Lupus-Nephritis gegeben.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet der aktiven Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V) umfasst sowohl die Induktions-, als auch die Erhaltungstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet therapie-naive als auch therapieerfahrene Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis einschließt. In dem hier vorliegenden geplanten</p> |

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
| | <p>Anwendungsgebiet wird von einer mittelgradigen bis schweren Krankheitsaktivität ausgegangen.</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens der Fachgesellschaften im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der Induktionstherapie die Gabe von Glukokortikoiden und Chloroquin oder Hydroxychloroquin und Mycophenolatmofetil oder Cyclophosphamid gefolgt von der Erhaltungstherapie Mycophenolatmofetil oder Azathioprin als bisheriger Therapiestandard benannt. Welches Immunsuppressivum jeweils in der Induktionstherapie bzw. Erhaltungstherapie eingesetzt wird, sei patientenindividuell abhängig. Eine immunsuppressive Therapie mit Mycophenolatmofetil komme jedoch im klinischen Alltag in Deutschland überwiegend zum Einsatz. Als Add-On-Therapie bei unzureichendem Ansprechen auf die Standardtherapie kämen die Wirkstoffe Tacrolimus und Belimumab infrage. In Abhängigkeit der Größe der Proteinurie der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet könne die Gabe einer entsprechenden Add-On-Therapie vorrangig mit Tacrolimus und ggf. auch mit Belimumab auch zu einem früheren Zeitpunkt sinnvoll sein.</p> <p>Die Aussagen der klinischen Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren stützen somit die vorliegende Evidenz. Tacrolimus ist nicht für die Behandlung des Lupusnephritis oder für die Behandlung der Grunderkrankung des systemischen Lupus erythematodes zugelassen. Belimumab ist seit April 2021 für die Lupusnephritis zugelassen. Aus den vorliegenden Leitlinien geht mit schwacher Empfehlung zwar hervor, dass Belimumab als Add-on bei Nicht-Ansprechen bzw. refraktärer Erkrankung erwogen werden kann,</p> |

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
| | <p>eindeutige Empfehlungen für die Induktions- oder die Erhaltungstherapie lassen sich jedoch nicht ableiten. Belimumab wird daher nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.</p> <p>Zusammenfassend wird für die Behandlung der Lupusnephritis eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Glukokortikoiden, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin und Mycophenolatmofetil als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Belimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der Wirkstoffe: Glukokortikoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure entspricht nicht mehr dem aktuellen Versorgungsalltag. Stattdessen ist Belimumab für dies Patientenpopulation als aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.</p> <p>Belimumab erfüllt die Kriterien der Verfahrensordnung zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:⁵</p> <ul style="list-style-type: none"> • Belimumab ist in Kombination mit immunsuppressiven Basistherapien zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupusnephritis indiziert und erfüllt somit Kriterium 1.^{5,6} • Weiterhin sollen laut Kriterium 3 bevorzugt Arzneimittel herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt wurde.⁵ Basierend auf einer Indikationserweiterung in der Lupusnephritis reichte | |

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>der pU fristgerecht ein Dossier ein. Jedoch lagen zum Zeitpunkt der fristgerechten Beschlussfassung die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht mehr vor. Demnach wurde das Verfahren zur Nutzenbewertung von Belimumab in der Indikation Lupusnephritis eingestellt.⁷</p> <ul style="list-style-type: none">• Gemäß Kriterium 4 soll die Vergleichstherapie nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.⁵ Innerhalb der letzten Jahre wurden in diesem Anwendungsgebiet die Leitlinien der Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) aus dem Jahr 2021, sowie der European League Against Rheumatism (EULAR) aus dem Jahr 2019 publiziert.^{8,9} Die EULAR-Leitlinie empfiehlt Belimumab bei Patienten, mit schweren Krankheitsverlauf, die nicht auf eine immunsuppressive Basistherapie ansprechen.⁹ Die KDIGO-Leitlinie empfiehlt zwar noch MMF in Kombination mit Glukokortikoiden, betont jedoch, dass auf B-Lymphozyten zielgerichtete Biologika, wie Belimumab, in der Therapie der Lupusnephritis bedeutsamer werden.⁸ | |

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Merck spricht sich daher für eine Änderung der zVT aus und sieht Belimumab als geeignete zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet an. | |

Literaturverzeichnis

1. Otsuka Pharma GmbH. Fachinformation Lupkynis 7,9 mg Weichkapseln (Februar 2023). www.fachinfo.de (2023).
2. Merck Healthcare Germany GmbH. Fachinformation Decortin® Tabletten (Februar 2022). www.fachinfo.de (2022).
3. IQWiG. *Voclosporin (Lupusnephritis) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6416/2023-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Voclosporin_D-914.pdf (2023).
4. G-BA. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Voclosporin (Lupkynis®) - Otsuka Pharma GmbH Modul 4A*. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6415/2023_02_21_Voclosporin_Modul4A.pdf (2023).
5. G-BA. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses*. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3114/VerfO_2022-12-15_iK_2023-04-07.pdf (2023).
6. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation Benlysta 120 mg / 400 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats (November 2022). www.fachinfo.de (2022).
7. G-BA. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung der Nutzenbewertung von Belimumab nach § 35a SGB V*. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7654/2021-07-01_AM-RL-XII_Belimumab_D-682_TrG.pdf (2021).
8. Rovin, B. H. *u. a.* KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International* **100**, S1–S276 (2021).
9. Fanouriakis, A. *u. a.* 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* **78**, 736–745 (2019).

5.4 Stellungnahme AstraZeneca GmbH

| | |
|-------------------|-------------------------|
| Datum | 19.06.2023 |
| Stellungnahme zu | Voclosporin/Lupkynis® |
| Stellungnahme von | <i>AstraZeneca GmbH</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) möchte nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 01.06.2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Voclosporin (Lupkynis®) nehmen [1].</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das folgende Anwendungsgebiet: Voclosporin wird angewendet in Kombination mit Mycophenolatmofetil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) [2].</p> <p>AstraZeneca ist mit einem Produkt im Bereich des systemischen Lupus Erythematodes in Deutschland vertreten. Für dieses Produkt ist eine Indikationserweiterung zur Behandlung der Lupus Nephritis geplant, sodass AstraZeneca direkt von der Nutzbewertung betroffen ist.</p> | <p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| Seite 1 | <p><u>Zu Abschnitt 1.2 Verlauf des Projektes – Einbindung von externen Sachverständigen und Patientenorganisationen</u></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG beschreibt auf Seite 1 der Nutzenbewertung das Vorgehen zur Einbindung von externen Sachverständigen [1]:</p> <p><i>„Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer Beraterin zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.“</i></p> <p>AstraZeneca begrüßt, dass die Einbindung eines externen Sachverständigen erfolgt ist. Durch diese medizinisch-fachliche Einbindung wird sichergestellt das in der Nutzenbewertung der deutsche Versorgungskontext Berücksichtigung findet.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Voclosporin nach §35a SGB V.</p> |

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Es ist allerdings in der Nutzenbewertung nicht ersichtlich, zu welchen spezifischen Themen die Einbindung des externen Sachverständigen notwendig gewesen ist.</p> <p>AstraZeneca vertritt die Auffassung, dass eine transparente inhaltliche Darstellung des Ergebnisses der Diskussionen mit dem externen Sachverständigen in der Nutzenbewertung erfolgen sollte.</p> <p>Auf der Seite 1 heißt es weiter [1]:</p> <p><i>„Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.“</i></p> <p>Das IQWiG bindet bei der Berichterstellung (z.B. Dossierbewertung) direkt Betroffene (Patienten), indirekt Betroffene (Angehörige) sowie auch Patientenvertreter/-innen ein, um die Patientenperspektive mit in die Bewertung des möglichen Zusatznutzens einfließen zu lassen [3].</p> | |

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Diese Einbindung erfolgt durch die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den folgenden Themenbereichen: Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet und Erwartungen an eine neue Therapie.</p> <p>Grundsätzlich begrüßt AstraZeneca das Vorgehen des IQWiG, direkt und indirekt Betroffene sowie Patientenvertreter:innen einzubinden. Durch diese Einbindung kann der Behandlungsalltag in der Versorgung, in der das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt wird, realitätsnäher widerspiegelt werden. Eine Rückmeldung der angefragten Parteien erfolgte jedoch nicht.</p> <p>AstraZeneca vertritt die Auffassung, dass die Patientensicht bei diesem Anwendungsgebiet insbesondere vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs notwendig ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Ergebnis der Befragung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen sowie von externen Sachverständigen sollte für Außenstehende einsehbar sein. Die Fragen des IQWiG, die Antworten und die möglicherweise zustande gekommenen Diskussionen sollten nachvollziehbar und transparent in der Nutzenbewertung veröffentlicht werden.</p> | |

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | |

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), *Voclosporin (Lupusnephritis) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Projekt: A23-16 Version: 1.0 Stand: 30.05.2023 IQWiG-Berichte – Nr. 1568*. 2023.
2. Europäische Arzneimittel Agentur (EMA), *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Lupkynis (Stand: 07.02.2023)*. 2023.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), *Fragebogen zur Beschreibung einer Erkrankung und deren Behandlung für Betroffene (Stand: 08/2021) - Beteiligung an der frühen Nutzenbewertung des IQWiG*. 2021.

5.5 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH

| | |
|-------------------|-----------------------------|
| Datum | 21.06.2023 |
| Stellungnahme zu | Voclosporin/Lupkynis® |
| Stellungnahme von | <i>Novartis Pharma GmbH</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Am 01.03.2023 hat auf Grundlage des von der Otsuka Pharma GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren für Voclosporin (Lupusnephritis) nach § 35a SGB V begonnen.

Am 01.06.2023 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 1568) zur Dossierbewertung von Voclosporin (Lupusnephritis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit einem Arzneimittel, welches Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie im entsprechenden Anwendungsgebiet ist, nimmt die Novartis Pharma GmbH (im Folgenden Novartis) gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu folgenden Punkten der o. g. Nutzenbewertung Stellung:

- Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
- Herleitung der Patientenzahlen

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) von der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abweiche und stattdessen Belimumab benenne. Der Begründung des pU zur Abweichung von der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird im IQWiG-Bericht nicht gefolgt, da für Belimumab aus den aktuellen Leitlinien keine klare Empfehlung hervorgehe. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet von Voclosporin wurde gemäß G-BA wie folgt festgelegt:</p> <p><i>„eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Glukokortikoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil / Mycophenolensäure“ (1)</i></p> <p>Belimumab wurde im Jahr 2021 zur Behandlung der Lupusnephritis zugelassen (2), die einschlägigen Leitlinien wurden jedoch zuletzt im Zeitraum vor der Zulassung von Belimumab aktualisiert (3-5). Obwohl Belimumab zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinien noch nicht zur Behandlung der Lupusnephritis zugelassen war, wurde eine Behandlung mit Belimumab bereits als mögliche Zusatztherapie erwähnt (3, 4). Laut der EULAR-Guideline könne Belimumab eine Reduktion der Glukokortikoidtherapie ermöglichen (3). Außerdem deuteten damals verfügbare Studiendaten bereits darauf hin, dass sich Belimumab positiv auf Krankheitsschübe an der Niere und auf die Proteinurie auswirke (3).</p> | <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Die Lupusnephritis ist eine Verlaufsform des systemischen Lupus erythematodes, der mit schwerwiegenden Komplikationen assoziiert sein kann.</p> <p>Anhand der Evidenzsynopse lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt kein einheitlicher Therapiealgorithmus zur Behandlung der Lupusnephritis ableiten. Die eingeschlossene EULAR/ ERA-EDTA -Leitlinie von 2019 (“Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association– European Dialysis and Transplant Association) empfiehlt eine initiale Behandlung mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit Glukokortikoiden, bei bestimmten Patientengruppen kann auch eine Initialtherapie mit Cyclophosphamid erwogen werden. Eine Ko-Administration von Hydroxychloroquin wird ebenfalls empfohlen. Für die</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Neben den Empfehlungen der Leitlinien, welche das 4. Kriterium der Verfahrensordnung nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellen, sollte aus Sicht von Novartis auch der Zulassungsstatus (Kriterium 1) berücksichtigt werden. Explizit zur Behandlung der Lupusnephritis bei Erwachsenen sind ausschließlich die Wirkstoffe Belimumab und Cyclophosphamid zugelassen (6, 7). In Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie ist nur Belimumab zugelassen (6). Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA werden weitere Wirkstoffe zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gezählt, welche nicht explizit zur Behandlung der Lupusnephritis zugelassen sind und daher Off-Label angewendet werden müssen. Lediglich für Mycophenolatmofetil existiert dafür ein Off-Label Beschluss des G-BA, in welchem die Anwendung bei Lupusnephritis geregelt ist (8).</p> <p>Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Belimumab eine von wenigen Therapieoptionen ist, die explizit zur Behandlung der Lupusnephritis zugelassen ist und dass es bereits in den einschlägigen Leitlinien als Therapieoption erwähnt wird. Novartis ist deshalb der Ansicht, dass Belimumab bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet von Voclosporin einbezogen werden kann und entsprechend berücksichtigt werden sollte.</p> | <p>Erhaltungstherapie wird in Abhängigkeit der Vortherapie eine Behandlung mit Mycophenolatmofetil oder Azathioprin, zusammen mit Hydroxychloroquin und ggf. Glukokortikoiden empfohlen.</p> <p>Aufgrund des Beschlusses vom 21. September 2017 über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL) der Anlage VI - Off-Label-Use zu Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupus Nephritis, ist eine Verordnungsfähigkeit des Wirkstoffes Mycophenolatmofetil im Off-Label gemäß § 30 Abs. 1 des Abschnittes K der AM-RL für den möglichen Einsatz bei Lupus-Nephritis gegeben.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet der aktiven Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V) umfasst sowohl die Induktions-, als auch die Erhaltungstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet therapienaive als auch therapieerfahrene Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis einschließt. In dem hier vorliegenden geplanten Anwendungsgebiet wird von einer mittelgradigen bis schweren Krankheitsaktivität ausgegangen.</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens der Fachgesellschaften im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der Induktionstherapie die Gabe von Glukokortikoiden und Chloroquin oder Hydroxychloroquin und Mycophenolatmofetil oder Cyclophosphamid gefolgt von der Erhaltungstherapie Mycophenolatmofetil oder Azathioprin als bisheriger Therapiestandard benannt. Welches Immunsuppressivum jeweils in der Induktionstherapie bzw. Erhaltungstherapie eingesetzt wird, sei patientenindividuell abhängig. Eine immunsuppressive Therapie mit</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|--|
| | <p>Mycophenolatmofetil komme jedoch im klinischen Alltag in Deutschland überwiegend zum Einsatz. Als Add-On-Therapie bei unzureichendem Ansprechen auf die Standardtherapie kämen die Wirkstoffe Tacrolimus und Belimumab infrage. In Abhängigkeit der Größe der Proteinurie der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet könne die Gabe einer entsprechenden Add-On-Therapie vorrangig mit Tacrolimus und ggf. auch mit Belimumab auch zu einem früheren Zeitpunkt sinnvoll sein.</p> <p>Die Aussagen der klinischen Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren stützen somit die vorliegende Evidenz. Tacrolimus ist nicht für die Behandlung des Lupusnephritis oder für die Behandlung der Grunderkrankung des systemischen Lupus erythematodes zugelassen. Belimumab ist seit April 2021 für die Lupusnephritis zugelassen. Aus den vorliegenden Leitlinien geht mit schwacher Empfehlung zwar hervor, dass Belimumab als Add-on bei Nicht-Ansprechen bzw. refraktärer Erkrankung erwogen werden kann, eindeutige Empfehlungen für die Induktions- oder die Erhaltungstherapie lassen sich jedoch nicht ableiten. Belimumab wird daher nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.</p> <p>Zusammenfassend wird für die Behandlung der Lupusnephritis eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Glukokortikoiden, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin und Mycophenolatmofetil als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------|---|--|
| Teil II, S. 8 | <p>Anmerkung:</p> <p>Herleitung der Patientenzahlen</p> <p>Das IQWiG gibt an, dass der pU im 3. Schritt bei der Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation davon ausgehe, dass alle Patienten mit aktiver Lupusnephritis den Klassen III, IV und V (einschließlich gemischter Klassen III/V, IV/V) zuzuordnen sind und diese Annahme nicht mit Daten belegt werden könne. Aus diesem Grund stelle der 3. Schritt eine nicht näher quantifizierbare Unsicherheit dar.</p> <p>Gemäß Fachinformation umfasst das Anwendungsgebiet von Voclosporin erwachsene Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) (9). Somit gehören Patienten, welche eine Lupusnephritis der Klasse I oder II aufweisen, nicht zur Zielpopulation von Voclosporin. Aus Sicht von Novartis kann der 3. Schritt in der Herleitung des pU daher eine Überschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation zur Folge haben. Dies sollte im IQWiG-Bericht spezifiziert werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der pU geht rechnerisch davon aus, dass sich alle Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis in den Klassen Klasse III, IV und V einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V befinden.</p> | <p>Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde.</p> <p>Diese Angaben sind rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation jedoch mit Unsicherheit behaftet und u.a. aufgrund folgender Gründe tendenziell unterschätzt:</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer angesetzte Untergrenze basiert auf einer Patientenzahl aus der vorherigen Dossierbewertung zu Belimumab mit einer vom vorliegenden Anwendungsgebiet abweichenden bzw. eingeschränkteren Zielpopulationen. Die Anzahl der oberen Grenze basiert auf Prävalenzangaben aus dem Jahr 2002, eine aktuellere Publikation deutet jedoch darauf hin, dass die Prävalenzrate für Patientinnen und Patienten mit SLE auch höher liegen kann. Da der pharmazeutische Unternehmer zudem keine explizite Operationalisierung der Krankheitsaktivität vornimmt, bestehen Unsicherheiten, ob bei der Bildung einer Anteilsspanne von</p> |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Diese Annahme kann vom pU nicht mit Daten belegt bzw. quantifiziert werden und zu einer Überschätzung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation führen. | Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis alle relevanten Patientinnen und Patienten hinreichend spezifisch erfasst wurden. |

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zweckmäßige Vergleichstherapie für Voclosporin als Zusatztherapie. Stand: August 2022. 2022 [Zugriff am 20.06.2023]. Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/925/#zweckmaeige-vergleichstherapie>.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Benlysta (Belimumab). 2021.
3. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders H-J, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(6):713-23.
4. KDIGO. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4s):S1-s276.
5. Kostopoulou M, Fanouriakis A, Cheema K, Boletis J, Bertsias G, Jayne D, et al. Management of lupus nephritis: a systematic literature review informing the 2019 update of the joint EULAR and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations. *RMD Open*. 2020;6(2):e001263.
6. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan. Stand: März 2021. 2021.
7. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation Benlysta 200 mg Injektionslösung im Fertigen Benlysta 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: November 2022. 2022.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Stand: 14.06.2023. 2023.
9. Otsuka Pharmaceutical Netherlands B. V. Fachinformationn (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Lupkynis 7,9 mg Weichkapseln. Stand: Februar 2023. 2023.

5.6 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 21. Juni 2023 |
| Stellungnahme zu | Voclosporin bei Lupusnephritis |
| Stellungnahme von | <i>Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGRh

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Voclosporin-Nutzenbewertung</p> <p>Die Lupusnephritis (LN), die Nierenbeteiligung des systemischen Lupus erythematodes (SLE), ist eine seltene Erkrankung, die überwiegend junge Frauen betrifft. Durch Immunkomplexe, die aus Autoantikörpern und dem von ihnen gebundenen körpereigenen Material entstehen, kommt es zu einer Entzündung der Filterkörperchen (Glomerula) der Niere, einer Glomerulonephritis. Die Filterfunktion wird geschädigt und die Niere verliert über den Urin Eiweiß, das sonst zurückgehalten würde.</p> <p>Während schwere Formen der LN (International Society of Nephrology (ISN)/Renal Pathology Society (RPS) Klasse III, IV und V) früher (unbehandelt) in der Regel zur terminalen Niereninsuffizienz und damit zur Dialysepflichtigkeit führten, ist die schwere LN mit dem Immunsuppressivum Mycophenolat (Mycophenolatmofetil oder Mycophenolensäure) oder dem zytostatisch wirkenden intravenösen Cyclophosphamid heute meist gut behandelbar. Zur Rezidivprophylaxe muss anschließend eine Erhaltungstherapie mit einer oralen Immunsuppression über Jahre hinweg fortgeführt werden. In 10 bis 20% der Fälle führt die LN aber dennoch zur Dialysepflichtigkeit und damit zu einer meist um Jahrzehnte verminderten Lebenserwartung und sehr hohen Kosten für Dialysebehandlung und/oder Nierentransplantation.</p> <p>Mittlerweile konnten zwei Medikamente, nämlich der monoklonale Anti-BlyS-Antikörper Belimumab und der hier besprochene Calcineurin-Inhibitor Voclosporin, zeigen, dass sie zusätzlich zur Standardtherapie gegeben die Rate an komplettem Nierenansprechen (CRR) signifikant verbessern. Beide Substanzen wurden daher in der Indikation als Add-on Therapie bei LN von der EMA zugelassen. Sie stellen aus rheumatologischer Sicht eine relevante Ergänzung der</p> | <p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: DGRh

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Therapieoptionen und einen wichtigen Fortschritt in der Therapie der Lupusnephritis dar.</p> <p>Das am Kongress der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) in Mailand am 03.06.2023 präsentierte Update der EULAR-Empfehlungen für den SLE empfiehlt, dass die Kombinationstherapie mit Belimumab oder Calcineurininhibitoren (Voclosporin oder Tacrolimus) in der Initialtherapie der Lupusnephritis erwogen werden sollte („should be considered“).</p> <p>Dabei wurde in den Zulassungsstudien unter der Kombination von Mycophenolat mit Voclosporin der Endpunkt CRR nach 52 Wochen bei 41% gegenüber 23% ohne zusätzliche Gabe von Voclosporin erreicht [1], unter der Kombinationstherapie mit Belimumab nach 104 Wochen bei 30% gegenüber 20% ohne dessen zusätzliche Gabe [2]. (In der Belimumab-Studie war allerdings ein renales Ansprechen, also eine (erste) Besserung nach 52 Wochen bei 43% gegenüber 32% der primäre Endpunkt.)</p> <p>Ein deutlicher Unterschied zeigte sich im Vergleich von Voclosporin und Belimumab in der Schnelligkeit des Erreichens einer renalen Response: während sich unter Voclosporin in Kombination mit Mycophenolat innerhalb von wenigen Wochen ein Rückgang der Proteinurie auf <0,5 g/g Kreatinin (entsprechend 0,5 g/Tag) gegenüber der Placebogruppe zeigte, war dies unter zu MMF zusätzlicher Gabe von Belimumab erst deutlich später der Fall. Im Gegensatz zu Belimumab wirkt Voclosporin auch bei einer höheren Eiweißausscheidung im Urin.</p> <p>Aus rheumatologischer Sicht besteht somit durch die Zugabe von Voclosporin zur Standardtherapie mit Mycophenolat eindeutig eine Verbesserung des Ansprechens der Lupusnephritis. In der Population mit einer Proteinurie von ≥ 3 g/Tag (oder 3 g/g Kreatinin) hat Voclosporin in Kombination mit MMF auch gegenüber der sonst damit vergleichbaren Zusatztherapie mit Belimumab einen nachgewiesenen Vorteil [3]. Aus Sicht der DGRh ist daher wichtig, dass Voclosporin</p> | |

Stellungnehmer: DGRh

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit schwerer Lupusnephritis in Deutschland zur Verfügung steht.</p> <p>Wahl einer geeigneten Vergleichstherapie</p> <p>Der IQWiG-Bericht argumentiert im Wesentlichen mit einer nicht adäquaten Vergleichstherapie. In den zulassungsrelevanten Studien AURA-LV und AURORA-1 sei in der Kontrollgruppe keine „patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Glukokortikoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure“ enthalten gewesen. Es sei im Vergleichsarm lediglich zusätzlich zur Placebogabe entweder die Vorbehandlung mit Mycophenolatmofetil in stabiler Dosierung fortgeführt oder nach einem festgelegten Dosierungsschema eine Behandlung mit Mycophenolatmofetil begonnen bzw. auf diese Behandlung umgestellt worden. Zusätzlich sei die Gabe von Glukokortikoiden nach einem festgelegten Dosierungsschema erfolgt sowie Anti-Malariamedikamenten bei klinischer Notwendigkeit bzw. sofern keine Kontraindikationen vorlagen. Eine Optimierung der immunsuppressiven Begleittherapie bzw. ein Wirkstoffwechsel sei in keiner der Studien vorgesehen gewesen.</p> <p>Diese Argumentation ist aus Sicht der DGRh inhaltlich nicht richtig und trifft nicht die Realität der Behandlung der Lupusnephritis. Dies wollen wir im Weiteren erläutern.</p> <p>Die Argumentation des IQWiG, dass die in den Voclosporin-Studien durchgeführte Standardtherapie mit Mycophenolat alleine keine geeignete Vergleichstherapie wäre, ist aus Sicht der DGRh aber nicht schlüssig. Die immunsuppressive Standardtherapie für die schwere (Klasse III, IV oder V) Lupusnephritis besteht entweder aus einer Mycophenolat-Therapie (i.d.R. 2-3g/d Mycophenolatmofetil p.o.) oder einer von Mycophenolat oder Azathioprin gefolgten niedrig dosierten</p> | <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Die Lupusnephritis ist eine Verlaufsform des systemischen Lupus erythematodes, der mit schwerwiegenden Komplikationen assoziiert sein kann.</p> <p>Anhand der Evidenzsynopse lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt kein einheitlicher Therapiealgorithmus zur Behandlung der Lupusnephritis ableiten. Die eingeschlossene EULAR/ ERA-EDTA -Leitlinie von 2019 (“Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association) empfiehlt eine initiale Behandlung mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit Glukokortikoiden, bei bestimmten Patientengruppen kann</p> |

Stellungnehmer: DGRh

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Eurolupus-Cyclophosphamidtherapie (6x 500 mg i.v. in 14-tägigen Abständen über 3 Monate)[3]. Aus diesem Grund hat der GBA in seinem Beschluss vom 21. September 2017 die Arzneimittelrichtlinie auch so geändert, dass Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis III/IV (www.g-ba.de/beschluesse/3060/) als geeignete Alternative zu Cyclophosphamid genannt wird und bei Lupusnephritis V sogar die Therapie der Wahl ist.</p> <p>Die Mycophenolat-Therapie ist daher als Standardtherapie anzusehen und weitere Varianten der Immunsuppression kommen nur in Ausnahmefällen in Frage. Zudem wird die immunsuppressive Therapie der Lupusnephritis nach dem aktuellen Stand nicht kurzfristig angepasst, sondern, wenn keine unerwünschten Wirkungen auftreten, über einen der Studiendauer vergleichbaren Zeitraum durchgeführt. Ein Wechsel, z.B. von Mycophenolat auf Cyclophosphamid oder umgekehrt wird in dieser Therapiephase nicht vorgenommen. Dafür gäbe es weder Empfehlungen, noch wäre ein solches Vorgehen durch die Ergebnisse von klinischen Studien belegt.</p> <p>Die Entscheidung über die geforderte patientenindividuelle Therapie findet stattdessen zum Therapiebeginn statt, und zwar durch die Wahl von Mycophenolat oder Cyclophosphamid in individuellen Patientengruppen, wie z.B. Frauen mit perspektivischem Schwangerschaftswunsch. Umgekehrt gibt es keine individuellen Patientengruppen bei denen Cyclophosphamid eindeutig der Alternative Mycophenolat vorzuziehen wäre. Dies wurde auch in dem o.g. G-BA-Beschluss von 2017 schon berücksichtigt. Mycophenolat als Standardtherapie in den klinischen Studien hat also die möglichen patientenindividuellen Entscheidungen in diesem Punkt schon vorweggenommen, sodass aus Sicht der DGRh der Ausschluss von Cyclophosphamid kein tragfähiges Argument gegen eine adäquate Vergleichstherapie in den vorgelegten Zulassungsstudien sein kann.</p> <p>Sowohl Mycophenolat als auch Cyclophosphamid mit nachfolgender Immunsuppression werden typischerweise durch Hydroxychloroquin,</p> | <p>auch eine Initialtherapie mit Cyclophosphamid erwogen werden. Eine Ko-Administration von Hydroxychloroquin wird ebenfalls empfohlen. Für die Erhaltungstherapie wird in Abhängigkeit der Vortherapie eine Behandlung mit Mycophenolatmofetil oder Azathioprin, zusammen mit Hydroxychloroquin und ggf. Glukokortikoiden empfohlen.</p> <p>Aufgrund des Beschlusses vom 21. September 2017 über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL) der Anlage VI - Off-Label-Use zu Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupus Nephritis, ist eine Verordnungsfähigkeit des Wirkstoffes Mycophenolatmofetil im Off-Label gemäß § 30 Abs. 1 des Abschnittes K der AM-RL für den möglichen Einsatz bei Lupus-Nephritis gegeben.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet der aktiven Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V) umfasst sowohl die Induktions-, als auch die Erhaltungstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet therapie-naive als auch therapieerfahrene Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis einschließt. In dem hier vorliegenden geplanten Anwendungsgebiet wird von einer mittelgradigen bis schweren Krankheitsaktivität ausgegangen.</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens der Fachgesellschaften im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der Induktionstherapie die Gabe von</p> |

Stellungnehmer: DGRh

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Glukokortikoide und ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker ergänzt [3]. Bei dieser tatsächlich in Grenzen individualisierbaren Begleittherapie bestanden in den klinischen Prüfungen von Voclosporin auch Entscheidungsoptionen, so z.B. in der AURORA 1-Studie die Möglichkeit nach der Woche 16 die Glukokortikoiddosis durch die Prüfärzt:innen individuell anpassen zu können [1].</p> <p>Voclosporin und Belimumab sind zwar für die zusätzliche Behandlung der Lupusnephritis in einer vergleichbaren Situation, die Datenlage mit Fehlen einer Head-to-Head-Vergleichsstudie lässt aber einen direkten Vergleich nicht zu. Unabhängig davon lassen sich aber durchaus Unterschiede der Substanzen aus den Studien ableiten: Aus den Studiendaten ergibt sich, dass Voclosporin schneller wirkt als Belimumab und auch bei einem Eiweißverlust über den Urin von mehr als 2 g/Tag (oder 2g/g Kreatinin) einen therapeutischen Effekt hat [4], während für Belimumab kein Effekt ab einer Proteinurie von 3 g/g gezeigt wurde [5]. Andererseits hat Belimumab nachgewiesene therapeutische Effekte auf viele weitere SLE-Manifestationen, was bei Voclosporin nicht untersucht wurde, und deutlich längere Sicherheitsdaten.</p> <p>Wirksamkeit von Voclosporin in den Zulassungsstudien</p> <p>Die AURA-LV-Studie (Phase 2) untersuchte bei insgesamt 265 Patientinnen und Patienten (87% weiblich) mit schwerer Lupusnephritis auf Basis einer Standardtherapie mit Mycophenolat und Glukokortikoiden zwei Dosen von Voclosporin (2x tgl 23,7 mg oder 2x tgl 39,5 mg)[6]. In dieser Studie gab es eine gewisse Verteilungsungleichheit zwischen weißen und asiatischen Patientinnen und Patienten zwischen Placebo und 2x23,7 mg-Arm, die in Bezug auf die Kumulation von 10 Todesfällen unter 2x23,7 mg auch von der EMA diskutiert wurde. Zum Zeitpunkt des Screenings hatte bereits ein gutes Drittel der Patientinnen und Patienten (35%) eine Therapie mit Mycophenolat, 65% aber</p> | <p>Glukokortikoiden und Chloroquin oder Hydroxychloroquin und Mycophenolatmofetil oder Cyclophosphamid gefolgt von der Erhaltungstherapie Mycophenolatmofetil oder Azathioprin als bisheriger Therapiestandard benannt. Welches Immunsuppressivum jeweils in der Induktionstherapie bzw. Erhaltungstherapie eingesetzt wird, sei patientenindividuell abhängig. Eine immunsuppressive Therapie mit Mycophenolatmofetil komme jedoch im klinischen Alltag in Deutschland überwiegend zum Einsatz. Als Add-On-Therapie bei unzureichendem Ansprechen auf die Standardtherapie kämen die Wirkstoffe Tacrolimus und Belimumab infrage. In Abhängigkeit der Größe der Proteinurie der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet könne die Gabe einer entsprechenden Add-On-Therapie vorrangig mit Tacrolimus und ggf. auch mit Belimumab auch zu einem früheren Zeitpunkt sinnvoll sein.</p> <p>Die Aussagen der klinischen Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren stützen somit die vorliegende Evidenz. Tacrolimus ist nicht für die Behandlung des Lupusnephritis oder für die Behandlung der Grunderkrankung des systemischen Lupus erythematoses zugelassen. Belimumab ist seit April 2021 für die Lupusnephritis zugelassen. Aus den vorliegenden Leitlinien geht mit schwacher Empfehlung zwar hervor, dass Belimumab als Add-on bei Nicht-Ansprechen bzw. refraktärer Erkrankung erwogen werden kann, eindeutige Empfehlungen für die Induktions-</p> |

Stellungnehmer: DGRh

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>nicht. Die Kombination der Standardtherapie mit der weitergeführten niedrigeren Voclosporin-Dosis erreichte in Woche 24 eine Rate an kompletter renaler Remission (complete renal remission, CRR) von 33% gegen 19% durch die Standardtherapie alleine als primärem Endpunkt. Nach 48 Wochen erreichten 49% unter der Kombinationstherapie mit 2x23,7 mg Voclosporin und 24% unter der Standardtherapie die CRR.</p> <p>Die AURORA 1-Studie (Phase 3) untersuchte bei insgesamt 357 Patientinnen und Patienten (88% weiblich) mit schwerer Lupusnephritis ebenfalls die Kombination von 2x 23,7 mg Voclosporin und eine Standardtherapie mit Mycophenolat und Glukokortikoiden gegen die Standardtherapie alleine [1]. In AURORA 1 war die ethnische Verteilung ausgeglichen, 5 der 6 Todesfälle passierten im Placeboarm. In dieser klinischen Prüfung hatten zum Zeitpunkt des Screenings bereits 55% eine Therapie mit Mycophenolat, 45% nicht. Nach 24 Wochen hatten in der Kombination 32% die CRR erreicht, im Vergleich zu 20% unter Standardtherapie. Die Kombination aus Voclosporin und Standardtherapie führte nach 52 Wochen, dem primären Endpunkt dieser Studie, zu einem kompletten Nierenansprechen (complete renal response, CRR) von 41% gegen 23% unter der Standardtherapie alleine.</p> <p>Die Kombinationstherapie mit Voclosporin erzielte daher in beiden Studien nach einem Jahr fast eine Verdopplung des kompletten renalen Ansprechens. Ein Unterschied in der Eiweißausscheidung war bereits nach 14 Tagen Therapie erkennbar [1].</p> <p>Endpunkte in Lupusnephritis-Studien</p> <p>Zulassungsstudien für die Lupusnephritis können nicht realistisch den harten Endpunkt von Tod oder terminalem Nierenversagen oder Verdopplung des Serum-Kreatinin verwenden, weil dieser erst nach 5-10 Jahren erreicht wird [7]. Aus den Daten der daher über 10 Jahre durchgeführten Euro-Lupus-Studie [8] ergab sich die</p> | <p>oder die Erhaltungstherapie lassen sich jedoch nicht ableiten. Belimumab wird daher nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.</p> <p>Zusammenfassend wird für die Behandlung der Lupusnephritis eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Glukokortikoiden, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin und Mycophenolatmofetil als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer weicht von der Festlegung des G-BA ab und benennt ausschließlich Belimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er begründet dies insbesondere damit, dass die Auswahl der vom G-BA genannten Wirkstoffe der patientenindividuellen Therapie aufgrund ihrer Toxizität und mangelnden Wirksamkeit nicht als adäquate und moderne Lupusnephritis-Therapie angesehen werden können. Eine Empfehlung für Belimumab fände auch zusehends Eingang in entsprechende Leitlinien, die derzeit aktualisiert werden, zudem sei eine Therapie mit Belimumab im Versorgungsalltag etabliert.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet der aktiven Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V) umfasst sowohl die Induktions-, als auch die Erhaltungstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet therapienaive als</p> |

Stellungnehmer: DGRh

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>große Bedeutung der raschen Reduktion der Eiweißausscheidung über den Urin, mit Reduktion um 25% nach 3 Monaten und 50% nach 6 Monaten [9] sowie eine maximale Urin-Eiweißausscheidung von 0,7 g/Tag nach einem Jahr und in der Folge [10].</p> <p>Da auch ein Rückgang der Nierenfunktion letztlich zu einer verminderten Eiweißausscheidung im Urin führen würde, beinhaltet die CRR auch die Stabilität des Serum-Kreatinins, ebenso wie einen Ausschluss einer zusätzlichen immunsuppressiven Medikation im Sinne der „Rescue Therapy“. Die CRR wurde auch in der Mycophenolat-Zulassungsstudie ALMS [11] und in der Belimumab-Lupusnephritis-Studie [2] als (sekundärer) Endpunkt eingesetzt. Da aus den oben erwähnten Gründen der harte Endpunkt für Zulassungsstudien neuer Therapien nicht möglich ist, sieht die DGRh die CRR als derzeit bestmögliche Näherung.</p> <p>Häufigkeit der proliferativen und nicht proliferativen Lupusnephritis</p> <p>Der SLE liegt in Deutschland mit einer Prävalenz von knapp unter 1:2.000 [12] gerade noch im Bereich der seltenen Erkrankungen. Bei einem Geschlechterverhältnis von nahe 10:1 weiblich zu männlich [13] geht die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) von knapp 80.000 Frauen und knapp 10.000 Männern mit SLE in Deutschland aus. Weil die Erkrankung typischerweise im jüngeren gebärfähigen Alter auftritt [14], gehen wir davon aus, dass der Großteil dieser Patientinnen und Patienten in der GKV sind.</p> <p>Nach den Daten der Kohorten, die für die SLE-Klassifikationskriterien von European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) und des American College of Rheumatology (ACR) gebildet wurden, hat ziemlich genau ein Drittel der Patientinnen und Patienten mit SLE jemals eine Lupusnephritis, wobei davon zwei Drittel eine proliferative Form (ISN/RPS Klasse III oder IV) und ein Drittel eine reine membranöse (Klasse V) oder eine Klasse II-Nephritis haben [15].</p> <p>Beurteilung der DGRh</p> | <p>auch therapieerfahrene Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis einschließt. Auf Basis der vorliegenden Evidenz im Anwendungsgebiet und unter Berücksichtigung der Beteiligung der Fachgesellschaften hat der G-BA, wie oben ausgeführt, eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl von Glukokortikoiden, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil bestimmt. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht.</p> <p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich von Voclosporin gegenüber Belimumab ist für die vorliegende Nutzenbewertung aufgrund der Abweichung von der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht relevant.</p> <p>Zudem hat der pharmazeutische Unternehmer die jeweiligen Daten bzw. Ergebnisse der einzelnen Voclosporin-Studien AURA-LV und AURORA-1 nicht im Dossier aufbereitet und nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, sodass</p> |

Stellungnehmer: DGRh

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Da die schwere Lupusnephritis (ISN/RPS III, IV und/oder V) auch heute noch bei 10 bis 20% der vor allem betroffenen jungen Frauen zu einer terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit, einer erheblichen Verkürzung der Lebenserwartung und Lebensqualität und zu sehr hohen Kosten für Dialyse und Transplantation führt, besteht eindeutig Bedarf an einer Verbesserung der Therapie. Voclosporin wurde von der EMA in Kombination mit Mycophenolat zugelassen, weil die Kombination mit diesem neuen Calcineurin-Inhibitor die Rate an komplettem Nierenansprechen (CRR) in zwei Studien fast verdoppelt hat. Dieser Endpunkt (CRR) ist etabliert und aus Sicht der DGRh die beste heute zur Verfügung stehende Option hierfür. Mycophenolat in Kombination mit Glukokortikoiden ist eine der beiden etablierten Standardtherapien für die schwere Lupusnephritis. Auch wenn das zytostatisch wirksame Cyclophosphamid ausgeschlossen wurde, ist die Standardtherapie alleine aus Sicht der DGRh eindeutig eine adäquate Vergleichstherapie. In Bezug auf die ergänzende Therapie war in den beiden Voclosporin-Studien ein durchaus mit der klinischen Routine vergleichbarer Handlungsspielraum gegeben. Die DGRh geht daher im Gegensatz zum IQWiG von einem belegten Zusatznutzen von Voclosporin aus.</p> | <p>diese für die Nutzenbewertung ebenfalls nicht berücksichtigt werden können.</p> <p>Zusammenfassend wurden für die Bewertung des Zusatznutzens von Voclosporin gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl von Glukokortikoiden, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil keine geeigneten Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist entsprechend nicht belegt.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

Literaturverzeichnis

- 1 Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397(10289):2070-80.
- 2 Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2020;383(12):1117-28.
- 3 Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):713-23.
- 4 Littlejohn E, Almaani, S, Birardi, V, Yap, E, Collins, C. Efficacy and safety of voclosporin across patient subgroups with proteinuria ≥ 2 mg/mg: an integrated analysis of the AURORA-LV and AURORA 1 studies. *Ann Rheum Dis* 2023;82(Supplement 1):273.
- 5 Rovin BH, Furie R, Teng YKO, et al. A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney international* 2022;101(2):403-13.
- 6 Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF, 3rd, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney international* 2019;95(1):219-31.
- 7 Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum.* 1991;34(8):945-50.
- 8 Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann.Rheum.Dis.* 2010;69(1):61-4.
- 9 Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3934-40.
- 10 Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(5):1305-13.
- 11 Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am.Soc.Nephrol.* 2009;20(5):1103-12.
- 12 Brinks R, Fischer-Betz R, Sander O, Richter JG, Chehab G, Schneider M. Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Lupus* 2014;23(13):1407-11.
- 13 Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78(9):1151-9.
- 14 Brinks R, Hoyer A, Weber S, et al. Age-specific and sex-specific incidence of systemic lupus erythematosus: an estimate from cross-sectional claims data of 2.3 million people in the German statutory health insurance 2002. *Lupus science & medicine* 2016;3(1):e000181.
- 15 Aringer M, Brinks R, Dörner T, et al. European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) SLE classification criteria item performance. *Ann Rheum Dis* 2021;80(6):775-81.

5.7 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

| | |
|-------------------|-----------------------------------|
| Datum | 22.06.2023 |
| Stellungnahme zu | Voclosporin (Lupkynis®) |
| Stellungnahme von | <i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Lupkynis® ist für Erwachsene mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V) indiziert [1].</p> <p>In der Nutzenbewertung der vom pU vorgelegten Evidenz, merkt das IQWiG unter <i>Abschnitt 2 „Fragestellung“</i> an, dass der pU von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abweicht. Der Begründung des pU zur Abweichung könne nicht gefolgt werden [2].</p> <p>Aus Sicht von MSD ist eine Berücksichtigung von Belimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie sachgerecht. Belimumab ist in Kombination mit immunsuppressiven Basistherapien zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupusnephritis indiziert [3].</p> <p>Zum Zeitpunkt der Erstellung führender internationaler Leitlinien wie EULAR 2019 oder KDIGO 2021 bestand noch keine Zulassung von Belimumab für die Indikation der Lupusnephritis. Dennoch wurde Belimumab hier bereits als Behandlungsoption in bestimmten Situationen genannt [4, 5]. Eine deutsche S3 Leitlinien zum SLE ist derzeit in Bearbeitung [6].</p> <p>MSD stimmt dem pU zu, dass Belimumab eine wichtige Therapieoption bei der Klasse III/IV Lupusnephritis als Kombinationstherapie darstellt. So wurde Belimumab als Therapieempfehlung in die „clinical practice guideline“ der KDIGO 2023 aufgenommen [7].</p> <p>Dies spiegelt sich auch in der deutschen Literatur wider in der Belimumab als Therapieoption gesehen wird, was zudem den Trend zur „Multi-target-Therapie“ unterstreicht [8, 9].</p> <p>Aus Sicht von MSD sollte daher Belimumab in der Betrachtung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Berücksichtigung finden.</p> | <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Die Lupusnephritis ist eine Verlaufsform des systemischen Lupus erythematodes, der mit schwerwiegenden Komplikationen assoziiert sein kann.</p> <p>Anhand der Evidenzsynopse lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt kein einheitlicher Therapiealgorithmus zur Behandlung der Lupusnephritis ableiten. Die eingeschlossene EULAR/ ERA–EDTA -Leitlinie von 2019 (“Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association– European Dialysis and Transplant Association) empfiehlt eine initiale Behandlung mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit Glukokortikoiden, bei bestimmten Patientengruppen kann auch eine Initialtherapie mit Cyclophosphamid erwogen werden. Eine Ko-Administration von</p> |

Stellungnehmer: MSD

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
| | <p>Hydroxychloroquin wird ebenfalls empfohlen. Für die Erhaltungstherapie wird in Abhängigkeit der Vortherapie eine Behandlung mit Mycophenolatmofetil oder Azathioprin, zusammen mit Hydroxychloroquin und ggf. Glukokortikoiden empfohlen.</p> <p>Aufgrund des Beschlusses vom 21. September 2017 über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL) der Anlage VI - Off-Label-Use zu Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupus Nephritis, ist eine Verordnungsfähigkeit des Wirkstoffes Mycophenolatmofetil im Off-Label gemäß § 30 Abs. 1 des Abschnittes K der AM-RL für den möglichen Einsatz bei Lupus-Nephritis gegeben.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet der aktiven Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V) umfasst sowohl die Induktions-, als auch die Erhaltungstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet therapienaive als auch therapieerfahrene Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis einschließt. In dem hier vorliegenden geplanten Anwendungsgebiet wird von einer mittelgradigen bis schweren Krankheitsaktivität ausgegangen.</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens der Fachgesellschaften im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der Induktionstherapie die Gabe von Glukokortikoiden und Chloroquin oder Hydroxychloroquin und Mycophenolatmofetil oder Cyclophosphamid gefolgt von der Erhaltungstherapie Mycophenolatmofetil oder Azathioprin als bisheriger Therapiestandard benannt. Welches Immunsuppressivum jeweils in der Induktionstherapie bzw. Erhaltungstherapie eingesetzt wird, sei</p> |

Stellungnehmer: MSD

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|--|
| | <p>patientenindividuell abhängig. Eine immunsuppressive Therapie mit Mycophenolatmofetil komme jedoch im klinischen Alltag in Deutschland überwiegend zum Einsatz. Als Add-On-Therapie bei unzureichendem Ansprechen auf die Standardtherapie kämen die Wirkstoffe Tacrolimus und Belimumab infrage. In Abhängigkeit der Größe der Proteinurie der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet könne die Gabe einer entsprechenden Add-On-Therapie vorrangig mit Tacrolimus und ggf. auch mit Belimumab auch zu einem früheren Zeitpunkt sinnvoll sein.</p> <p>Die Aussagen der klinischen Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren stützen somit die vorliegende Evidenz. Tacrolimus ist nicht für die Behandlung des Lupusnephritis oder für die Behandlung der Grunderkrankung des systemischen Lupus erythematodes zugelassen. Belimumab ist seit April 2021 für die Lupusnephritis zugelassen. Aus den vorliegenden Leitlinien geht mit schwacher Empfehlung zwar hervor, dass Belimumab als Add-on bei Nicht-Ansprechen bzw. refraktärer Erkrankung erwogen werden kann, eindeutige Empfehlungen für die Induktions- oder die Erhaltungstherapie lassen sich jedoch nicht ableiten. Belimumab wird daher nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.</p> <p>Zusammenfassend wird für die Behandlung der Lupusnephritis eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Glukokortikoiden, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin und Mycophenolatmofetil als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

Literaturverzeichnis

1. Otsuka Pharmaceutical Netherlands BV (2023). Fachinformation Lupkynis 7,9 mg Weichkapseln. Stand: Februar 2023. [Zugriff: 22.06.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023880>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023). Voclosporin (Lupusnephritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Stand: 30.05.2023. [Zugriff: 21.06.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6416/2023-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Voclosporin_D-914.pdf.
3. GlaxoSmithKline GmbH & Co KG. (2022). Fachinformation Benlysta 120 mg/400 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats. Stand: November 2022. [Zugriff: 21.06.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013177>.
4. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A., et al. (2019). 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*;78(6):736-45.
5. Rovin B. H., Adler S. G., Barratt J., et al. (2021). KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*;100(4):S1-S276.
6. Schneider M. Neuanmeldung: S3-Leitlinie Systemischer Lupus erythematosus: Diagnose und Management (Fertigstellung: 31.07.2023). [Zugriff: 22.06.2023]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-008>.
7. Rovin B. H., Floege J., Ayoub I. , et al. (2023). KDIGO 2023 Clinical Practice Guide for the Management of Lupus Nephritis - Public Review Draft March 2023. [Zugriff. URL: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2023/03/KDIGO-2023-Lupus-Nephritis-Guideline-Public-Review-9-Mar-2023.pdf>.
8. Mucke Johanna, Schneider Matthias (2023). Lupusnephritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*;82(1):40-52.
9. Weinmann-Menke Julia (2023). Lupusnephritis – von der Diagnose zur Therapie. *Die Innere Medizin*;64(3):225-33.

5.8 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 22. Juni 2023 |
| Stellungnahme zu | Voclosporin (Lupkynis®), Lupusnephritis (IQWiG-Berichte – Nr. 1568, Dossierbewertung A23-16- Version 1.0, Stand 30.05.2023 |
| Stellungnahme von | Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Einleitung</p> <p>Voclosporin (LUPKYNIS®) wird angewendet in Kombination mit Mycophenolatmofetil zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen II, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) [1].</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 15.06.2023 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [2].</p> <p>Bristol-Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Voclosporin Stellung zu nehmen, da es um Informationen und die Beantwortung grundlegender Fragen im Indikationsgebiet geht, die auch für künftige Verfahren von allgemeiner Bedeutung sind. BMS entwickelt verschiedene Wirkstoffe in den Indikationen systemischer Lupus Erythematoses (SLE) und Lupusnephritis (LN) unter anderem Deucravacitinib, zu welchem bereits eine frühe Beratung von klinischen Studien stattgefunden hat.</p> | <p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| IQWiG S. I.5 | <p>Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der G-BA bestimmt die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Erwachsene Patient:innen mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) als [2]:</p> <p>„eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Glukokortikoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil/Mycophenolsäure.“</p> <p>Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie, wird weiterhin erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen muss, die eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung sei dabei zu begründen.</p> <p>Zur Benennung von Mycophenolatmofetil/Mycophenolsäure als Teil der zVT, merkt der G-BA weiterhin den zugehörigen Beschluss zur Anlage VI-Off-Label-Use an.</p> | <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Die Lupusnephritis ist eine Verlaufsform des systemischen Lupus erythematodes, der mit schwerwiegenden Komplikationen assoziiert sein kann.</p> <p>Anhand der Evidenzsynopse lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt kein einheitlicher Therapiealgorithmus zur Behandlung der Lupusnephritis ableiten. Die eingeschlossene EULAR/ ERA–EDTA -</p> |

Stellungnehmer: BMS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Im eingereichten Nutzendossier zu Voclosporin weicht der pharmazeutische Unternehmer (pU) von der Festlegung der zVT durch den G-BA ab und wählt stattdessen Belimumab zum Vergleich. Dabei verweist der pU auf die explizit bestehende Zulassung im Anwendungsgebiet Lupusnephritis und der Empfehlung von Leitlinien, nach welchen Belimumab insbesondere für Patient:innen empfohlen ist, die nicht mehr auf eine immunsuppressive Basistherapie ansprechen. Als Bewertungsgrundlage für die Nutzenbewertung legt der pU daher einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie vor.</p> <p>Das IQWiG hält die Daten für die Nutzenbewertung aus verschiedenen Gründen für nicht geeignet. Im Folgenden soll insbesondere auf den Aspekt <i>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i> eingegangen werden:</p> <p>In den Studien zu Voclosporin, AURA-LV und AURORA-1, wurde zusätzlich zur Placebogabe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine (Vor-) Behandlung mit Mycophenolatmofetil in stabiler Dosierung fortgeführt, oder diese nach einer festgelegten Dosierung begonnen bzw. auf diese umgestellt, - Eine Gabe von Glukokortikoiden nach einer festgelegten Dosierung durchgeführt, | <p>Leitlinie von 2019 ("Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association– European Dialysis and Transplant Association) empfiehlt eine initiale Behandlung mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit Glukokortikoiden, bei bestimmten Patientengruppen kann auch eine Initialtherapie mit Cyclophosphamid erwogen werden. Eine Ko-Administration von Hydroxychloroquin wird ebenfalls empfohlen. Für die Erhaltungstherapie wird in Abhängigkeit der Vortherapie eine Behandlung mit Mycophenolatmofetil oder Azathioprin, zusammen mit Hydroxychloroquin und ggf. Glukokortikoiden empfohlen.</p> <p>Aufgrund des Beschlusses vom 21. September 2017 über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL) der Anlage VI - Off-Label-Use zu Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupus Nephritis, ist eine Verordnungsfähigkeit des Wirkstoffes Mycophenolatmofetil im Off-Label gemäß § 30 Abs. 1 des Abschnittes K der AM-RL für den möglichen Einsatz bei Lupus-Nephritis gegeben.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet der aktiven Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V) umfasst sowohl die Induktions-, als auch die Erhaltungstherapie. Es wird davon ausgegangen, dass das</p> |

Stellungnehmer: BMS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Eine Gabe von Anti-Malaria Medikamenten durchgeführt, sofern eine klinische Notwendigkeit und keine Kontraindikationen vorlagen. <p>Eine Optimierung der immunsuppressiven Begleittherapie war in den Studien nicht erlaubt. Azathioprin sowie Cyclophosphamid waren ebenfalls nicht erlaubt.</p> <p>Nach IQWiG sind damit die Voraussetzungen des G-BA an die zVT nicht erfüllt, da dem Studienarzt insbesondere keine Auswahl aller benannten Behandlungsoptionen sowie keine Möglichkeit zur Anpassung der Therapien möglich war.</p> <p><u>Stellungnahme BMS:</u></p> <p>BMS stellt sich die Frage, inwieweit die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA dem heutigen Stand der Erkenntnisse im Indikationsgebiet und bezüglich der formalen Bestimmung relevanter Komparatoren vor dem Hintergrund gesetzlicher Entwicklungen entspricht.</p> | <p>Anwendungsgebiet therapie-naive als auch therapieerfahrene Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupusnephritis einschließt. In dem hier vorliegenden geplanten Anwendungsgebiet wird von einer mittelgradigen bis schweren Krankheitsaktivität ausgegangen.</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens der Fachgesellschaften im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der Induktionstherapie die Gabe von Glukokortikoiden und Chloroquin oder Hydroxychloroquin und Mycophenolatmofetil oder Cyclophosphamid gefolgt von der Erhaltungstherapie Mycophenolatmofetil oder Azathioprin als bisheriger Therapiestandard benannt. Welches Immunsuppressivum jeweils in der Induktionstherapie bzw. Erhaltungstherapie eingesetzt wird, sei patientenindividuell abhängig. Eine immunsuppressive Therapie mit Mycophenolatmofetil komme jedoch im klinischen Alltag in Deutschland überwiegend zum Einsatz. Als Add-On-Therapie bei unzureichendem Ansprechen auf die Standardtherapie kämen die Wirkstoffe Tacrolimus und Belimumab infrage. In Abhängigkeit der Größe der Proteinurie der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet könne die Gabe einer entsprechenden Add-On-Therapie vorrangig mit Tacrolimus und ggf. auch mit Belimumab auch zu einem früheren Zeitpunkt sinnvoll sein.</p> |

Stellungnehmer: BMS

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>Die Aussagen der klinischen Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren stützen somit die vorliegende Evidenz. Tacrolimus ist nicht für die Behandlung des Lupusnephritis oder für die Behandlung der Grunderkrankung des systemischen Lupus erythematoses zugelassen. Belimumab ist seit April 2021 für die Lupusnephritis zugelassen. Aus den vorliegenden Leitlinien geht mit schwacher Empfehlung zwar hervor, dass Belimumab als Add-on bei Nicht-Ansprechen bzw. refraktärer Erkrankung erwogen werden kann, eindeutige Empfehlungen für die Induktions- oder die Erhaltungstherapie lassen sich jedoch nicht ableiten. Belimumab wird daher nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.</p> <p>Zusammenfassend wird für die Behandlung der Lupusnephritis eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Glukokortikoiden, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin und Mycophenolatmofetil als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> |

Literaturverzeichnis

[1] Otsuka Pharma-GmbH: Fachinformation Lupkynis 7,9 mg Weichkapseln. Online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/023880> [zuletzt angerufen am 22.06.2023].

[2] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2023): IQWiG-Berichte – Nr. 1568 Voclosporin (Lupusnephritis) Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV, Dossierbewertung zum Projekt A23-16-Version 1.0 Stand 30.05.2023. Online verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6416/2023-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Voclosporin_D-914.pdf [zuletzt abgerufen am 22.06.2023].

5.9 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 22.6.2023 |
| Stellungnahme zu | Voclosporin (Lupkynis) |
| Stellungnahme von | <i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juni 2023 eine Nutzenbewertung zu Voclosporin (Lupkynis) von Otsuka Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Voclosporin ist zugelassen in Kombination mit Mycophenolat-Mofetil zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit aktiver Lupus-Nephritis (LN) der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V). Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patient:innenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Glukokortikoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure. Der Hersteller benennt abweichend Belimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Der abweichenden Benennung der Vergleichstherapie wird nicht gefolgt, wodurch auch der adjustierte indirekte Vergleich von Voclosporin mit Belimumab als nicht verwertbar eingestuft wird. Der Hersteller beansprucht im Dossier keinen Zusatznutzen im Vergleich zu Belimumab.</p> <p>Im Entwurf für die Benennung von Kombinationen benennt der G-BA keinen in Kombinationstherapie einsetzbaren Wirkstoff.</p> | <p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p>Rückkehr zur rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis bei der Benennung von Arzneimitteln gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erforderlich</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Voclosporin nach §35a SGB V.</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Die Praxis des G-BA wies in der ersten Jahreshälfte 2023 keine auffälligen Abweichungen zu den gesetzlichen Vorgaben auf. Am 1. Juni 2023 hat der G-BA nun erstmalig im Rahmen der Veröffentlichung der Nutzenbewertung auch die jeweiligen Entwürfe für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, veröffentlicht. Das Vorgehen des G-BA ist aus einer Reihe von Gründen unzulässig und muss revidiert werden. Dies wird im Folgenden erläutert.</p> <p>Zunächst ist anzumerken, dass das Vorgehen des G-BA bei seinen Benennungen, aber auch bei Nichtbenennungen (wie hier bei Voclosporin) weder transparent noch nachvollziehbar ist. In den Entwürfen wird lediglich mit einem Satz auf das Vorgehen eingegangen. Demnach heißt es lediglich, dass der G-BA „<i>die Voraussetzungen zur Benennung der Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen [...] gemäß den gesetzlichen Vorgaben geprüft</i>“ habe. Weiter wird darauf verwiesen, dass die Prüfung „<i>unter Heranziehung der Fachinformation für das zu bewertende Arzneimittel sowie der Fachinformationen für Arzneimittel mit einer Zulassung für das zu bewertende Anwendungsgebiet unter Berücksichtigung eines bestehenden Unterlagenschutzes gemäß 5. Kapitel Verfo des G-BA</i>“ erfolgte. Hieraus wird somit weder ersichtlich, welche genauen Prüfkriterien der G-BA bei der Interpretation der jeweiligen Fachinformation angewandt hat, noch welche Arzneimittel überhaupt</p> | |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>geprüft wurden bzw. zu welcher Schlussfolgerung der G-BA dabei jeweils gekommen ist. Diese Informationen sind für die Transparenz und Nachvollziehbarkeit des Verfahrens zwingend erforderlich. Der G-BA sollte daher sein Vorgehen bereits bei der Veröffentlichung der Entwürfe für die Benennung transparent darlegen, damit es im Stellungnahmeverfahren entsprechend gewürdigt werden kann. Für das aktuelle Stellungnahmeverfahren kann nur auf die wenigen, allgemeinen Hinweise des G-BA Bezug genommen werden, die seine Praxis andeuten.</p> <p>Zentral ist, dass die vom G-BA in den Entwürfen vom 1. Juni 2023 erfolgten Vorschläge für Benennungen von Kombinationen als gesetzeswidrig einzustufen ist. Auf der Grundlage der bisherigen Entwurfs-Kombinationsbenennungen kann der Eindruck gewonnen werden, dass der G-BA eine Kombinationsbenennung bereits dann für zulässig erachtet, wenn die jeweiligen Zulassungen der einzelnen Arzneimittel eine Überschneidung in dem zugelassenen Anwendungsgebiet haben. Die Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V lautet jedoch: <i>„In dem Beschluss benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, es sei denn, der Gemeinsame Bundesausschuss hat nach Absatz 1d Satz 1 festgestellt, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt.“</i> Demnach muss eine Kombinationsbenennung nur Arzneimittel erfassen, die für eine konkrete Kombinationstherapie arzneimittelrechtlich im Sinne einer In-Label-Kombination zugelassen sind und mit der auf die damit ausdrücklich vermittelte Erlaubniswirkung abgestellt wird. Die sich andeutende Praxis des G-BA widerspricht damit</p> | |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>der arzneimittelrechtlichen Zulassung, bei dem es erforderlich ist, dass das Inverkehrbringen eines Arzneimittels zum Zwecke der Kombinationstherapie in der Zulassung erlaubt wird.</p> <p>Die Benennungen des G-BA verstoßen auch gegen die begleitenden rechtssystematischen Vorgaben. So sieht § 35a Abs. 1d SGB V vor, dass die pharmazeutischen Unternehmer die Feststellung beantragen können, ob eine Kombinationstherapie einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Diese Befreiungsmöglichkeit läuft jedoch durch die Praxis des G-BA ins Leere. Das Recht auf die Nichtbenennung wird durch das Vorgehen des G-BA vielmehr ausgehebelt. Der G-BA benennt in seinen Entwürfen wissentlich Kombinationen, die explizit nicht als Teil der arzneimittelrechtlichen Zulassung untersucht wurden, so dass hierzu keine Studien vorliegen können (es können von vornherein nur solche Kombinationstherapien zugelassen werden, deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in Zulassungsstudien untersucht wurde). Zugleich könnten solche Studien teils auch grundsätzlich nicht mehr durchgeführt werden, da diese Benennungen aufs grösste dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse widersprechen (siehe unten). So ist z.B. bei therapienaiven Kindern mit HIV-1 Infektion ≥ 14 kg bis < 6 Jahre eine Studie zum Zusatznutzen einer 7-fach-Kombination unter Verwendung von zwei Fixkombinationen eine Studie medizinisch unplausibel und damit nicht durchführbar. Die Möglichkeit einer Nichtbenennung nach §35a Abs. 1d und 3 ist für die von G-BA benannten Kombinationen somit objektiv nicht gegeben.</p> <p>Entscheidender ist jedoch, dass das Verfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V keine Bewertung auslöst, die über den gegenständlichen Prüfumfang des regulären Nutzenbewertungsverfahrens hinausgeht. Für die Kombinationstherapien soll also nicht nur kein Bedarf für das</p> | |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Antragsverfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V bestehen, viel mehr soll hierfür der Antrag sogar unzulässig sein, wenn ein Nutzenbewertungsverfahren anhängig ist. Aufgrund eines Antrags nach § 35a Abs. 1d SGB V werden und können also keine Kombinationstherapien geprüft werden, die nicht ohnehin im Rahmen der regulären Nutzenbewertung geprüft würden. Dem entspricht auch die Bewertungspraxis seit Anbeginn der AMNOG-Nutzenbewertung im Jahr 2011, wonach eine Kombinationstherapie für die AMNOG-Nutzenbewertung immer gemäß der arzneimittelrechtlichen Zulassung positiv erlaubt sein muss. In der AMNOG-Praxis wurden noch nie alle in Betracht kommenden Arzneimittel, die überschneidend zur Behandlung der betreffenden Erkrankung zugelassen waren, als potenzielle Kombinationspartner des jeweils zu bewertenden Arzneimittels angesehen, deren Zusatznutzen zu bewerten wäre. Festzuhalten ist also, dass das Vorgehen des G-BA nicht mit den gesetzlichen Vorgaben kompatibel wäre.</p> <p>Schließlich ist anzumerken, dass das Vorgehen des G-BA zu rein fiktiven und medizinisch abwegigen Benennungen führt, da u.a. auch auf die Beurteilung des Standes der medizinischen Erkenntnisse verzichtet wird. Dies wird aus der kurzen Erläuterung in den veröffentlichten Entwürfen deutlich. Demnach sei mit der Benennung <i>„keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“</i></p> | |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Mit dem Disclaimer-Charakter der o.g. Aussage wird offenkundig die ausbleibende Prüfung der benannten Kombination hinsichtlich der Plausibilität gegenüber dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse untermauert. Der Verzicht auf die Beurteilung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab ist jedoch nicht haltbar. Die Benennung als Kombinationstherapie sowie die Prüfung der Voraussetzungen für die Benennung sind gemäß §35a Abs. 1d und 3 SGB V Bestandteil der Beschlüsse über die Nutzenbewertung. Hierbei gilt nach § 7 Abs. 2 AM-NutzenV der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab für die Beurteilung. Die Möglichkeit eines Verzichts auf dieses Prüfkriterien ist also nicht gegeben (siehe oben). Zudem führt das Vorgehen des G-BA zu medizinisch abwegigen und praxisfernen Benennungen mit verheerender Signalwirkung. So werden z.B. für die Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin folgende Arzneimittel als angebliche Kombinationstherapie bei therapienaiven Kindern mit HIV-1 Infektion ≥ 14 kg bis < 6 Jahre aufgeführt: Dolutegravir (Tivicay), Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Genvoya) oder Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Biktarvy). Dabei ist unklar, ob der G-BA damit neben einer 7-fachen Therapie auch die angebliche Möglichkeit einer Mehrfachkombination aus einer 10-fach-Therapie also z.B. aus Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin + Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofoviralfenamid + Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid angedeutet. In jedem Fall würden die getroffenen Feststellungen zur angeblich möglichen Therapie therapienaiver Kinder mit solchen Kombinationen eindeutig dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse widersprechen. Medizinisch abwegig und zugleich im Widerspruch zur</p> | |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>arzneimittelrechtlichen Zulassung stehen wäre eine Kombination Emicizumab mit Faktor VIII-Präparaten zur Routineprophylaxe bei moderater Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII \geq 1% und \leq 5%) und einem schweren Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper, da eine Gabe von Faktor VIII-Präparaten dann im Rahmen einer Notfallbehandlung und nicht zur Routineprophylaxe erfolgen würde. Vergleichbare Einwände gelten auch für die anderen Benennungen vom 1. Juni 2023 wie z.B. von Dapagliflozin und Empagliflozin (beide aus der Wirkstoffklasse der SGLT 2-Hemmer) zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 % sowie Finerenon und Dapagliflozin zur Behandlung chronischer Nierenerkrankung (mit Albuminurie). Die Tragweite ausstrahlender Wirkungen solcher medizinisch abwegigen Feststellungen ist kaum abschätzbar. Sie stellen unnötig die medizinische Plausibilität der G-BA-Beschlüsse insgesamt in Frage.</p> <p>Abschließend ist somit darauf hinzuweisen, dass das neue Vorgehen des G-BA bei der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V intransparent und rechtlich unzulässig ist und zugleich regelhaft gegen den Stand der medizinischen Erkenntnisse verstößt. Der G-BA sollte sein Vorgehen zwingend überarbeiten und zu einer rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis zurückkehren.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Voclosporin

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 10. Juli 2023

von 10:00 Uhr bis 10:41 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Otsuka Pharma GmbH**:

Herr Dr. Wernitz

Frau Dr. Gutacker

Frau Lieverscheidt

Frau Krug

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh)**:

Herr Prof. Dr. Fiehn

Herr Prof. Dr. Specker

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

Frau Dr. Carnarius

Herr Lucas

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Dr. Glinzer

Frau Dr. Balko

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Merck Healthcare Germany GmbH**:

Frau Giesl

Frau Yolacan-Aydin

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

Herr Dr. Kolb

Frau Tegtmeyer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Herr Dr. Simang

Frau Hohmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Herr Dykukha

Frau Dr. Zeier

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist Montag, Anhörungstag. Wir beginnen mit Voclosporin, Anwendungsgebiet Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupus-Nephritis. Wir haben es mit einem § 35 a-Verfahren und einer Markteinführung zu tun. Basis der heutigen Anhörung ist das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Dossier und die dazu veröffentlichte Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Mai dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Otsuka Pharma GmbH, als Fachgesellschaft die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und als weitere pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Merck Healthcare Germany, MSD Sharp & Dohme, und Novartis Pharma sowie als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen und das dort verankert werden muss. Für den pharmazeutischen Unternehmer Otsuka Pharma müssten anwesend sein Herr Dr. Wernitz, Frau Dr. Gutacker, Frau Lieverscheidt und Frau Krug, für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Herr Professor Dr. Fiehn und Herr Professor Dr. Specker – Fragezeichen –, für GlaxoSmithKline Frau Dr. Carnarius und Herr Lukas, für AstraZeneca Frau Dr. Glinzer und Frau Dr. Balko,

(Frau Dr. Glinzer: Sie ist verhindert und kann nicht teilnehmen.)

für Merck Frau Giesl und Frau Yolacan-Aydin, für Novartis Herr Dr. Kolb und Frau Tegtmeyer, für Bristol-Myers Squibb Herr Dr. Simang und Frau Hohmann, für MSD Herr Dykukha und Frau Dr. Zeier sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit zur Einführung. Danach treten wir in unsere bekannte Frage-Antwort-Runde ein. Wer beginnt für den pharmazeutischen Unternehmer?

Frau Krug (Otsuka Pharma): Das mache ich, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Frau Krug, Sie haben das Wort.

Frau Krug (Otsuka Pharma): Danke. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Gremium! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, heute Stellung zu nehmen. Bevor wir auf die konkreten Punkte zu sprechen kommen, möchte ich kurz das Team von Otsuka vorstellen: Mit dabei sind Frau Dr. Claudia Gutacker, die Medizinische Direktorin, Herr Dr. Martin Wernitz, der zuständige Manager für das Verfahren sowie Frau Lisa Lieverscheidt aus der Abteilung Market Access. Mein Name ist Ilona Krug, ich leite die Abteilung Market Access bei Otsuka.

In meinen Eingangsworten möchte ich auf die folgenden Punkte eingehen: erstens auf das Erkrankungsbild der Lupus-Nephritis und den Stellenwert von Voclosporin in der Versorgung dieser schweren beeinträchtigenden Erkrankung, zweitens auf die von uns gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie Belimumab.

Ich beginne mit Punkt 1: Unser Arzneimittel Lupkynis mit dem Wirkstoff Voclosporin aus der Klasse der Calcineurin-Inhibitoren ist eine innovative, gut und schnell wirksame und gut verträgliche neue Therapieoption für die Behandlung der Lupus-Nephritis. In dieser Indikation besteht ein großer Bedarf an neuen und zielgerichteten Therapien. Lupus-Nephritis ist eine häufige und einschränkende, potenziell lebensbedrohliche Komplikation des systemischen Lupus erythematodes. Die Leistung der Nieren nimmt aufgrund der chronischen Entzündung anfänglich wenig spürbar ab. Im weiteren Verlauf kann es zu irreversiblen Schäden und

letztlich zum terminalen Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Dialyse oder Nierentransplantation kommen.

Dies ist nicht nur für die Betroffenen höchst einschneidend, es stellt auch eine enorme Belastung für die Solidargemeinschaft dar. Wenn die Lupus-Nephritis nicht frühzeitig medikamentös kontrolliert wird, verschlechtert sich sowohl die Lage der Patienten als auch die Belastung durch die notwendigen Behandlungen zunehmend. Zu Beginn der Erkrankung sind dies vor allem viele ärztliche Behandlungen sowie hohe Dosen von nebenwirkungsreichen Glucocorticoiden und anderen unspezifischen Immunsuppressiva. Zu nennen sind hier unter anderem immunsuppressive Zytostatika, die fruchtschädigend sind und bei beiden Geschlechtern zur Sterilität führen können. Im späteren Krankheitsverlauf sind bereits alltägliche Aufgaben für die betroffenen Patienten oft eine Herausforderung, was meist mit einer Arbeitsunfähigkeit einhergeht und sehr großen psychosozialen Druck auf die Betroffenen ausübt.

Der vollständige Funktionsverlust der Niere geht mit einer bis zu 26-fach erhöhten Sterblichkeit einher. Die Betroffenen sind junge Menschen, deren Familienplanung und Karriereziele durch die Erkrankung und die nebenwirkungsreichen Medikamente stark beeinträchtigt sind. Die bisherige prädominante Therapie beruhte auf nebenwirkungsreichen und unspezifischen Immunsuppressiva. Diese sind mit Ausnahme von Cyclophosphamid nicht zur Behandlung der Lupus-Nephritis zugelassen. Neben der Möglichkeit der Fruchtschädigung und Sterilität, die beim genannten Patientenkollektiv die Familienplanung erschweren oder sogar unmöglich machen kann, besteht bei Cyclophosphamid die Gefahr schwerer Nebenwirkungen wie Übelkeit, Knochenmarkaplasie, Haarausfall und für Sekundärmalignome. Zudem stellen diese Wirkstoffe nur eine Basistherapie dar, die bei vielen Patienten nicht ausreicht, um eine renale Remission zu erreichen.

Daher besteht ein dringender medizinischer Bedarf für neuartige, zielgerichtete und gut verträgliche Arzneimittel, die mit alternativen Wirkmechanismen die Therapielandschaft erweitern. Entscheidend dabei ist, dass ein solches Arzneimittel neben einer guten Wirksamkeit und Verträglichkeit auch über einen schnellen Wirkeintritt verfügt. Dies ist wichtig für den langfristigen Erhalt der Nierenfunktion. Nach Jahrzehntelangem Stillstand in dieser Indikation wurde mit dem auf B-Zellen gerichteten Belimumab im Jahr 2021 erstmals ein zielgerichteter Immunmodulator als Add-on spezifisch für die Behandlung der Lupus-Nephritis zugelassen.

Mit Voclosporin, das vor allem auf T-Zellen wirkt, steht nunmehr ein zweiter spezifischer Immunmodulator als Add-on im Sinne einer Multi-Target-Therapie zur Verfügung. Es ist eine wichtige Entwicklung, dass nunmehr in diesem Therapiegebiet mit hohem ungedecktem therapeutischem Bedarf eine Auswahl an zielgerichteten Therapien mit verschiedenen Wirkmechanismen zur Verfügung gestellt werden kann. Voclosporin hat den Vorteil der oralen Gabe. Es wirkt schnell, was langfristig die Wahrscheinlichkeit eines terminalen Nierenversagens verringern kann. Nicht umsonst heißt es bei der Behandlung der Lupus-Nephritis: time ist nephron. Diese schnelle und gute Wirksamkeit zeigt Voclosporin bei guter Verträglichkeit.

Zum zweiten Punkt, unserer Wahl der zVT: Im Rahmen der Nutzenbewertung von Voclosporin sehen wir Belimumab als einzige zweckmäßige Vergleichstherapie an. Belimumab ist das einzige Arzneimittel, das im gleichen Anwendungsgebiet wie Voclosporin zugelassen ist. Es handelt sich sowohl bei Voclosporin als auch bei Belimumab um Therapien, die als Add-on zur immunsuppressiven Basistherapie zur Behandlung der Lupus-Nephritis eingesetzt werden. Für Belimumab liegt mit der BLISS-LN eine Endpunktstudie vor, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurde. Belimumab ist seit mehr als zwei Jahren für die Lupus-Nephritis zugelassen und damit im Versorgungsalltag etabliert. In der EULAR-Leitlinie ist es bereits seit 2019 empfohlen. Außerdem werden in den sich derzeit in Überarbeitung befindlichen

Leitlinien, der KDIGO und der EULAR, Voclosporin und Belimumab gleichermaßen im Therapiealgorithmus bei nicht ausreichender Basistherapie empfohlen.

Die im SGB V, der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln sowie der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses benannten Kriterien zur Herleitung der zVT sehen wir einzig für Belimumab als erfüllt an. Aus diesem Grund haben wir ein entsprechendes Dossier mit einem indirekten Vergleich von Voclosporin versus Belimumab eingereicht. Auf der Basis des indirekten Vergleiches beanspruchen wir keinen Zusatznutzen von Voclosporin gegenüber Belimumab. Wir konnten zeigen, dass beide Therapien gleichartig wirksam und verträglich sind.

Mit diesen kurzen einleitenden Worten möchte ich zunächst abschließen und freue mich auf die anschließende Diskussion. – Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Krug, für diese Einleitung. Meine erste Frage geht an die Kliniker, Herrn Professor Fiehn und Herrn Professor Specker. Der entscheidende Punkt, der von Frau Krug angesprochen wurde, ist der der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Deshalb meine Frage: Wie werden Patientinnen und Patienten mit aktiver Lupus-Nephritis der Klassen III, IV oder V im klinischen Alltag behandelt? Wie sieht es im Leitliniendiskussionsgeschehen aus? Frau Krug hat gerade dazu Stellung genommen, und das ist die wichtigste Frage, über die wir uns unterhalten müssen. Vor diesem Hintergrund wäre ich dankbar, wenn Sie uns etwas Erhellung geben könnten. Ihre schriftliche Stellungnahme haben wir gelesen, aber das im Protokoll zu haben, wäre wichtig. Wer möchte beginnen?

Herr Prof. Dr. Specker (DGRh): Vielen Dank für die Möglichkeit, hier Stellung zu nehmen. Es handelt sich bei Voclosporin um eine Add-on-Therapie bei der Behandlung der Lupus-Nephritis zur Standardtherapie. Die Standardtherapie ist entweder MMF oder Cyclophosphamid. In der Studie von Voclosporin wurde MMF genommen, was inzwischen zwei Drittel der Fälle betrifft, die bei Lupus-Nephritis behandelt werden. Da zeigte sich gegenüber der alleinigen MMF-Therapie eine für unser Empfinden deutliche Besserung der renalen Response und vor allen Dingen ein frühzeitiger Rückgang der Proteinurie, also der Eiweißausscheidung über die Nieren.

Eine ähnliche und deshalb für mich vergleichbare Therapie wäre die Add-on-Therapie bei der Lupus-Nephritis mit dem Belimumab, das bei derselben Hintergrundmedikation, also MMF, auch als Add-on-Therapie zugelassen ist und einen gewissen Langzeiteffekt zeigt, aber a) nicht so schnell und b) nicht so deutlich und vor allem auch nicht so deutlich auf die Proteinurie. Wir wissen, dass die Proteinurie, also das Ausmaß der Eiweißausscheidung, mit der wichtigste Prognosefaktor für das Ansprechen einer Lupus-Nephritis im Hinblick auf den Langzeitoutcome der renalen Funktion, sprich: der Gefahr der Dialysepflichtigkeit, ist. Das heißt, wenn man innerhalb der ersten sechs bis zwölf Monate die Proteinurie deutlich senken kann, ist der Outcome über sieben bis zehn Jahre hinweg betrachtet – aus anderen Studien heraus – für die Nieren deutlich besser, als wenn man die Proteinurie nicht so deutlich hat senken können. Genau das ist bei dem Voclosporin gezeigt worden.

Vergleichbar wäre es sonst noch mit der sogenannten Multi-Target-Therapie, die im asiatischen Raum mit Tacrolimus gemacht, das auch ein Calcineurin-Inhibitor ist, der mit MMF kombiniert wird. Dazu haben wir schon länger Daten, dass es gut anspricht, allerdings nur von asiatischen Kohorten. Das Tacrolimus ist für diese Indikation nicht zugelassen, sodass für meine Begriffe die einzige anzuwendende Vergleichstherapie das Belimumab ist, auch wenn es im Hinblick auf die Effektivität in meinen Augen in einer anderen Liga spielt, eben in einer schwächeren. – Vielleicht reicht das als erste Stellungnahme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Specker. – Herr Professor Fiehn.

Herr Prof. Dr. Fiehn (DGRh): Ich will noch betonen, wie wichtig es für uns ist, dass wir verschiedene Substanzen zur Behandlung der Lupus-Nephritis haben, weil wir sehr schnell an unsere Grenzen kommen. Das ist immer noch eine schwere Erkrankung, die zur terminalen Niereninsuffizienz führen kann. Die Stellungnahme des IQWiG dazu war so, dass sie sagen, die zweckmäßige Vergleichstherapie sei in den Studien nicht berücksichtigt worden, weil kein Switch zwischen dem MMF, dem Mycophenolat Mofetil, und dem Cyclophosphamid getestet wurde. Da müssen wir sagen, das ist in der Realität nicht der Fall. Der wichtige Entscheidungspunkt bezüglich MMF und Cyclophosphamid bei unseren Patienten zu Beginn ist oft, welche der beiden Substanzen wir nehmen – es gibt Gründe gegen Cyclophosphamid, zum Beispiel Ovarialtoxizität –, und dann wird die Entscheidung getroffen.

Genau in diesem Sinne hat der G-BA am 21. September 2017 eine Stellungnahme abgegeben, dass MMF eine zweckmäßige Alternative zum Cyclophosphamid ist. Die Studien, in denen MMF als Basisimmunsuppressivum gegeben wurde, sind durchaus der Realität entsprechend und würden auch die zweckmäßige Vergleichstherapie sein. Da das Voclosporin sicherlich nicht am Anfang, sondern in einem zweiten Schritt käme, muss ich Christoph Specker zustimmen, dass das Belimumab dann das Medikament ist, das im Vergleich zum Voclosporin die zweckmäßige Vergleichstherapie wäre. Aber dass die Studien mit einem durchgehenden MMF gemacht wurden, ist durchaus der Realität entsprechend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Fiehn. – Jetzt kommt die erste Frage von Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Bickel: Vielen Dank. Dazu würde ich gern nachfragen. Ich habe jetzt von den Klinikern vernommen, dass bei zwei Dritteln der Patienten MMF die Therapie ist. Es gibt die Studien, die der pU zumindest erwähnt hat. Ausgewertet hat er sie nicht. Aber Sie würden nach wie vor sagen, diese Studien sind nicht das Richtige, sondern eigentlich hätte er sich gegen Belimumab vergleichen müssen. Wir wollen noch einmal herausarbeiten, was das bedeutet. Müssen wir die zVT ändern, dann wäre Belimumab möglicherweise die alleinige zVT, oder ist das irgendwie ein Blumenstrauß, in dem Belimumab möglicherweise berücksichtigt werden muss? Oder ist die zweckmäßige Vergleichstherapie, wie sie der G-BA festgelegt hat, das Richtige? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Herr Professor Specker.

Herr Prof. Dr. Specker (DGRh): Ich wollte zu den zwei Dritteln etwas sagen. Zwei Drittel oder sogar drei Viertel der Therapien, die wir zur Induktionstherapie der proliferativen Lupus-Nephritis machen, sind die aktiven Lupus Nephritiden Klasse III, IV, eventuell in Kombination mit V. Alleinige V würde schon nicht mehr dazugehören, weil das dann die membranöse wäre. Die machen wir in zwei Dritteln bis drei Vierteln der Fälle mit MMF und nicht mit Cyclophosphamid. Da ging es erst einmal nur um die Grundinduktionstherapie MMF versus Cyclophosphamid. Behandeln muss man die alle. Die Frage, wann man Cyclophosphamid und wann MMF gibt, hat Herr Professor Fiehn gerade erläutert. Die ist patientenindividuell abhängig und dergleichen mehr.

Im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie ist für mich die Situation folgende: Die Zulassung sieht sowohl für Voclosporin die Add-on-Therapie zur Induktionstherapie mit MMF vor und für Belimumab dasselbe, allerdings auch für Cyclophosphamid. Die Daten für Belimumab sind allerdings, was Cyclophosphamid angeht, schon wieder deutlich schlechter, und für MMF sind sie nicht so gut wie die für Voclosporin. Aber wenn man es im Szenario der klinischen Anwendung ansiedelt: Ich muss die Patienten sowieso behandeln, entweder mit MMF oder mit Cyclophosphamid. Wenn ich, was die Mehrzahl der Fälle darstellt, mit MMF behandle, sollte ich mir überlegen, ob ich insbesondere bei Patientinnen mit einer großen Proteinurie, also mit einer hohen Eiweißausscheidung, durch die zusätzliche Gabe eines zweiten zugelassenen Medikaments, in dem Fall Belimumab oder Voclosporin, die Remission schneller induziere und damit eine höhere Chance habe, die Nierenfunktion zu erhalten. Da schneidet Voclosporin besser ab als Belimumab, und das würde ich in dem Sinne vergleichen.

Von der Wirkstärke, von der Schnelligkeit der Wirkung her, sind sie nicht so sehr zu vergleichen, aber vom Einsatzgebiet und der Zulassung her wäre das für meine Begriffe die adäquate Vergleichstherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Specker. – Ergänzungen, Herr Fiehn?

Herr Prof. Dr. Fiehn (DGRh): Ich habe im Moment nichts zu ergänzen. Wir hatten das schon ausgeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, okay?

Frau Bickel: Ja, okay. Vielleicht frage ich gleich noch einmal nach. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wernitz vom pU noch dazu.

Herr Dr. Wernitz (Otsuka Pharma): Ich wollte auf die Frage noch ergänzend antworten. Sie haben gefragt, ob diesbezüglich eine Vergleichsstudie hätte durchgeführt werden sollen. Belimumab war zum Zeitpunkt des Zulassungsprogramms von Voclosporin noch nicht zugelassen. Insofern war es keine Option, weshalb wir den indirekten Vergleich für die Nutzenbewertung eingereicht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wernitz. – Frau Witt, GKV-SV.

Frau Dr. Witt: Ich habe eine Frage zur Therapie allgemein. Könnten Sie noch etwas zum Stellenwert von Azathioprin sagen, das eine Zeit lang in den Leitlinien auftauchte? Vor allem interessiert mich der Unterschied zwischen der Induktions- und Erhaltungstherapie. Wenn ich das richtig nachvollziehen konnte, unterscheidet sich das vor allem in den Dosierungsschemata, dass man in der Erhaltungstherapie auch eine Deeskalation versucht. Wenn Sie hierzu noch etwas ausführen könnten, wäre ich Ihnen dankbar. Eine weitere Frage wäre: Wie häufig überprüft man das Ansprechen? Nach welchen Zeiträumen schauen Sie, wie gut das Ansprechen ist? Wie regelmäßig wird das gemacht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Witt. – Wer möchte darauf antworten?

Herr Prof. Dr. Specker (DGRh): Ich kann beginnen: Azathioprin hat nur einen Stellenwert in der Erhaltungstherapie. Die Erhaltungstherapie wird zwischen drei und fünf Jahre nach Erreichen der renalen Remission durchgeführt, also als Verlängerung einer Induktionstherapie. Diese kann mit Azathioprin erfolgen, vorzugsweise dann, wenn die Induktionstherapie mit Cyclophosphamid durchgeführt wurde. Wurde sie mit MMF durchgeführt, wird eher empfohlen, MMF weiter über drei Jahre als Erhaltungstherapie zu geben.

Zur Deeskalation in der Erhaltungstherapie: Da muss man unterscheiden. Für Voclosporin ist es eindeutig ein Teil der Induktionstherapie. Es optimiert die Response im Hinblick auf die renale Remission in der Induktionsphase, also in den ersten sechs bis zwölf Monaten. Danach sollte die renale Beteiligung in Remission gekommen sein. Belimumab wird in demselben Setting gegeben, auch als Teil der Induktionstherapie begonnen, allerdings dann länger fortgeführt, sodass es in den Zulassungsstudien für Belimumab in die Phase der Erhaltungstherapie gegangen ist, wo die Patienten dann umgestellt wurden. Das war bei den Voclosporin-Studien insofern nicht notwendig, weil die Induktionstherapie nur mit MMF erfolgte und nicht mit Cyclophosphamid, sodass das MMF, wie es normalerweise passiert, von der Induktionstherapie in die Erhaltungstherapie überführt wurde; meist mit derselben Dosierung.

Wenn die Patienten dann in die Remission kommen, geht man oft mit der Dosierung des MMF langsam herunter. Es handelt sich oft um junge Frauen. Das heißt, sie haben öfter die Problematik der Familienplanung. Dann darf man MMF nicht geben. Da würde man zum Beispiel MMF schrittweise reduzieren und entweder durch Azathioprin ersetzen, weil das

schwangerschaftskompatibel wäre, oder sehen, ob sie vielleicht sogar nur noch mit Hydroxychloroquin auskommen. Dann ist man aber weit jenseits der Induktionsphase.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Specker. – Herr Professor Fiehn.

Herr Prof. Dr. Fiehn (DGRh): Ich habe nichts zu ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wernitz.

Herr Dr. Wernitz (Otsuka Pharma): Ich will noch zu der Frage Azathioprin ergänzen. Zum einen ist es für die Behandlung der Lupus-Nephritis nicht zugelassen, zum anderen gibt es eine direkte Vergleichsstudie zum Mycophenolat Mofetil, in der es unterlegen war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Witt, ist die Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Witt: Gern eine Nachfrage: Das Ansprechen überprüfen Sie nach sechs Monaten, zwölf Monaten, oder wird das zwischendurch häufiger geprüft?

Herr Prof. Dr. Specker (DGRh): Wir überprüfen die sehr viel häufiger. Wenn sie mit einer fluoriden Lupus-Nephritis zu uns kommen, überprüfen wir sie mindestens nach den ersten vier Wochen, meist schon nach den ersten zwei Wochen und am Anfang im zwei- bis vierwöchentlichen Abstand, bis man eine erste Response gesehen hat, also einen Rückgang der Proteinurie, eine Besserung der humoralen Aktivitätszeichen der Lupus-Nephritis. Dann kann man die Intervalle der Kontrolle eventuell etwas ausdehnen, aber ich würde sagen, in den ersten sechs Monaten mindestens monatlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Specker. – Frau Witt, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Witt: Ja. Dürfte ich auch hier gleich weiter nachfragen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Witt: Wenn das Ansprechen nach Ihrer Beurteilung nicht ausreichend ist, was machen Sie dann? Gehen Sie gleich in einen Therapiewechsel bzw. nehmen Sie das Belimumab dann schon dazu? Ich stelle mir die Frage: Bei einer Induktionstherapie, wie ich das jetzt herausgehört habe, würden Sie nicht primär therapienative Patienten, die zum ersten Mal die Lupus-Nephritis behandelt bekommen – – Dann würden Sie erst Mycophenolat Mofetil oder Cyclophosphamid probieren, je nachdem, und dann erst entscheiden, wann Sie jeweils Add-on-Therapie dazu nehmen?

Herr Prof. Dr. Specker (DGRh): Das könnte man so sehen. So war es vielleicht bisher auch. Aber mit der Zulassung von Voclosporin würde ich bei einer Patientin, die eine signifikante Proteinurie, also eine hohe Eiweißausscheidung, hat den Calcineurin-Inhibitor nehmen. So haben wir es bis jetzt – ich muss einmal sagen, out of label – mit dem Tacrolimus gemacht. Das heißt, die schnellere Reduktion der Proteinurie kennen wir schon vom Tacrolimus, und die haben wir schon in der frühen Phase genommen. Wenn die Patienten mit MMF ihre Induktionstherapie bekamen, haben wir gesehen: Sprechen sie an, ja oder nein? Wenn sie angesprochen haben, hat man sich damit begnügt. Wenn sie nicht angesprochen haben, musste man sich überlegen, ob man doch auf Cyclophosphamid wechselt oder ob man durch eine Dosiserhöhung des MMF noch etwas erreichen kann. Aber dann ist man meist schon in der Phase von zwei bis drei Monaten.

Das heißt, die Frage des besseren Outcomes der renalen Response würde man lieber früher beantworten. Das kann man relativ gut daran festmachen, wie groß die Proteinurie ist. Bei einer sogenannten großen Proteinurie würde man durch die Zugabe des Voclosporins relativ schnell eine Response sehen. Das wäre beim Belimumab, das man zum selben Zeitpunkt dazu gibt, erst viel später zu sehen, wenn es überhaupt wirkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Specker. – Frau Witt?

Frau Dr. Witt: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Bickel: Sie sprachen gerade die Proteinurie an. Wird das in den Klassen III, IV, V in irgendeiner Weise abgebildet? Ist die Proteinurie dort Bestandteil? Eine weitere Frage: Setzen Sie das Voclosporin auch als Monotherapie oder immer als Add-on-Therapie ein?

Herr Prof. Dr. Specker (DGRh): Voclosporin haben wir noch nicht so lange, aber wenn ich es mit Tacrolimus vergleiche, immer als Add-on, nicht als alleinige Therapie. Die Proteinurie ist zwar Bestandteil der proliferativen Lupus-Nephritis, kann aber unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Je stärker die Entzündung in den Glomerula der Nieren ist, umso größer ist die Proteinurie und damit die Gefahr, dass die Patienten dauerhaften Schaden an der Niere davontragen. Das heißt, Sie können sowohl eine Typ IV-Nephritis – – Das ist die klassische, die aktivste Form, die III ist etwas weniger aktiv, die V ist eine Übergangsform, und öfter gibt es auch Mischformen. Da können Sie eine Proteinurie – ich sage einmal – von einem Gramm in 24 Stunden haben, was noch relativ wenig ist, oder Sie können acht Gramm in 24 Stunden haben. Das ist extrem viel. Letztere Patienten liegen meist stationär, weil sie nephrotisch sind – das heißt, hydroptisch – und die Nierenfunktion allein aufgrund der prärenalen Komponente zu verlieren drohen, weil die Flüssigkeit durch den Eiweißmangel in den dritten Raum abdriftet. Deshalb ist das Ausmaß der Proteinurie so wichtig, aber auch der Rückgang der Proteinurie in der Urinuntersuchung ist ein erstes Zeichen der Response.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Specker. – Herr Professor Fiehn.

Herr Prof. Dr. Fiehn (DGRh): Ich wollte nur sagen, damit Sie es verstehen: Die Einteilung in die Klassen III, IV usw. ist rein histologisch, eine histologische Gradierung. Ich wollte noch einmal betonen, welch unterschiedliches Profil die Patienten mit der Lupus-Nephritis haben, wo wir entsprechend des Profils, zum Beispiel einer großen Proteinurie, unterschiedliche Medikamente primär oder sekundär einsetzen. Deshalb ist es so wichtig, dass wir mit einem Calcineurin-Inhibitor ein neues Werkzeug haben, bestimmte Patienten zu behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Fiehn. – Frau Bickel, ist die Frage beantwortet, oder haben Sie weitere Fragen?

Frau Bickel: Nein, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen, bitte. – Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink: Ich will die Gelegenheit nutzen, weil eben angeklungen ist, dass Voclosporin besser wäre als Belimumab, kurz noch etwas zur Datensituation zu sagen, weil wir keine vergleichenden Daten von Voclosporin versus Belimumab haben. Wir haben im Dossier die Situation, dass keine Auseinandersetzung mit der Fragestellung und der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA stattgefunden hat. In diesem Kontext haben wir die Umsetzung diskutiert. Der pharmazeutische Unternehmer hat das nicht aufbereitet und sich auch in der Stellungnahme dazu nicht geäußert. Wir hatten die Situation, dass alle Patientinnen und Patienten einheitlich ein bestimmtes Regime bekommen haben und wir relativ wenige Informationen dazu hatten, wo die eigentlich hergekommen sind. Es war offensichtlich eine sehr unterschiedliche Krankheitsdauer.

Die EMA hat teilweise thematisiert, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten auf bestimmte Substanzen refraktär war, und wir konnten nicht nachvollziehen, dass das Mycophenolat-Regime tatsächlich für alle Patientinnen und Patienten eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist; nur um das noch einmal einzusortieren. Wir haben auch keine entsprechende Aufbereitung der Einzelstunden für diesen Vergleich.

Wir haben uns in einigen Punkten zu dem adjustierten indirekten Vergleich positioniert, nämlich vor dem Hintergrund, dass die Studie AURORA-2, die Sie primär für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen haben, eine Extensionsstudie war. Man muss sagen, das ist kein randomisierter Vergleich mehr, weil ein Großteil der Patientinnen und Patienten während der Studie AURORA-1 – das war die erste Phase – ausgestiegen sind oder beim Übergang von AURORA-1 in AURORA-2 nicht mehr weitergemacht haben, sodass wir die Daten der Studie AURORA-2 hier nicht verwenden können und wir einen adjustierten indirekten Vergleich brauchen, der eine vergleichbare Studiendauer abbildet. Dazu haben Sie nichts nachgeliefert. Wir haben für diese Einjahresvergleichsdaten aus den beiden Armen ausschließlich Angaben zu einem Endpunkt. Man muss ungeachtet weiterer Ehrlichkeitsprüfungen sagen: In der BLISS-Studie zu Belimumab war beispielsweise Cyclophosphamid durchaus erlaubt und wurde gegeben. – Das nur noch einmal, um das einzusortieren.

Die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer lautet, warum Sie zu dem adjustierten indirekten Vergleich nichts nachgeliefert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Wer möchte vom pU etwas dazu sagen? – Herr Wernitz, bitte.

Herr Dr. Wernitz (Otsuka Pharma): Zunächst einmal zur zVT: Die Bestimmung der zVT ist Hauptbestandteil des Nutzenbewertungsverfahrens. Wir sehen, wie gesagt, Belimumab als zVT, wie es die Kliniker bestätigt haben. Sie haben Ihnen bereits in der Anhörung bestätigt, dass dieser Switch von einem Medikament zum anderen, wie Sie ihn unterstellen, in der Klinik nicht gemacht wird.

Was die Studien angeht: Beim Vergleich ist es so: Die Patienten in AURORA-2 waren durch die AURORA-1 schon randomisiert. Deshalb sind sie, auch wenn das eine Extensionsstudie war, randomisiert weitergeführt worden. Aber nichtsdestotrotz, ein indirekter Vergleich hat prinzipiell methodische Limitationen. Das liegt in der Natur der Sache eines indirekten Vergleichs. Wir haben aber zahlreiche Sensitivitätsanalysen durchgeführt mit Datenschnitt zwei Jahre, nach drei Jahren oder auch nur AURORA-1, wo wir immer gezeigt haben, Voclosporin ist vergleichbar wirksam wie Belimumab und gut verträglich. Insofern ist da keinerlei Verzerrung zu sehen, weil das Ergebnis durch die Sensitivitätsanalysen immer dasselbe war.

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

Frau Nink: Nur kurz: Das eine ist: Nicht für alle Patienten ist die Mycophenolat-Therapie weitergeführt worden. Es gab Patienten, wo gewechselt wurde. Das andere ist: Wir haben dann keine Daten gegenüber Belimumab, weil es die nur für einen Endpunkt gibt. Der Kritikpunkt, damit keine Missverständnisse aufkommen, war nicht, dass danach noch einmal randomisiert werden sollte, auf keinen Fall. Natürlich sollte die Randomisierung fortgeführt werden. Der Kritikpunkt ist, dass zu viele Patienten in der Analyse fehlen, und wir können nicht davon ausgehen, dass die zufällig fehlen. Da sind unterwegs einfach zu viele Patienten verlorengegangen, sodass wir sie nicht heranziehen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wernitz.

Herr Dr. Wernitz (Otsuka Pharma): Wie gesagt: Ein indirekter Vergleich hat immer methodische Limitationen. Wir haben immer dann Vergleiche mit der BLISS-LN-Studie durchgeführt, wenn es methodisch möglich war. Es waren publizierte Daten und nicht auf patientenindividueller Ebene, sondern aggregierte Daten. Immer wenn es methodisch möglich und medizinisch sinnvoll war, haben wir die Vergleiche durchgeführt. Sie sind alle im Dossier enthalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink, nehmen Sie es zur Kenntnis?

Frau Nink: Ja. Es gibt keine weiteren Daten. Das nehme ich zur Kenntnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Haben wir das richtig verstanden, dass Sie die Zulassungsstudien AURORA-1 und Aura-LV im Modul nicht aufbereitet und haben und daraus keinen Zusatznutzen ableiten wollen, sondern dass Sie aufgrund Ihres Vorschlags einer Änderung der zVT darauf verzichten? Haben wir das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wernitz.

Herr Dr. Wernitz (Otsuka Pharma): Nach unserer Auffassung ist Belimumab die zweckmäßige Vergleichstherapie. Dementsprechend haben wir den indirekten Vergleich durchgeführt und die Daten entsprechend eingefügt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel?

Frau Bickel: Vielen Dank. Darf ich noch eine Anschlussfrage stellen, Herr Professor Hecken?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Bickel: Wann genau sind die Leitlinienänderungen zu erwarten? Die Kliniker haben eben davon gesprochen, dass es einen Algorithmus gibt. Da ist einmal die Frage, wie hoch die Proteinurie ist. Wann finden wir das in den Leitlinien? Wann sind die veröffentlicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Specker.

Herr Prof. Dr. Specker (DGRh): Die aktualisierten europäischen Leitlinien von 2023 wurden gerade auf dem EULAR in Mailand vorgestellt. Da ist Voclosporin oder Calcineurin-Inhibition allgemein gefasst auch Bestandteil der Induktionstherapie in den Leitlinien für die Lupus-Nephritis. Das ist bis jetzt noch nicht veröffentlicht, weil es nur auf dem Kongress gezeigt wurde. Publiziert werden soll es im III. Quartal in den *Annals of the rheumatic diseases*.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Specker. Haben Sie eine Ergänzung, Herr Professor Fiehn?

Herr Prof. Dr. Fiehn (DGRh): Ich wollte nur ergänzen, dass ich Frau Ninks Kritik an den Daten, wie sie eingereicht waren, verstehe. Das kann man bestimmt diskutieren. Ich finde es nur schade, wenn ein wichtiges Medikament, das für uns eine große Rolle für die Behandlung der Patienten spielen kann, unter der Möglichkeit des wirtschaftlichen Einsatzes für Rheumatologen leidet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Specker.

Herr Prof. Dr. Specker (DGRh): Mir ist nicht klar, ob wir als Kliniker zu den formellen Anfragen an den Unternehmer Stellung nehmen, was die Studien angeht. Wenn wir das sollen, würde ich noch auf eines hinweisen wollen: Natürlich haben die indirekten Vergleiche immer ihre Schwachpunkte. Das muss man nicht in Abrede stellen. Nur: Bei der BLISS-LN-Studie handelt es sich um eine Zweijahresstudie, deshalb auch Erhaltungstherapie, und bei der AURORA-2 handelt es sich um die LTE. Aber AURORA-1 ist die Hauptstudie mit dem deutlich besseren Ergebnis, und das schon nach zwölf Monaten. Wenn man zum Beispiel nur die Placebo-Response nimmt, die durchaus vergleichbar war, war die Response auf Voclosporin nach zwölf Monaten in der AURORA-1 schon deutlicher als nach 24 Monaten in der BLISS-LN-Studie für die Verumsubstanz, wobei die Placebo-Antwort in der AURORA-Studie etwas schlechter war, aber im gleichen Range mit um die 20 Prozent als in der BLISS-LN-Studie nach zwei Jahren mit um die 30 Prozent. Ich glaube, die Drop-out hat es nur in der Long-term Extension so gegeben und nicht in der AURORA-1. Dazu müsste ich aber noch einmal in die Studiendaten schauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Wernitz.

Herr Dr. Wernitz (Otsuka Pharma): Ich würde gern zu den Leitlinien ergänzen: Die KDIGO-Leitlinien werden derzeit auch aktualisiert. Die überarbeitete Fassung befindet sich im

Internet zum Review. Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie hat im Rahmen der Frühberatung zur Frage der zVT zum Protokoll der Geschäftsstelle gegeben, dass die deutsche Leitlinie mit Belimumab geändert wird.

Was die Drop-outs angeht: Es ist ein bekanntes Faktum, dass nach der Phase-III-Studie RCT in eine Verlängerungsstudie Leute ausscheiden. Das ist auch nicht anders als bei anderen Substanzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, ist die Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Bickel: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, sofern das gewünscht ist, zusammenzufassen, was sich aus Ihrer Sicht in den letzten 40 Minuten an bemerkenswerten Äußerungen oder Gegebenheiten ergeben hat. Frau Krug, machen Sie das wieder?

Frau Krug (Otsuka Pharma): Genau, das mache ich wieder.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Krug (Otsuka Pharma): Vielen Dank für den Austausch. Die Diskussion hat gezeigt, welcher ungedeckte medizinische Bedarf bei der Lupus-Nephritis vorliegt und welchen Mehrwert Voclosporin als neue zusätzliche Therapieoption bringen kann. Wie erläutert, sehen wir Belimumab als einzige zweckmäßige Vergleichstherapie an. Daher sollte der indirekte Vergleich von Voclosporin versus Belimumab herangezogen werden. Mit diesem konnten wir eine Vergleichbarkeit von Voclosporin versus Belimumab zeigen und beanspruchen damit keinen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an die beiden klinischen Experten, auch an den pharmazeutischen Unternehmer für das Beantworten von Fragen. Danke an diejenigen, die gefragt haben. Wir werden das selbstverständlich noch einmal im Lichte der Anhörung diskutieren und unsere Beratungsverfahren und unsere Bewertung fortsetzen. Herzlichen Dank, dass Sie bei uns waren. Ich verabschiede mich von Ihnen und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 10:41 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-406 Voclosporin

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Voclosporin
[Lupus Nephritis]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis (Beschluss vom 11.04.2017)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff ATC-Code Handelsname | Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation) |
|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Voclosporin Lupkynis® | Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Lupkynis® ist in Kombination mit immunsuppressiven Basistherapien zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V) indiziert. |
| Biologika | |
| Belimumab Benlysta® | Benlysta ist indiziert als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen. Benlysta ist in Kombination mit immunsuppressiven Basistherapien zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupusnephritis indiziert. |
| Antimalariamittel | |
| Chloroquin Resochin® | Systemischer Lupus erythematodes. |
| Hydroxychloroquin Quensyl® | Systemischer Lupus erythematodes |
| NSAID – u.a. Indometacin; Ibuprofen | |
| Indometacin Indomet- ratiopharm® | Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei <ul style="list-style-type: none"> • akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) |
| Ibuprofen | Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| | |
|---|---|
| Ibuprofen STADA® | <ul style="list-style-type: none"> • akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) <p>Sonstige Hinweise Ibuprofen STADA® sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei systemischem Lupus erythematoses (SLE) [...] |
| Glucocorticoide – u.a. Prednisolon, Prednison, Betametason | |
| Prednisolon Prednisolon- ratiopharm® | <p>Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autoimmunerkrankungen: z. B. [...] chronisch discoider und subakut cutaner Lupus erythematoses (DS: b –a) <p>aktive Phasen von rheumatischen Systemerkrankungen (DS: a, b): systemischer Lupus erythematoses, [...]</p> |
| Betamethason CELESTAMINE® | <p>Orale Anfangsbehandlung von Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematoses (insbesondere viszerale Formen).</p> <p>Dosierung: Aktive Phasen von rheumatischen Systemerkrankungen: Systemischer Lupus erythematoses 6–15mg/Tag.</p> |
| Immunsuppressiva | |
| Azathioprin Azathioprin- ratiopharm® | <p>Azathioprin ist in Fällen der folgenden Erkrankungen bei Patienten, die Steroide nicht vertragen, die steroidabhängig sind oder bei denen trotz hochdosierter Behandlung mit Steroiden keine ausreichende oder nachhaltige therapeutische Wirkung erzielt werden kann, angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - systemischer Lupus erythematoses. |
| Zytostatika | |
| Cyclophosphamid Endoxan® | <p>Bedrohlich verlaufende „Autoimmunkrankheiten“: Schwere, progrediente Formen von Lupus Nephritis und Wegener-Granulomatose.</p> <p>Eine Behandlung von Lupus Nephritis und Wegener-Granulomatose mit Endoxan® sollte nur durch Ärzte erfolgen, die über spezielle Erfahrungen zu den Krankheitsbildern und zu Endoxan® verfügen.</p> |

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-415 (Deucravacitinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 11. Januar 2022

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis..... | 3 |
| 1 Indikation..... | 4 |
| 2 Systematische Recherche..... | 4 |
| 3 Ergebnisse..... | 5 |
| 3.1 Cochrane Reviews..... | 5 |
| 3.2 Systematische Reviews..... | 8 |
| 3.3 Leitlinien..... | 23 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie..... | 34 |
| Referenzen..... | 37 |
| Anhang..... | 39 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|---|
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| AZA | Azathioprin |
| CYC | Cyclophosphamid |
| ESKD | end-stage kidney disease |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GFR | glomeruläre Filtrationsrate |
| GIN | Guidelines International Network |
| GoR | Grade of Recommendations |
| HCQ | Hydroxychloroquin |
| HR | Hazard Ratio |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KI | Konfidenzintervall |
| LoE | Level of Evidence |
| LN | Lupus nephritis |
| MMF | Mycophenolatmofetil |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NMA | Network meta-analysis |
| OR | Odds Ratio |
| RR | Relatives Risiko |
| RTX | Rituximab |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| SLE | systemischer Lupus erythematodes |
| TRIP | Turn Research into Practice Database |
| WHO | World Health Organization |

1 Indikation

Systemischer Lupus erythematoses (inkl. Lupus-Nephritis).

Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Systemischer Lupus erythematoses (inkl. Lupus-Nephritis)* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 26.11.2021 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 857 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 13 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Tunnicliffe DJ et al., 2018 [12].

Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis.

Fragestellung

To assess the evidence and evaluate the benefits and harms of different immunosuppressive treatments in people with biopsy-proven lupus nephritis.

1. Are new immunosuppressive agents superior to or as effective as cyclophosphamide plus corticosteroids?
2. Which agents, dosages, routes of administration and duration of therapy should be used?
3. Which toxicities occur with the different treatment regimens?

Methodik

Population:

- adults and children with biopsy-proven proliferative lupus nephritis

Intervention/Komparator:

following treatment options for either induction or maintenance therapies for lupus nephritis:

- Corticosteroids including prednisone and methylprednisolone
- Other immunosuppressive agents including azathioprine, cyclophosphamide, MMF, tacrolimus and cyclosporin
- Plasma exchange or plasmapheresis
- Biologic therapy (for example, abatacept, ataccept, laquinimod, ocrelizumab, rituximab and sirukumab).

Endpunkte:

Primary outcomes:

- Death (all causes)
- end-stage kidney disease (ESKD), requirement for renal replacement therapy
- Complete renal remission: defined as return to normal SCr, urinary protein excretion < 0.5 g/24 h, and inactive urinary sediment) following induction therapy
- Relapse of lupus nephritis: maintenance therapy

Secondary outcomes:

- Partial renal remission: defined as a fall to < 3.0 g/d protein if baseline \geq 3.0 g/d or \geq 50% reduction if < 3.0 g/d at baseline and stabilisation of SCr \pm 25%
- Remission in proteinuria: complete and partial.
 - Complete remission in proteinuria: defined as urinary protein excretion \leq 0.3 g/24 h
 - Partial remission in proteinuria: defined as < 3.0 g/d protein if baseline \geq 3.0 g/d or \geq 50% reduction if < 3.0 g/d at baseline

Recherche/Suchzeitraum:

- Up to 03/2018

- RCTs and quasi-RCTs were included

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Evidence certainty was determined using GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- In this review update, 26 new studies were identified, to include 74 studies involving 5175 participants overall

Qualität der Studien:

- most studies had high or unclear risks of bias for most domains of study reporting assessed
- The internal validity of the design, conduct and analysis of the included RCTs was difficult to assess in some studies because of the omission of important methodological details.
- No study adequately reported all domains of the risk of bias assessment so that elements of internal bias may be present in the meta-analysis

Studienergebnisse:

Ergebnisdarstellung beschränkt auf zugelassene Interventionen bzw. Interventionen mit Off-label-Use-Beschluss

Induction therapy

MMF + corticosteroids vs. cyclophosphamide + corticosteroid (10 studies, 878 participants)

- No stat sign difference in death: RR 1,12 [95%CI 0,61; 20,6); very low certainty of evidence
- No stat sign difference in ESKD: RR 0,71 (0,27; 1,84); very low certainty of evidence
- Compared with intravenous (IV) cyclophosphamide, MMF may have increased complete disease remission (RR 1.17, 95% CI 0.97 to 1.42; low certainty evidence), although the range of effects includes the possibility of little or no difference.
- Compared to IV cyclophosphamide, MMF is probably associated with
 - decreased alopecia (RR 0.29, 95% CI 0.19 to 0.46) (moderate certainty evidence),
 - increased diarrhoea (RR 2.42, 95% CI 1.64 to 3.58) (moderate certainty evidence) and
 - no difference to major infection (RR 1.02, 95% CI 0.67 to 1.54; (low certainty evidence).
- It is uncertain if MMF decreased ovarian failure compared to IV cyclophosphamide because the certainty of the evidence was very low (RR 0.36, 95% CI 0.06 to 2.18).

MMF + IV cyclophosphamide + corticosteroids versus IV cyclophosphamide + corticosteroids (1 study; n=82)

- No stat sign difference in death: RR 0.95 [0.06, 14.72]; very low certainty of evidence
- No stat sign difference in remission; very low certainty of evidence
- major infection RR 0.37, 95% CI 0.14 to 0.93)

Cyclophosphamide + corticosteroid versus azathioprine + corticosteroids (4 studies, n=219)

- The risk of death at five years (RR 1.39 [0.25, 7.77], 2 studies, 146 participants) and at 10 years (RR 1.93 [1.22, 3.06], 1 study, 59 participants) is uncertain because the certainty of the evidence was very low.
- it is uncertain if azathioprine compared to cyclophosphamide reduced ESKD (RR 0.40 [0.15, 1.07], 2 studies, 144 participants).

IV cyclophosphamide + corticosteroid versus corticosteroid alone (5 studies, 261 participants)

- death: RR 0.98 [0.53, 1.82], 5 studies
- ESKD: RR 0.63 [0.39, 1.03]; 5 studies
- Complete remission of proteinuria. RR 2.63 [0.13, 54.64]; 1 study
- Major infection: RR 0.87 [0.50, 1.51]; 6 studies

Cyclophosphamide + azathioprine + corticosteroids versus corticosteroid alone (1 study, n=29)

- death: RR 0.53 [0.17, 1.68],
- ESKD: RR 0.21 [0.04, 1.02]
- Major infection: RR 0.48 [0.10, 2.30]

Azathioprine + corticosteroids versus corticosteroids alone (3 studies, 78 participants)

- death: RR 0.60 [0.36, 0.99]
- ESKD: RR 0.66 [0.17, 2.55]
- Complete remission of proteinuria. RR 0.95 [0.54, 1.69]

Maintenance therapy

- 9 studies (767 participants; median 30 months duration (range 6 to 63 months))

Azathioprine + corticosteroid versus MMF + corticosteroid

- No stat sign difference in death: RR 1,15 (0,34; 3,87) very low certainty of evidence
- No stat sign difference in ESKD; RR 1,70 (0,52; 5,54); very low certainty of evidence
- Superiority of MMF in renal relapse: RR 1.75, 95% CI 1.20 to 2.55; moderate certainty evidence).
- No stat sign difference in Major infection: RR 1,08 (0,69; 1,96); low certainty of evidence
- No stat sign difference in Alopecia: RR 0,95 (0,46; 1,95), low certainty of evidence

Multiple other interventions were compared as maintenance therapy, but patient-outcome data were sparse leading to imprecise estimates.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this review update, studies assessing treatment for proliferative lupus nephritis were not designed to assess death (all causes) or ESKD. The effects of all treatment strategies on death (all causes) and ESKD were uncertain (very low certainty evidence) as this outcome occurred very infrequently.

MMF may lead to increased complete disease remission compared with IV cyclophosphamide, with an acceptable adverse event profile, although evidence certainty was low and included the possibility of no difference. Calcineurin combined with lower dose MMF may improve induction of disease remission compared with IV

cyclophosphamide, but the comparative safety profile of these therapies is uncertain. Azathioprine may increase disease relapse as maintenance therapy compared with MMF

Kommentare zum Review

- Patientenpopulation: Sowohl Kinder und Erwachsene eingeschlossen: 29 studies included children under the age of 18 years with lupus nephritis, however only two studies exclusively examined the treatment of lupus nephritis in patients less than 18 years of age

3.2 Systematische Reviews

Teng et al. 2021 [11]

Efficacy and safety of an anti-CD20 monoclonal antibody, rituximab, for lupus nephritis: A meta-analysis.

Fragestellung

To compare the efficacy and safety of RTX with those of conventional medicines as an induction therapy for LN.

Methodik

Population:

- Participants aged 18 years old or older with LN

Intervention vs. Komparator:

- RTX vs. placebo or other immune suppressors

Endpunkte:

- Complete renal remission
- partial renal remission
- total renal remission (the sum of complete renal remission and partial renal remission or following definition given in the ordinary studies by the end of 6 or 12 months)
- drug-related AE such as infection, leukopenia, gastrointestinal symptoms

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, and the Cochrane Library database to June 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 studies (N=588 patients)
 - 3 studies compared the efficacy of RTX vs. MMF vs. CYC
 - 1 study compared RTX vs. placebo
 - 2 studies compared RTX vs. CYC

Charakteristika der Population:

TABLE 1 Characteristics of the studies included in the meta-analysis

| Study | ISN/RPS class | Country | Follow-up (m) | Total cumulative dose of RTX | Mean age (y) | RTX/CYC/MMF | |
|------------------------------|---------------------|---------------|---------------|------------------------------|--------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | | | | | | Baseline Scr (mg/dL) | Baseline proteinuria (g/24 h) |
| Dario 2021 ²¹ | IV/III+V/V | Italy | 12 | NA | NA | 0.9/1.0/0.8 ^a | 5/5.2/4.6 ^a |
| Gabriella 2012 ¹⁵ | III/IV/III+V/IV+V | Italy | 12 | 2 g | NA | 0.8/0.8 ^a | 4.8/3.4 ^a |
| Gabriella 2014 ⁷ | III/IV/V/III+V/IV+V | Italy | 12 | 2 g | 35.0 ± 10.2 | 1.1 ± 0.8/0.9 ± 0.3/1.2 ± 1.0 | 4.5 ± 2.9/3.3 ± 2.2/3.5 ± 2.9 |
| LUNAR 2012 ¹⁹ | III/IV/III+V/IV+V | Latin America | 12 | 4 g | 30.6 ± 9.5 | 1.0 ± 0.5/1.0 ± 0.5 | NA |
| Rudra 2018 ²⁰ | III/IV/V/III+V/IV+V | India | 6 | 1.9 g | 25.9 ± 8.9 | 1.2 ± 0.6/ 1.1 ± 0.7/1 ± 0.5 | 3.5 ± 2.7/2 ± 1.7/2 ± 1.8 |
| Zhang 2015 ¹⁶ | III+V/IV+V | China | 12 | 2.6 g | 38.9 ± 6.6 | 1.3 ± 0.4/1.3 ± 0.4 | 4.8 ± 1.9/4.9 ± 1.8 |

Abbreviations: CYC, cyclophosphamide; MMF, mycophenolate mofetil; NA, not acquired; RTX, rituximab; Scr, serum creatinine.

^aThe numbers reported refer to median.

| Induction treatment | | Sample size | Refractory LN or previous relapses (%) | | Patients receiving RTX as additional therapy (%) |
|--|---|-------------|--|---------|--|
| | | | RTX | Control | |
| RTX (375 mg/m ² on d 2, 8, 15, 22, 52 and 82) + CYC (10 mg/kg at d 4 and 17) | CYC (0.5 g each for a total of 6 administrations)/MMF (2-3 g/d) | 30/10/20 | 50% | 50% | 100% |
| RTX (1 g at d 3, 18) | CYC (1-2 mg/kg/d for 3 mo) | 10/14 | 100% | 100% | 0 |
| RTX (1 g at d 3, 18) | CYC (0.5 g each for a total of 6 administrations)/MMF (2-2.5 g/d) | 17/20/17 | 59% | 70% | 0 |
| RTX (1 g at d 1, 15, 168, 182) + MMF (initiated with 0.5 g 3/d, increased to 3 g/d by 4 wks and until to at least wk 52) | MMF (initiated with 0.5 g 3/d, increased to 3 g/d by 4 wks and until to at least wk 52) | 72/72 | NA | NA | 100% |
| NA | CYC (low dose: 6 biweekly pulses of 500 mg; high dose: 6 pulses of 750-1200 mg monthly)/MMF (1.5-3 g/d) | 22/139/61 | NA | NA | 73% |
| RTX (375 mg/m ² at wks 0, 2, 4, 6) + CYC (0.8 g at wks 1, 3) | CYC (0.8 g/mo) | 42/42 | 100% | 100% | 100% |

Qualität der Studien:

| Study | Random sequence generation | Allocation concealment | Blinding | Incomplete outcome data | Selective reporting | Other source |
|--------------------|----------------------------|------------------------|----------|-------------------------|---------------------|--------------|
| Dario 2021[21] | high | high | high | low | low | low |
| Rudra 2018[20] | high | high | high | low | low | high |
| Gabriella 2014[7] | high | high | high | low | low | low |
| LUNAR 2012[19] | unclear | unclear | unclear | low | low | unclear |
| Zhang 2015[16] | unclear | unclear | unclear | low | low | unclear |
| Gabriella 2012[15] | high | high | high | low | low | low |

Assessment of risk bias according to the Cochrane Collaboration's tool, low risk of bias was represented as "LOW" and high risk of bias was "HIGH"

Studienergebnisse:

Total and complete renal remission

- RTX increased total (OR 2.16, 95% CI 1.31 to 3.55, p=.003) and complete renal remission (OR 2.42, 95% CI 1.18 to 4.94, p=.02) compared with control group
- RTX was more effective at increasing the rates of total renal remission and complete renal remission for LN patients compared with MMF (total renal remission: OR 4.6, 95% CI 1.29 to 16.47, p=.02; complete renal remission: OR 2.56, 95% CI 1.19 to 5.47, p=.02) and CYC (total renal remission: OR 2.89, 95% CI 1.31 to 6.40, p=.009; complete renal remission: OR 2.75, 95% CI 1.19 to 6.4, p=.02)

Anmerkung/Fazit der Autoren

This study provides clear beneficial effects of RTX induction therapy in patients with LN. In addition, RTX therapy did not increase the risk of adverse events compared to the control group.

Jiang Y-P et al., 2020 [7].

Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis - A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To evaluate the efficacy and safety of MMF vs CYC as induction therapy for LN, we performed a meta-analysis by pooling the results of all the current randomized controlled trials (RCTs).

Methodik

Population:

- LN set by the American College of Rheumatology (ACR), and the renal biopsy of LN in patients can be classified into stage III-V

Intervention vs. Komparator:

- Induction treatments for the case and control groups were respectively MMF vs. CYC or MMF/CYC combined with other drugs which were the same in both groups

Endpunkte:

- Urine protein (UPRO), serum creatinine and serum complement C3. Complete remission, ADRs including infection, leukopenia, menstrual disorders and digestive tract symptoms such as diarrhea, nausea and vomiting

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Wiley, Cochrane library to Nov. 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 19 RCTs (N=1989)

Charakteristika der Population:

- 10 studied MMF/CYC, 8 related to MMF/CYC combined with glucocorticoids, 1 studied concerning MMF/CYC combined with hydroxychloroquine.
- LN subjects included in the RCTs were aged 15 to 48, whose pathological stage all belonged to type III–V according to the standards of WHO/ISN. Besides, among all the patients, 825 were Asian and 1164 were Caucasian.

Qualität der Studien:

Table 2

Risk of bias of included studies according to the Cochrane Risk of Bias tool.

| Author/year | Randomization | Allocation concealment | Blinding of assessor and/or physician (for assessment of objective outcomes) | Blinding of participants (for assessment of subjective outcomes) | Intention to treat | Selective outcome report | Free of other bias |
|------------------------------|---------------|------------------------|--|--|--------------------|--------------------------|--------------------|
| Li et al.(2012) | Yes | Unclear | No | No | Yes | Yes | Yes |
| EI-Shafey et al (2010) | Yes | Unclear | No | No | Yes | Yes | Unclear |
| Rathi M et al (2015) | Yes | Unclear | No | No | Yes | Yes | Unclear |
| Chan TM et al (2001) | Yes | Unclear | No | No | Yes | Yes | Unclear |
| Wang J et al (2007) | Yes | Unclear | No | No | Yes | Yes | Unclear |
| Elliott JR et al (2006) | Yes | Unclear | No | No | Yes | Yes | Unclear |
| Chan TM et al (2005) | Yes | Unclear | No | No | Yes | Yes | Unclear |
| Arun S et al (2018) | Yes | Unclear | No | No | Yes | Yes | Unclear |
| Feng X et al (2014) | Yes | Unclear | No | No | Yes | Yes | Unclear |
| Liu Z et al (2014) | Yes | Unclear | No | No | Yes | Yes | Unclear |
| Radhakrishnan J et al (2010) | Yes | Unclear | No | No | Yes | Yes | Unclear |
| Mendonca S et al (2017) | Yes | Unclear | No | No | Yes | Yes | Unclear |
| Walsh M et al (2013) | Yes | Unclear | No | No | Yes | Yes | Unclear |
| Ginzler EM et al (2006) | Yes | Unclear | No | No | Yes | Yes | Unclear |
| Appel GB et al (2009) | Yes | Unclear | No | No | Yes | Yes | Unclear |
| Ginzler EM et al (2010) | Yes | Unclear | No | No | Yes | Yes | Unclear |
| Ong LM et al (2005) | Yes | Unclear | No | No | Yes | Yes | Unclear |
| Bao H et al (2008) | Yes | Unclear | No | No | Yes | Yes | Unclear |

Studienergebnisse:

Complete remission

- A total of 11 studies examines complete response after treatment in both groups. Meta-analysis showed that MMF could better increase the complete remission [(RR=1.415, 95%CI (1.231–1.626))].

Infection

- The incidence of infection in MMF group was lower than that of CYC in Caucasian patients [RR=0.727, 95%CI (0.532–0.993)] rather than in Asian patients [(RR=0.972, 95%CI (0.753–1.255))],

Leukopenia

- The results showed that the incidence of leukopenia in MMF group was significantly decreased in Asian patients [RR= 0.187, 95%CI (0.077–0.452)], rather than in Caucasian patients [RR=0.634, 95%CI (0.396–1.014)] when compared with CYC group (P=.057).

Menstrual abnormalities

- 9 studies described the occurrence of abnormal menstruation. There were 6 articles from Asian patients, and 3 from Caucasian patients.
- The results illustrated that the frequency of abnormal menstruation in MMF group was lower than CYC group in Asian patients [RR=0.238, 95%CI (0.107–0.531)] rather than in Caucasian patients [RR= 0.601, 95%CI (0.292–1.235)] (P=.166),

Gastrointestinal symptoms.

- A total of 10 articles described the incidence of gastrointestinal symptoms. The result revealed that the incidence of digestive tract symptoms in CYC group was significantly higher than that of MMF group [RR= 0.639, 95%CI (0.564–0.724)] but accompanied with a high heterogeneity (I²=79.6% >50%).
- Subgroup analysis showed that the incidence of gastrointestinal symptoms caused by MMF was lower than that of CYC both in Asian patients [RR=0.257, 95%CI (0.166–0.399)] and Caucasian patients [RR=0.765, 95%CI (0.674–0.869)], but the former was associated with a lower heterogeneity (I²=4.6%)

Anmerkung/Fazit der Autoren

MMF is a better choice for adolescent or reproductive patients of LN with low serum complement C3, susceptibility to infection and poor gastrointestinal function. While CYC tends to be superior for Asian patients and those with a low initial level of UPRO (<4g/day) when used to reduce UPRO. Besides, from the meta-analysis on side effects, we also infer that race should be taken into consideration with highest priority when choosing medication in clinic, so as to purposefully reduce side effects.

Kommentar zum Review

Vergleichbare Ergebnisse in der Publikation von Zhang H et al., 2020 [13].

Deng J et al., 2019 [2].

Maintenance therapy for lupus nephritis with mycophenolate mofetil or azathioprine. A meta-analysis

Fragestellung

to evaluate the efficacy and safety of mycophenolate mofetil (MMF) and azathioprine (AZA) as maintenance therapy for LN.

Methodik

Population:

a) patients diagnosed with LN by renal biopsy

Intervention/Komparator:

b) MMF and AZA as maintenance therapies

Endpunkte:

c) efficacy (mortality, end-stage renal disease (ESRD), relapse, and doubling of serum creatinine) and safety

Recherche/Suchzeitraum:

- from inception to October 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 studies (n=602) were included in the present meta-analysis

Qualität der Studien:

Table 2. Quality assessment of included studies.

| Study | Chan 2000 [15] | Jiang 2002 [16] | Contreras 2004 [17] | Chan 2005 [18] | Houssiau 2010 [19] | Dooley 2011 [20] | Kaballo 2016 [21] |
|--|----------------|-----------------|---------------------|----------------|--------------------|------------------|-------------------|
| Random sequence generation | Unclear | Unclear | Low | Low | Low | Low | Low |
| Allocation concealment | Unclear | Unclear | Low | High | Unclear | Low | Low |
| Blinding of participants and personnel | Unclear | Unclear | High | High | Unclear | Low | Unclear |
| Blinding of outcome assessors | Unclear | Unclear | High | High | Unclear | Low | Unclear |
| Incomplete outcome data | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low |
| Selective reporting | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low |
| Other sources of bias | Unclear | Unclear | Unclear | Unclear | Unclear | Low | Unclear |

Low = low risk of bias; unclear = unclear risk of bias; high = high risk of bias.

Studienergebnisse:

Studiencharakteristika:

Table 1. Baseline characteristics of included studies.

| Study | Chan 2000 [15] | Jiang 2002 [16] | Contreras 2004 [17] | Chan 2005 [18] | Houssiau 2010 [19] | Dooley 2011 [20] | Kaballo 2016 [21] |
|---|--|--|---|---|--|--|---|
| Enrolled, N (MMF/AZA) | 21/21 | 25/21 | 20/19 | 32/30 | 53/52 | 116/111 | 41/40 |
| Female, n (MMF/AZA) | 20/19 | 24/19 | 19/18 | 26/26 | 48/48 | 99/96 | 38/37 |
| Age, years (MMF/AZA) | 36 ± 11/ 39 ± 9 | 37 ± 10/ 39 ± 11 | 32 ± 11/ 33 ± 10 | 38.1 ± 10.2/ 41.8 ± 8.9 | 33 ± 10/ 33 ± 11 | 31.8 ± 10.59/ 31.0 ± 10.77 | 27.1 ± 9.8/ 29.4 ± 11.6 |
| Proteinuria, g/d (MMF/AZA) | 5.8 ± 4.6/ 3.7 ± 1.7 | 5.7 ± 4.7/ 3.9 ± 1.6 | N/A | 6.21 ± 4.11/ 4.44 ± 3.62 | 3.63 ± 2.80/ 2.94 ± 2.42 | 0.96 ± 0.82/ 0.82 ± 0.75 | 3.2 ± 2.1/ 3.2 ± 4 |
| Serum creatinine, mg/dL (MMF/AZA) | 1.2 ± 0.6/ 1.2 ± 0.3 | 1.2 ± 0.6/ 1.14 ± 0.3 | 1.16 ± 0.7/ 0.96 ± 0.5 | 1.27 ± 0.74/ 1.28 ± 0.53 | 1.01 ± 0.33/ 1.02 ± 0.47 | 0.82 ± 0.24/ 0.90 ± 0.38 | 1.5 ± 1.1/ 1.9 ± 1.5 |
| Serum albumin, g/dL (MMF/AZA) | 2.8 ± 0.6/ 2.8 ± 0.5 | 2.7 ± 0.6/ 2.8 ± 0.5 | 3.3 ± 0.5/ 3.5 ± 0.5 | 2.76 ± 0.67/ 2.75 ± 0.38 | 2.97 ± 0.66/ 3.01 ± 0.75 | N/A | N/A |
| Pathology type, class III (or III + IV)/IV (or IV + V)/V | MMF: 0/21/0 AZA: 0/21/0 | MMF: 0/25/0 AZA: 0/21/0 | 4/16/0 6/13/0 | 0/62/0 | 16/31/6 17/30/5 | 17/81/18 12/82/17 | 32/49/0 |
| Induction treatment | Prednisone 0.8 mg/ kg/d + either MMF 2 g/d or CYC 2.5 mg/kg/day × 6 months | Prednisone 1 mg/ kg/d + either MMF 2 g/d or IV CYC 20 mg/kg × 6 pulses | IV CYC 0.5 – 1 g/m ² for 4 – 7 pulses | Prednisone 0.8 mg/ kg/d + either MMF 2 g/d or CYC 2.5 mg/ kg × 6 months | Pulse methylprednisolone + high-dose prednisone + IV CYC 500 mg × 6 doses | High-dose prednisone + IV CYC (6 pulses) or MMF (3 g/d) × 6 months | IV methylprednisolone (15 mg/kg/d) × 3 pulses + IV CYC 500 mg/m ² × 6 months |
| Maintenance treatment | MMF: 1 g/d AZA: 1.5 mg/kg/d | MMF: 1 g/d AZA: 1.5 mg/kg/d | MMF: 0.5 – 3 g/d AZA: 1 – 3 mg/kg/d | MMF: 1 g/d AZA: 1.5 – 2 mg/kg/d | MMF: 2 g/d AZA: 2 mg/kg/d | MMF: 2 g/d AZA: 2 mg/kg/d | MMF: 22 mg/kg/d AZA: 2 mg/kg/d |
| Definition of relapse | By histologic studies | N/A | Doubling of protein: creatinine ratio ≥ 50% increase in serum creatinine from basal > 1 month; amenor- rhea ≥ 12 months, hospitalization, infection, and other adverse events | By clinical manifesta- tions indicating activity, with or without serologic reactivation | Proteinuria ≥ 0.3 g/d and albumin ≤ 3.5 g/dL; ≥ 33% increase in serum creatinine from baseline; proteinuria ≥ 300% accompanied by microscopic hematu- ria and reduction in C3 ≥ 33% | Doubling of urinary protein; creatinine ratio; proteinuria ≥ 25% increase in serum creatinine, accompanied by proteinuria ≥ 2 g/d or hematuria or cellular casts | ≥ 50% increase in serum creatinine levels; doubling of proteinuria; ≥ 2 g/d increase in proteinuria |
| Ethnicity, White/Black/ Asian/Other (MMF/AZA) | 0/0/42/0 | 0/0/46/0 | 1/9/0/10 2/9/0/8 | 0/0/62/0 | 42/6/5/0 41/7/4/0 | 48/12/39/17 51/11/37/12 | 0/81/0/0 |
| Duration, months | 12 | 12 | 72 | 63 | 48 | 36 | 36 |
| Study characteristics | Single-center, national | Single-center, national | Single-center | Single-center, national | Multicenter, national | Multicenter, international | Multicenter, national |

MMF = mycophenolate mofetil; AZA = azathioprine; CYC = cyclophosphamide; IV = intravenous; N/A = not available.

Efficacy outcomes for MMF vs AZA:

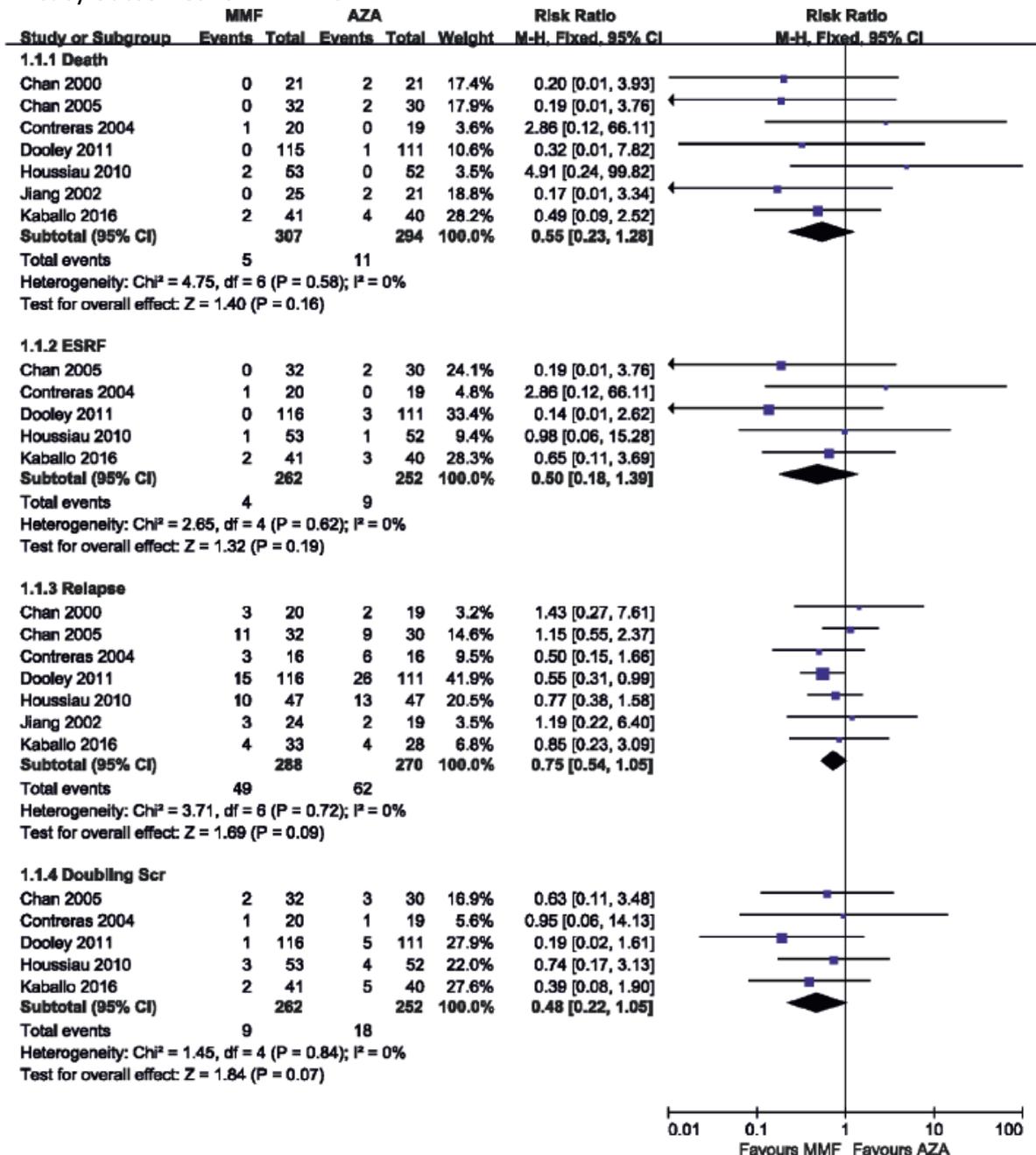


Figure 2. Prognosis of patients receiving mycophenolate mofetil (MMF) and azathioprine (AZA) in maintenance therapy.

Adverse events:

- no statistically significant difference in the outcomes of **infection** (RR = 0.61, 95% CI = 0.29 – 1.30; p = 0.20) or **gastrointestinal upset** (RR = 1.45, 95% CI = 0.84 – 2.53; p = 0.19).
- Fewer patients developed **leukopenia** (RR = 0.15, 95% CI = 0.06 – 0.36; p < 0.0001) and **amenorrhea** (RR = 0.23, 95% CI = 0.09 – 0.59; p = 0.002) in the **MMF group**.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Results suggest that the MMF group incurred lower risks of mortality, relapse, ESRD, and doubling of serum creatinine than the AZA group, although differences did not reach

statistical significance. MMF significantly decreases the risks of leukopenia. The incidence of amenorrhea was lower with MMF than AZA. However, amenorrhea is not usually considered a common side effect of MMF or AZA. We found that patients in the azathioprine group received more cyclophosphamide treatment during induction therapy. This may explain the higher amenorrhea rate in the azathioprine group.

There were some heterogeneities among clinical features such as race, sex, age, the proportion of patients with class IV LN, and the definition of renal relapse. There were ethnic differences in disease and outcomes. LN shows greater mortality and higher prevalence among African American, Hispanic, Chinese, and other Asian populations [24]. We could not conduct a subgroup analysis based on ethnicity because of the limited available data in the primary literature.

Referenzen:

[24] *Lau CS, Yin G, Mok MY.* Ethnic and geographical differences in systemic lupus erythematosus: an overview. *Lupus.* 2006; *15*: 715-719.

Kommentare zum Review:

d) Zum Vergleich MMF vs. AZA siehe auch CR von Tunnicliffe et al. 2018 [12]

Liu B et al., 2019 [9].

Corticosteroids combined with doublet or single-agent immunosuppressive therapy for active proliferative lupus nephritis

Zielsetzung

[...] to assess whether the efficacy and safety of C + doublet IT is superior to that of C + single-agent IT in active proliferative LN.

Methodik

Population:

LN patients in whom there was a histologically (renal biopsy) confirmed diagnosis according to the World Health Organization (WHO) 1982 classification or the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 2003 classification regardless of whether they were adults or children.

Intervention/Komparator:

C + doublet versus single-agent IT

Primärer Endpunkt:

overall response rate (ORR, including the complete response rate (CRR) and the partial response rate (PRR))

Sekundäre Endpunkte:

- change from baseline in SLE Disease Activity Index (SLE-DAI) scores
- negative conversion ratio of anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA)
- all-cause mortality
- total adverse events (Aes)
- serious Aes
- infections

- urinary tract infection
- varicella zoster virus infection
- leukopenia
- menstrual disorder
- infusion-related Aes

Recherche/Suchzeitraum:

The PubMed, EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases were searched to identify relevant RCTs published prior to March 2019 [...].

Qualitätsbewertung der Studien:

The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology was used to estimate the overall quality of the evidence.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: (⇒ Anhang Tabelle 1)

- Eleven randomized trials were eligible. [...] involved 1855 participants.
- Two trials (402 participants) evaluated C combined with tacrolimus (4 mg daily) and MMF (1000 mg daily) [6,25].
- One trial (265 participants) evaluated C combined with voclosporin (23.7 mg or 39.5 mg twice a day) and MMF (2000 mg daily for some participants) [26].
- One trial (82 participants) evaluated C combined with cyclophosphamide (0.4 g/m² monthly) and MMF (1000 mg daily) [27].
- One trial (46 participants) evaluated C combined with laquinimod and MMF [28].
- Six trials evaluated C combined with biologics and MMF or cyclophosphamide, including 3 trials (247 participants) for rituximab (RTX) [7,29,30], 2 trials (432 participants) for abatacept [31,32], and 1 trial (381 participants) for ocrelizumab [33].

Charakteristika der Population:

Most of the participants had active proliferative LN except for patients in one trial that enrolled refractory LN patients.

Qualität der Studien: (⇒ Anhang Tabelle 2)

Studienergebnisse: (⇒ Anhang Tabelle 2)

| |
|----------------|
| Renal response |
|----------------|

Ten trials [6,7,25-27,29-33] comprising 1651 participants and 10 trials [6,7,25,27-33] involving 1432 participants were included in the current meta-analysis performed to estimate the CRR and ORR, respectively. Compared with C + single-agent IT, C + doublet IT had a significantly higher CRR and ORR (RRs of 1.40 [95% CI, 1.09 to 1.79], P < 0.01, and 1.22 [95% CI, 1.09 to 1.35], P < 0.01, respectively).

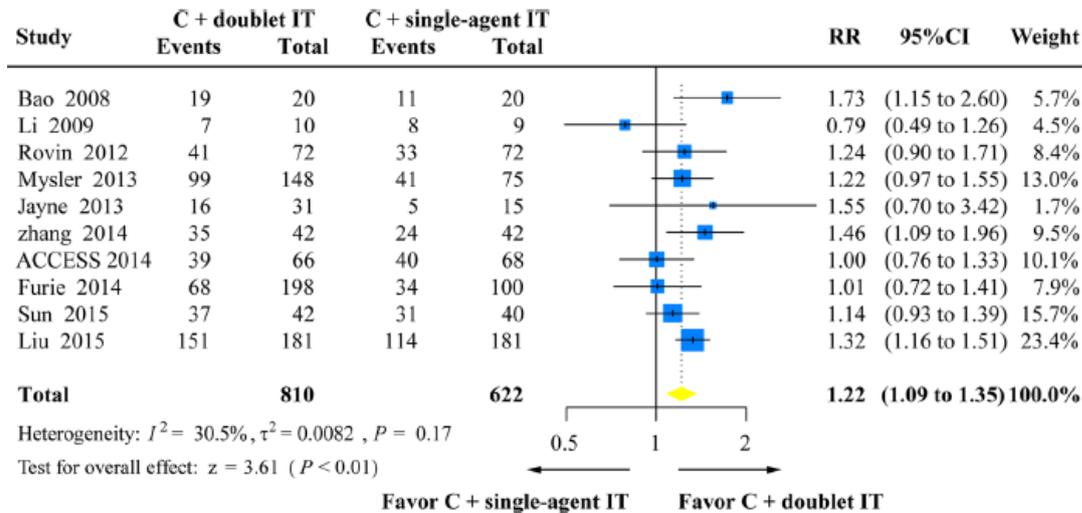


Abbildung 6: Overall response rate of the two treatments

In a subgroup analysis, C + doublet IT without biologics resulted in significantly higher CRR and ORR than were found for C + single-agent IT (RRs of 1.66 [95% CI, 1.21 to 2.29], $P < 0.01$, and 1.30 [95% CI, 1.13 to 1.50], $P < 0.01$, respectively), while C + doublet IT including biologics improved CRR and ORR only in refractory severe LN (RRs of 3.00 [95% CI, 1.61 to 5.58], $P < 0.01$, and 1.46 [95% CI, 1.09 to 1.96], $P = 0.012$, respectively). Among patients who received biologics in six trials [7,29-33] (902 participants), the type of accompanying immunosuppressive agent (i.e., cyclophosphamide or MMF) and the treatment duration did not influence the renal response (all $P > 0.05$).

The activity of SLE

The change from baseline in SLE-DAI scores and the negative conversion ratio of anti-dsDNA were reported in 2 trials [25,30] (446 participants) and 4 trials [6,25,32,33] (437 participants), respectively. The change from baseline in SLE-DAI scores was larger (standardized mean difference, -0.49; 95% CI, -0.68 to -0.30; $P < 0.01$), and the negative conversion ratio of anti-dsDNA was higher (RR, 1.34; 95% CI, 1.06 to 1.69; $P = 0.014$) for C + doublet IT than for C + single-agent IT.

Safety

We performed a pooled analysis of the 10 trials [6,7,25-29,31-33] (1768 participants) that evaluated the safety of the treatment regimens. There was no significant difference in all-cause mortality between C + doublet and single-agent IT (RR, 0.89; 95% CI, 0.43 to 1.85; $P = 0.76$). The risk for total AEs (RR, 1.01), serious AEs (RR, 1.08), infections (RR, 0.98), urinary tract infection (RR, 0.80), varicella zoster virus infection (RR, 1.37), upper respiratory tract infection (RR, 0.92), leucopenia (RR, 0.33), and infusion-related AEs (RR, 1.08) were similar between the two regimens (all $P > 0.05$). Compared with C + single-agent IT, C + doublet IT had a lower risk of menstrual disorder (RR, 0.38; 95% CI, 0.17 to 0.87; $P = 0.022$).

Tabelle 1: Safety between the two treatments

| | No. of trials | No. of patients | RR (95% CI) | P value | I^2 , % | GRADE |
|-----------------------------------|---------------|-----------------|---------------------|---------|-----------|----------------------------|
| All AEs | 6 | 1581 | 1.01 (0.96 to 1.06) | 0.69 | 36 | ⊠⊠⊠○ Moderate ^b |
| All-cause mortality | 10 | 1768 | 0.89 (0.43 to 1.85) | 0.76 | 14 | ⊠⊠⊠○ Moderate ^b |
| Serious AEs | 7 | 1627 | 1.08 (0.87 to 1.34) | 0.49 | 22 | ⊠⊠⊠○ Moderate ^b |
| Infections | 6 | 1119 | 0.98 (0.83 to 1.16) | 0.823 | 45.7 | ⊠⊠⊠○ Moderate ^b |
| Upper respiratory tract infection | 3 | 546 | 0.92 (0.64 to 1.32) | 0.644 | 0 | ⊠⊠○○ Low ^{a,b} |
| Urinary tract infection | 3 | 546 | 0.80 (0.48 to 1.33) | 0.387 | 0 | ⊠⊠○○ Low ^{b,c} |
| Varicella zoster virus infection | 4 | 565 | 1.37 (0.76 to 2.48) | 0.301 | 0 | ⊠⊠○○ Low ^{b,c} |

| | | | | | | |
|---|---|-----|---------------------|--------|------|----------------------------|
| Leucopenia | 3 | 484 | 0.33 (0.10 to 1.13) | 0.078 | 30.7 | ⊗⊗○○ Low ^{b,c} |
| Menstrual disorder | 3 | 438 | 0.38 (0.17 to 0.87) | 0.022* | 0 | ⊗⊗⊗○ Moderate ^c |
| Infusion-related AEs | 3 | 820 | 1.08 (0.77 to 1.51) | 0.651 | 22.3 | ⊗⊗○○ Low ^{b,c} |
| <p>* significant P value < 0.05 ^a Downgraded (-1) for inconsistency: Substantial heterogeneity ($I^2 > 50\%$) was found among the trials. ^b Downgraded (-1) for inconsistency: the 95% confidence intervals were wide, the study included no effect and failed to exclude important benefits or serious harmful effects. ^c Downgraded (-1) for imprecision: Potential for small sample bias.</p> | | | | | | |

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of this meta-analysis provide further support for the notion that, compared with single-agent IT, a combination consisting of corticosteroids and doublet IT without biologics improved clinical outcomes in active proliferative LN. However, further studies are needed to identify the patients in whom C + doublet IT including biologics is most efficacious and to unify the definition of renal response to immunosuppressive treatments for LN.

Kommentare zum Review

In die systematische Übersichtsarbeit wurden Studien mit Kindern und Erwachsenen eingeschlossen.

Referenzen

6. Bao H, Liu ZH, Xie HL, Hu WX, Zhang HT, Li LS. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2001-2010.
7. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1215-1226.
25. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;162:18-26.
26. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft 3rd WF, Dooley MA, Tumlin J, Romero-Diaz J, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int* 2019;95:219-231.
27. Sun J, Zhang H, Ji Y, Gui M, Yi B, Wang J, et al. Efficacy and safety of cyclophosphamide combined with mycophenolate mofetil for induction treatment of class IV lupus nephritis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:21572-21578.
28. Jayne D, Appel G, Chan T, Barkay H, Weiss R, Wofsy D. LB0003 a randomized controlled study of laquinimod in active lupus nephritis patients in combination with standard of care. *Ann Rheum Dis* 2013;72:A164.
29. Li EK, Tam LS, Zhu TY, Li M, Kwok CL, Li TK, et al. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology* 2009;48:892-898.
30. Zhang J, Zhao Z, Hu X. Effect of rituximab on serum levels of anti-c1q and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in refractory severe lupus nephritis. *Cell Biochem Biophys* 2015;72:197-201.
31. Furie R, Nicholls K, Cheng TT, Houssiau F, Burgos-Vargas R, Chen SL, et al. Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: a twelve-month, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:379-389.
32. The ACCESS Trial Group. Treatment of lupus nephritis with abatacept: the abatacept and cyclophosphamide combination efficacy and safety study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3096-3104.
33. Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R, Bijl M, Jayne D, Furie RA, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study. *Arthritis Rheum* 2013;65:2368-2379.

Deng J et al., 2018 [1].

Multitarget therapy versus intravenous cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: a metaanalysis of randomized controlled trial

Zielsetzung

[...] to evaluate the efficacy and safety of multitarget therapy versus IVC as induction therapy in different LN pathological classes.

Methodik

Population:

patients who had been diagnosed with SLE according to the criteria of the American College of Rheumatology and biopsy-proven LN class III, IV, V, V+III, or V+IV according to the ISN/RPS 2003 classification

Intervention

TAC plus MMF

Komparator:

IVC

Endpunkte:

- complete renal remission
- change in urine protein
- change in serum albumin
- anti-dsDNA negative conversion rate
- serum C3 normalization rate
- adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

[...] searched PubMed, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, the China Biology Medicine Database (CBM), and the China National Knowledge Infrastructure Database (CNKI) (all to May 2017) [...].

Qualitätsbewertung der Studien:

The quality of included studies was evaluated using the Cochrane Handbook.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: (⇒ Anhang Tabelle 5)

- [...] eight eligible citations (16-21,24,25) [...] were included in the metaanalysis.
- In total, 406 patients were treated with multitarget therapy and 395 were treated with IVC.

Charakteristika der Population:

These eight studies involved a total of 801 patients, including 671 female patients.

Qualität der Studien:

- All of the included studies provided a statement regarding randomization; however, only four studies explained random sequence generation that was computer-generated (16,17,19,25).
- Four trials reported withdrawals and dropouts (16-19).
- The main study limitation was a failure to explain blinding or the lack of a double-blind design.

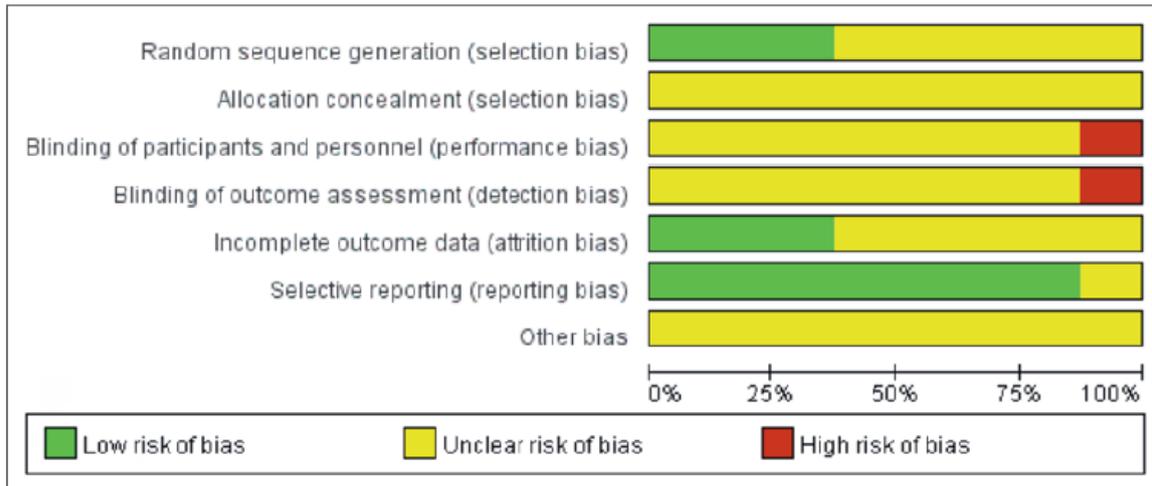


Abbildung 7: Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies

Studienergebnisse:

The efficacy of multitarget therapy versus IVC for LN

The complete remission rate was reported in all eight trials. [...] Based on the metaanalysis results, the complete remission rate of the multitarget group was significantly increased compared with the IVC group (RR: 1.94, 95% CI: 1.61-2.33; $P < 0.00001$). Subgroup analysis revealed that multitarget therapy was superior to IVC for including a complete remission of class IV LN (RR: 1.52, 95% CI: 1.10-2.08; $P = 0.01$) and class V LN (RR: 4.24, 95% CI: 1.30-13.88; $P = 0.02$) and significantly superior for class V+IV LN (RR: 2.29, 95% CI: 1.45-3.62; $P = 0.0004$); however, superiority was not observed for class III and class V+III LN.

Two trials reported the changes in urine protein and serum albumin after treatment. Multitarget therapy significantly reduced urine protein (MD: -1.07, 95% CI: -2.01 to -0.13; $P = 0.03$) and increased serum albumin (MD: 1.96, 95% CI: 0.63-3.29; $P = 0.004$) compared with IVC.

The anti-dsDNA negative conversion rates and serum C3 normalization rates were reported by four studies and one study, respectively. Based on the metaanalysis results, the anti-dsDNA negative conversion rate of the multitarget group was significantly increased compared with that of the IVC group (RR: 1.55, 95% CI: 1.06-2.26; $P = 0.02$) and only one group reported serum C3 normalization rates (RR: 1.31, 95% CI: 0.68-2.53; $P = 0.43$).

The safety of multitarget therapy versus IVC for LN

The metaanalysis results indicated that the rates of gastrointestinal symptoms, abnormal liver function, leukopenia, and irregular menstruation were significantly reduced in the multitarget therapy group compared with the IVC group. The rates of infection, alopecia, and hyperglycemia were similar between the two groups. However, the multitarget therapy group more frequently exhibited new onset hypertension compared with the IVC group.

Tabelle 2: Metaanalysis of adverse events

| Outcomes | Studies | Multitarget therapy | IVC | Heterogeneity (P, I ²) | RR | 95% CI | P-value |
|---------------------------|---------|---------------------|--------|------------------------------------|------|-----------|---------|
| Gastrointestinal symptoms | 7 | 42/376 | 82/365 | 0.05, 53% | 0.51 | 0.37-0.71 | <0.0001 |
| Abnormal liver function | 6 | 11/362 | 25/351 | 0.68, 0% | 0.44 | 0.23-0.86 | 0.02 |
| Leukopenia | 7 | 11/376 | 34/365 | 0.31, 16% | 0.33 | 0.18-0.63 | 0.0006 |

| | | | | | | | |
|--|---|---------|---------|-----------|------|---------------|-------|
| Infection | 7 | 125/378 | 133/367 | 0.35, 10% | 0.93 | 0.78- 1.11 | 0.42 |
| Irregular menstruation | 5 | 6/279 | 18/265 | 0.84, 0% | 0.36 | 0.16- 0.84 | 0.02 |
| Alopecia | 5 | 11/332 | 21/321 | 0.78, 0% | 0.52 | 0.26- 1.05 | 0.07 |
| Hyperglycemia | 3 | 7/246 | 6/235 | 0.54, 0% | 1.09 | 0.39- 3.02 | 0.87 |
| New-onset hypertension | 5 | 23/304 | 6/293 | 0.88, 0% | 3.14 | 1.40- 7.04 | 0.006 |
| RR < 1 favors multitarget therapy; RR > 1 favors IVC group | | | | | | | |

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our metaanalysis of current RCTs suggested that multitarget therapy is more effective than IVC for including a complete remission of LN; especially for class V+IV Chinese patients, and exhibits a better safety profile. Further large-scale high-quality RCTs are needed to confirm these results.

Kommentare zum Review

In die systematische Übersichtsarbeit wurden zum Teil Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen eingeschlossen.

Alle Patientinnen und Patienten wurden mit Methylprednisolon als Impulstherapie gefolgt von Prednison p.o. behandelt.

Referenzen

16. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;162:18-26.
17. Bao H, Liu ZH, Xie HL, Hu WX, Zhang HT, Li LS. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2001-2010.
18. Hu WX, Chen YH, Liu ZZ, Zhang HAT, Chen HP, Zeng CH, et al. A prospective clinical trial of corticosteroids in combination with mycophenolate mofetil dispersible tablets and tacrolimus for the induction treatment of lupus nephritis. *Chin Nephrol Dial Transplant* 2011;20:301-306.
19. Zhao WX, Xu H. Clinical efficacy and safety of lupus nephritis with multi-target therapy. *Journal of Hebei Medical University in Chinese* 2016;37:61-63.
20. Huang JP, Yu YZ, Gao W, Chen W, Hua DJ, Wu YZ, et al. Clinical study on the efficacy and safety of treatment of both proliferative and membranous lupus nephritis with multitarget therapy. *Chin Clin Nephrol* 2017;17:100-104.
21. Jang J, Guo Q, Duan R. Effects of mycophenolate mofetil combined with tacrolimus on immunological indexes and activity index of patients with lupus nephritis. *J Clin Exp Med* 2017;16:367-370.
24. Li M. Efficacy and safety of corticosteroids in combination with mycophenolate mofetil dispersible tablets and tacrolimus for the induction treatment of lupus nephritis. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use* 2014;7:51-52.
25. Zhang Y, Lin SP, Chen DZ, Liang J. Clinical therapeutic effects of multi-target treatment on type-IV lupus nephritis and the effects on serum IL-6, IL-13, and IL-18 levels. *Chin Clin Nephrol* 2016;16:8-11.

3.3 Leitlinien

Fanouriakis A et al. 2020 [4]. + Kostopoulou M et al., 2020 [8].

EULAR

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

Fragestellung

To update the 2012 EULAR/ERA–EDTA recommendations for the management of lupus nephritis (LN).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium
- Interessenskonflikte und mögliche finanzielle Abhängigkeiten dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Literatur
- Formale Konsensusprozesse, jedoch kein externes Begutachtungsverfahren dargelegt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist dargestellt
- Keine Informationen zur Überprüfung der Aktualität der Leitlinie.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed: Since this is an update of the 2012 recommendations, we considered all English-language publications between January 2012 and December 2018.

LoE

- Risk of bias tool and Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011

GoR

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011

- A Consistent level 1 studies
- B Consistent level 2 or 3 studies; or extrapolations from level 1 studies
- C Level 4 studies; or extrapolations from level 2 or 3 studies
- D Level 5 evidence; or very inconsistent or inconclusive studies of any level

Empfehlungen

Erwachsene Patienten und Patientinnen

| Recommendation/Statement | | Level of agreement, mean (SD) |
|---|----------------------|-------------------------------|
| Initial treatment | | |
| 4.3 For patients with class III or IV (\pm V) LN, MMF(target dose: 2 to 3 g/day, or MPA at equivalent dose) or low-dose intravenous CY (500 mg every 2 weeks for a total of 6 doses) in combination with glucocorticoids, are recommended as they have the best efficacy/toxicity ratio. | 1a/A 1a/A | 9.84 (0.37) |
| 4.4 Combination of MMF (target dose: 1 to 2 g/day, or MPA at equivalent dose) with a CNI (especially TAC) is an alternative, particularly in patients with nephrotic-range proteinuria. | 1a/B | 9.32 (0.93) |
| 4.5 Patients at high risk for kidney failure (reduced GFR, histological presence of crescents or fibrinoid necrosis or severe interstitial inflammation) can be treated as in 4.3–4.4, but high-dose intravenous CY (0.5–0.75 g/m ² monthly for 6 months) can also be considered. | 2b/B 1a/B | 8.88 (1.56) |
| 4.6 To reduce cumulative glucocorticoid dose, the use of intravenous pulses methylprednisolone (total dose 500–2500 mg, depending on disease severity) is recommended, followed by oral prednisone (0.3–0.5 mg/kg/day) for up to 4 weeks, tapered to \leq 7.5 mg/day by 3 to 6 months. | 2b/C | 9.48 (0.90) |
| 4.7 In pure class V nephritis, MMF (target dose 2 to 3 g/day; or MPA at equivalent dose), in combination with pulse intravenous methylprednisolone (total dose 500–2500 mg, depending on disease severity) followed by oral prednisone (20 mg/day, tapered to \leq 5 mg/day by 3 months) is recommended as initial treatment due to best efficacy/toxicity ratio. | 2a/B 2b/C | 9.28 (0.96) |
| 4.8 Alternative options for class V nephritis include intravenous CY, or CNIs (especially TAC) in monotherapy or in combination with MMF/MPA, particularly in patients with nephrotic-range proteinuria. | 2b/B 2b/B 1b/B | 9.28 (0.92) |
| 4.9 HCQ should be coadministered, at a dose not to exceed 5 mg/kg/day and adjusted for the GFR. | 2a/B 3b/C | 9.28 (1.40) |
| Subsequent treatment | | |
| 4.10 If improvement after initial treatment is achieved, subsequent immunosuppression is recommended with either MMF/MPA (dose: 1 to 2 g/day)—especially if it was used as initial treatment— or AZA (2 mg/kg/day)—preferred if pregnancy is contemplated—in combination with low-dose prednisone (2.5–5 mg/day) when needed to control disease activity. | 1a/A 1a/A | 9.80 (0.49) |
| 4.11 Gradual withdrawal of treatment (glucocorticoids first, then immunosuppressive drugs) can be attempted after at least 3 to 5 years therapy in <i>complete clinical response</i> . HCQ should be continued long-term. | 2b/C | 9.40 (0.75) |
| Non-responding/refractory disease | | |
| 4.13 In case of failure to achieve the treatment goals, thorough evaluation of the possible causes is recommended, including assessment of adherence to treatment and therapeutic drug monitoring. | 5/D | 9.84 (0.46) |
| 4.14 For active non-responding/refractory disease, treatment may be switched to one of the alternative initial therapies mentioned above, or RTX (1000 mg on days 0 and 14) may be given. | 2b/B–C 2b/C | 9.64 (0.62) |
| 5.6 Belimumab may be considered as add-on treatment, to facilitate glucocorticoid sparing, control extra-renal lupus activity and decrease the risk for extra-renal flares. | 2a/C | 8.48 (1.92) |

Level of agreement (LoA) for each statement on a 0–10 rating scale (10 being full agreement),

Hydroxychloroquine in lupus nephritis

3.1 Association of HCQ use with risk for LN, baseline parameters and short-term outcomes

| Outcome | Evidence and example(s) of effect size | Study design (best, if > 1 study) | References |
|--------------------------|--|-----------------------------------|------------|
| Renal involvement in SLE | HCQ may be associated with lower occurrence of LN in SLE patients (OR 0.38-0.58 in 2 studies) – one study showed no such association | 4 | [40,76,77] |
| Kidney histology | HCQ has been associated with lower risk for tubulointerstitial inflammation on kidney bx (OR 0.27) | 5 | [78] |
| Response to treatment | HCQ use may be associated with complete response at 1st year (one study, only in univariable analysis) | 5 | [24] |
| Risk for infections | HCQ use may be associated with lower risk for infections (HR 0.78 in one study, only in univariable analysis) | 5 | [79] |

3.1 Association of HCQ use with long-term outcomes

| Outcome | Evidence and example(s) of effect size | Study design (best, if > 1 study) | References |
|--------------|---|--------------------------------------|---------------|
| ESRD | HCQ use associated with reduced risk for ESRD/CKD or doubling of SCr (adj. HR 0.18-0.40) <ul style="list-style-type: none"> Post-hoc analysis of ALMS RCT (n=370): Lack of treatment with antimalarials had OR=2.4 for treatment failure (death or ESRD or sustained SCr doubling or renal flare or requirement for rescue therapy) during maintenance phase | 2 | [40,62,80–83] |
| Renal flares | Equivocal data regarding protection from renal flares with HCQ use (1 positive + 1 negative study – 1 study showing lower [HCQ] in patients who flared) | 5 | [84–86] |
| Mortality | HCQ use associated with reduced risk for death (OR 0.24-0.58) | 5 | [87,88] |

CYC vs. MMF for induction therapy in LN (comparative studies)#

| Outcome | Summary of evidence | Study design (best) | Reference |
|---------------------|--|------------------------|---|
| Short-term efficacy | At 6-12 months follow up, comparable efficacy between treatments in terms of remission (CR, PR and CR/PR) (Response rates: CYC 31%-87% MMF 33%-81%) | 1 | [61,89–110] |
| | Meta-analysis of 8 trials (n=828) with a median follow-up of 12mo: RR for MMF vs CYC: CR:1.17 (p=ns), PR: 1.02 (p=ns) | 1 | [111] |
| Safety | MMF has been associated with lower risk for ovarian failure and leucopenia, but more GI symptoms In one meta-analysis of 725 patients (7 trials), f-u 6months: RR for MMF vs. CYC: Infections: 0.72 (p=ns), Leukopenia: RR 0.47, Ovarian failure/amenorrhea: RR 0.14, Diarrhea and GI symptoms: RR 2.54 | 1 | [59,61,89,91–101,103,104,106,108,110,111,113–115] |
| Long-term efficacy | Single RCT (ALMS) followed for 36mo: lower rates of treatment failure in CYC arm (OR 0.5) | 2 (n=370) | [82] |
| | Retrospective studies with follow up >3 years indicate that both induction therapy have similar long-term outcomes (CKD, eGFR, SDI, renal relapse) | 5 | [112,115–117] |
| | Repeated kidney biopsies in a cohort of 25 patients with quiescent disease and a f-u >42 months showed a superior effect of CYC on activity index but not on chronicity index | 5 (n=25) | [116] |
| | Single retrospective study reported 10-year renal survival favoring MMF, in patients with ANCA-positive LN (MMF vs. CYC (100% vs. 78.4) p=0.039) | 5 (n=49) | [99] |

Q5. 'Maintenance' therapies in lupus nephritis? (including dosage of glucocorticoids, and use of CNIs)

5.2.1 MMF vs. AZA for maintenance therapy of LN (comparative)

| Outcome | Summary of evidence | Study design (best) | Reference |
|------------------|--|------------------------|--------------------------|
| Relapses | Trend for a more favorable effect of MMF compared to AZA F-u range: 1 - 10 years - Risk of renal relapse significantly greater in AZA (RR 1.83) | 1 | [86,93,98,111,112] |
| Renal parameters | Similar risk of ESRD (RR 0.45) and doubling of SCr (RR 0.52) between MMF and AZA, p=ns for both | 1 | [98,102,111,136,164–166] |
| Mortality | Comparable risk of mortality (RR 0.58) between MMF and AZA | 1 | [98,111,136] |

10.3.3 Efficacy of other agents in LN

| Drug | Summary of evidence | Study design (best) | Sample | Reference |
|-----------|--|----------------------------|--------|-----------|
| Belimumab | Antiproteinuric effect and fewer renal flares (1.5% vs. 4.9% in the BLISS post-hoc analysis) in a mixed new-onset/refractory population | 2 (post-hoc data of BLISS) | | [246,247] |
| | In a subgroup analysis of an RCT (Belimumab+soc vs placebo+soc) proteinuria was reduced in 54.5% in the belimumab group compared to 25.0% in the placebo group | 4 | 39 | [248–250] |

Pädiatrische Patienten und Patientinnen

| Recommendation/Statement | | Level of agreement, mean (SD) |
|---|------|-------------------------------|
| 10. Management of paediatric patients | | |
| 10.1 LN in children is more common at presentation and more severe with increased damage accrual; the diagnosis, management and monitoring are similar to that of adults. | 3b/C | 9.68 (0.68) |
| 10.2 A coordinated transition programme to adult specialists is essential to ensure adherence to therapy and optimisation of long-term outcomes. | 5/D | 9.84 (0.37) |

Kidney involvement is more common in childhood compared with adult-onset SLE, often as a presenting manifestation, while renal flares are observed in more than 50% of patients.^{120 121} Since the 2012 EULAR/ERA—EDTA recommendations, American and European groups of experts in paediatric SLE and LN have published recommendations for the management of childhood-onset LN; both are largely based on data extrapolation from the studies in adults.^{122 123} Notwithstanding differences between children and adults, the respective statements from the 2012 recommendations remained unchanged; diagnosis, treatment) and monitoring should follow the same principles as in adult disease. For children in adolescence, a transition programme is recommended to ensure adherence and optimal outcomes.

- 120 Elmougy A , Sarhan A , Hammad A , et al . Lupus nephritis in Egyptian children: a 16-year experience. J Nephrol 2015;28:557–62.doi:10.1007/s40620-014-0157-x
 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25491938 PubMedGoogle Scholar
- 121.↵ Fiorot FJ , Islabão AG , Pereira RM , et al . Disease presentation of 1312 childhood-onset systemic lupus erythematosus: influence of ethnicity. Clin Rheumatol 2019;38:2857–63.doi:10.1007/s10067-019-04631-0 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31209708 PubMedGoogle Scholar
- 122.↵ Groot N , de Graeff N , Marks SD , et al . European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. Ann Rheum Dis 2017;76:1965–73.doi:10.1136/annrheumdis-2017-211898
 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28877866 Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
- 123.↵ Mina R , von Scheven E , Ardoin SP , et al . Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res 2012;64:375–83.doi:10.1002/acr.21558 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162255
 CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar

Groot N et al., 2017 [6] + Smith et al. 2019 [10]

European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative

Zielsetzung/Fragestellung

To provide guidance regarding best practices for the diagnosis and management of paediatric rheumatic diseases.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium
- Interessenskonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz jedoch nur nach Evidenztyp
- Formale Konsensusprozesse, jedoch kein externes Begutachtungsverfahren dargelegt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt
- Keine Angaben zur Überprüfung der Aktualität der Leitlinie

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/MEDLINE, EMBASE and Cochrane databases in July 2013

LoE

Supplementary Table 3: Level of evidence (26, 27)

| | For diagnostic/observational studies | For treatment studies |
|----|---------------------------------------|---|
| 1A | Meta-analysis of cohort studies | Meta-analysis of randomised controlled trials |
| 1B | Meta-analysis of case-control studies | Randomised controlled trial |
| 2A | Cohort studies | Controlled study without randomisation |
| 2B | Case-control studies | Quasi-experimental study |
| 3 | Non-comparative descriptive studies | Descriptive study |
| 4 | Expert opinion | Expert opinion |

GoR

Supplementary Table 4: Strength of recommendations (22)

| | |
|---|--|
| A | Based on level 1 evidence |
| B | Based on level 2 evidence or extrapolated from level 1 evidence |
| C | Based on level 3 evidence or extrapolated from level 1 or 2 evidence |
| D | Based on level 4 evidence or extrapolated from level 3 or 4 evidence |

Empfehlungen

| | Level of evidence | Strength | Agreement (%) |
|--|-------------------|----------|---------------|
| Treatment recommendations | | | |
| 1. All children with lupus should be on hydroxychloroquine routinely. | 2A | B | 100 |
| 2. In all decisions of treatment change or modification, compliance should be actively checked. | 3 | C | 100 |
| 3. When it is not possible to taper the prednisone dose, a DMARD should be added to the therapy. | 3 | C | 100 |
| 4. Mild/moderate haematological involvement: when haemolysis is present and Hb is lower than normal, a DMARD should be added to the therapy. | 3 | C | 100 |
| 5. If rituximab is required, the recommended dose is either 750 mg/m ² /dose (up to a maximum of 1 g) at day 1 and day 15, or 375 mg/m ² /dose once a week for four doses. | 3 | C | 100 |

General treatment recommendations

It is recommended that all children with lupus should be on HCQ routinely. A systematic review of 95 articles analysing the beneficial and adverse effects of antimalarial therapies such as HCQ in adults with SLE showed a broad spectrum of beneficial effects, such as a higher remission rate, less relapses and less accrual of damage. Additionally, HCQ has a favourable safety profile.⁸⁹ Adult studies show that long-term use of HCQ is relatively safe, although the risk of retinopathy increases with the increasing cumulative dose.⁸⁹ Unfortunately, no such evidence is available for children with cSLE, but studies in patients with juvenile idiopathic arthritis show that doses up to 6 mg/kg/day (based on lean body weight) are safe to use.⁹⁰

When a patient experiences side effects from a drug, choice of therapy will need to be reassessed and switched if necessary. If disease severity is such that tapering of oral prednisolone is not possible despite adequate compliance to oral prednisone and HCQ, addition of a disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) is recommended to improve disease control and permit subsequent corticosteroid tapering. Examples of DMARDs often used include mycophenolate mofetil, azathioprine, methotrexate or cyclophosphamide in severe cases.

The use of rituximab has been described in six studies including a total of 115 individual patients with cSLE. All patients had acute, life-threatening symptoms or symptoms that did not respond to standard treatment. Two dose regimens were described, which both proved to be effective and safe in the majority of the patients.^{95–100}

89 Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:20–8.

90 Ziering CL, Rabinowitz LG, Esterly NB. Antimalarials for children: indications, toxicities, and guidelines. *J Am Acad Dermatol* 1993;28(5 Pt 1):764–70.

95 Willems M, Haddad E, Niaudet P, et al. Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2006;148:623–7.

96 Polido-Pereira J, Ferreira D, Rodrigues AM, et al. Rituximab use in pediatric autoimmune diseases: four case reports. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:712–20.

97 Podolskaya A, Stadermann M, Pilkington C, et al. B cell depletion therapy for 19 patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Arch Dis Child* 2008;93:401–6.

98 Nwobi O, Abitbol CL, Chandar J, et al. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* 2008;23:413–9.

99 Marks SD, Patey S, Brogan PA, et al. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52:3168–74.

100 Watson L, Beresford MW, Maynes C, et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. *Lupus* 2015;24:10–17.

Treatment recommendation

The evidence for the treatment of NP- Childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE) in children is especially limited. Recommendations are therefore based principally on adult recommendations for the management of NP-SLE,¹²³ adapted for use in children by the expert panel. [...] When non-SLE-related

causes for neuropsychiatric symptoms or signs are excluded, corticosteroids and immunosuppressive therapy are indicated.¹²³

123 Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2074–8

Fanouriakis A et al., 2019 [3].

EULAR

2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus.

Fragestellung

Our objective was to update the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus (SLE), based on emerging new evidence

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt
- Systematische Suche und Auswahl der Literatur
- Bewertung der Evidenz: „Evidence was categorised based on the design and validity of available studies“; es ist unklar, ob und welches formales Bewertungsinstrument zur Einschätzung der Validität der Studien verwendet wurde
- Formale Konsensusprozesse, aber externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: The guideline will be reviewed in 5 years' time.

Recherche/Suchzeitraum:

- from 01/2007 until 12/2017, with two exceptions: (1) treatment of skin disease, where an unrestricted date search was performed and (2) renal disease, where search was limited to the period 01/2012–12/2017 (since the EULAR recommendations for LN were published in 2012).

LoE

- Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011

GoR

- A Consistent level 1 studies
- B Consistent level 2 or 3 studies; or extrapolations from level 1 studies
- C Level 4 studies; or extrapolations from level 2 or 3 studies
- D Level 5 evidence; or very inconsistent or inconclusive studies of any level

Empfehlungen

Recommendations for the management of patients with systemic lupus erythematosus (mit Fokus: Renal disease)



| Recommendation/Statement | Level of agreement, mean (SD) |
|--|-------------------------------|
| 1. Goals of treatment | |
| 1.1 Treatment in SLE should aim at remission or low disease activity (2b/B) and prevention of flares (2b/B) in all organs, maintained with the lowest possible dose of glucocorticoids. | 10.0 (0) |
| 1.2 Flares of SLE can be treated according to the severity of organ(s) involvement by adjusting ongoing therapies (glucocorticoids, immunomodulating agents) to higher doses, switching or adding new therapies (2b/C). | 9.95 (0.22) |
| 2. Treatment of SLE | |
| 2.1 HCQ | |
| 2.1.1 HCQ is recommended for all patients with SLE (1b/A), unless contraindicated, at a dose not exceeding 5 mg/kg/real BW (3b/C). | 9.65 (1.11) |
| 2.1.2 In the absence of risk factors for retinal toxicity, ophthalmological screening (by visual fields examination and/or spectral domain-optical coherence tomography) should be performed at baseline, after 5 years, and yearly thereafter (2b/B). | 9.75 (0.70) |
| 2.2 GC | |
| 2.2.1 GC can be used at doses and route of administration that depend on the type and severity of organ involvement (2b/C). | 9.95 (0.22) |
| 2.2.2 Pulses of intravenous methylprednisolone (usually 250–1000 mg per day, for 1–3 days) provide immediate therapeutic effect and enable the use of lower starting dose of oral GC (3b/C). | 9.85 (0.36) |
| 2.2.3 For chronic maintenance treatment, GC should be minimised to less than 7.5 mg/day (prednisone equivalent) (1b/B) and, when possible, withdrawn. | 9.65 (0.65) |
| 2.2.4 Prompt initiation of immunomodulatory agents can expedite the tapering/discontinuation of GC (2b/B). | 9.90 (0.30) |
| 2.3 Immunosuppressive therapies | |
| 2.3.1 In patients not responding to HCQ (alone or in combination with GC) or patients unable to reduce GC below doses acceptable for chronic use, addition of immunomodulating/immunosuppressive agents such as <i>methotrexate</i> , (1b/B) <i>azathioprine</i> (2b/C) or <i>mycophenolate</i> (2a/B) should be considered. | 9.85 (0.48) |
| 2.3.2 Immunomodulating/immunosuppressive agents can be included in the initial therapy in cases of organ-threatening disease (2b/C). | 9.85 (0.48) |
| 2.3.3 <i>Cyclophosphamide</i> can be used for severe organ-threatening or life-threatening SLE as well as 'rescue' therapy in patients not responding to other immunosuppressive agents (2b/C). | 9.90 (0.30) |
| 2.4 Biologics | |
| 2.4.1 In patients with inadequate response to standard-of-care (combinations of HCQ and GC with or without immunosuppressive agents), defined as residual disease activity not allowing tapering of glucocorticoids and/or frequent relapses, add-on treatment with <i>belimumab</i> should be considered (1a/A). | 9.20 (0.81) |
| 2.4.2 In organ-threatening disease refractory or with intolerance/contraindications to standard immunosuppressive agents, <i>rituximab</i> can be considered (2b/C). | 9.85 (0.48) |
| 3.4 Renal disease | |
| 3.4.1 Early recognition of signs of renal involvement and—when present—performance of a diagnostic renal biopsy are essential to ensure optimal outcomes (2b/B). | 9.95 (0.22) |
| 3.4.2 <i>Mycophenolate</i> (1a/A) or <i>low-dose intravenous cyclophosphamide</i> (2a/B) are recommended as initial (induction) treatment, as they have the best efficacy/toxicity ratio. | 9.85 (0.36) |
| 3.4.3 In patients at high risk for renal failure (reduced glomerular filtration rate, histological presence of fibrous crescents or fibrinoid necrosis, or tubular atrophy/interstitial fibrosis), similar regimens may be considered but high-dose intravenous cyclophosphamide can also be used (1b/A). | 9.45 (0.80) |
| 3.4.4 For maintenance therapy, <i>mycophenolate</i> (1a/A) or <i>azathioprine</i> (1a/A) should be used. | 9.75 (0.62) |
| Continued | |
| 3.4.5 In cases with stable/improved renal function but <i>incomplete renal response</i> (persistent proteinuria >0.8–1 g/24 hours after at least 1 year of immunosuppressive treatment), <i>repeat biopsy</i> can distinguish chronic from active kidney lesions (4/C). | 9.85 (0.48) |
| 3.4.6 <i>Mycophenolate</i> may be combined with low dose of a calcineurin inhibitor in severe nephrotic syndrome (2b/C) or incomplete renal response (4/C), in the absence of uncontrolled hypertension, high chronicity index at kidney biopsy and/or reduced GFR. | 9.50 (0.81) |

Renal disease

Patients at high risk of developing renal involvement (males, juvenile lupus onset, serologically active including positivity for anti-C1q antibodies)^{113–115} should be under vigilant monitoring (eg, at least every 3 months) to detect early signs of kidney disease. Following diagnosis, secured with a kidney biopsy, treatment of LN includes an initial induction phase, followed by a more prolonged maintenance phase. MMF and CYC are the IS agents of choice for induction treatment; low-dose CYC (Euro-Lupus regimen, online supplementary table 5) is preferred over high-dose CYC as it has comparable efficacy and lower risk of gonadotoxicity.^{57 116 117} Published data support the use of MMF and high-dose CYC (online supplementary table 5) in severe forms of LN associated with increased risk of progression into end-stage renal disease (reduced glomerular filtration rate, histological presence of fibrous crescents or fibrinoid necrosis, or tubular atrophy/interstitial fibrosis).^{118 119} An early significant drop in UPr (to ≤ 1 g/day at 6 months or ≤ 0.8 g/day at 12 months) is a predictor of favourable long-term renal outcome.^{21 117 120} MMF or AZA may be used as maintenance therapy, with the former associated with fewer relapses;^{121 122} the choice depends on the agent used for induction phase and on patient characteristics, including age, race and wish for pregnancy. In refractory or relapsing disease, RTX may be considered. Following the EULAR recommendations for LN in 2012, several studies have been published regarding the use of CNIs to treat proliferative LN, either alone or in the form of a 'multitarget therapy' (combination of tacrolimus with MMF).^{123–127} These studies were performed almost exclusively in Asian populations and had short follow-up; hence, data have to be corroborated with longer duration studies in multiethnic populations. To this end, at present, CNIs may be considered as second-line agents for induction or maintenance therapy mainly in membranous LN, podocytopathy, or in proliferative disease with refractory nephrotic syndrome,

despite standard-of-care within 3–6 months;^{128 129} in the latter case, they may be used alone or in combination with MMF, since small, observational studies have shown the CNI/MMF combination to be effective in disease refractory to standard therapy.^{130–132} Monitoring SCr and blood levels of CNI to avoid chronic drug toxicity is essential.

Referenzen:

- 21 Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1305–13.
- 57 Tamirou F, Husson SN, Gruson D, et al. Brief report: the Euro-Lupus low-dose intravenous cyclophosphamide regimen does not impact the ovarian reserve, as measured by serum levels of anti-müllerian hormone. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1267–71. 2017;69:1267–71.
- 113 Artim-Esen B, Çene E, Şahinkaya Y, et al. Cluster analysis of autoantibodies in 852 patients with systemic lupus erythematosus from a single center. *J Rheumatol* 2014;41:1304–10.
- 114 Duarte-García A, Barr E, Magder LS, et al. Predictors of incident proteinuria among patients with SLE. *Lupus Sci Med* 2017;4:e000200.
- 115 Tang X, Huang Y, Deng W, et al. Clinical and serologic correlations and autoantibody clusters in systemic lupus erythematosus: a retrospective review of 917 patients in South China. *Medicine* 2010;89:62–7.
- 116 Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus nephritis trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121–31.
- 117 Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus nephritis trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010;69:61–4.
- 120 Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term follow-up of patients in the Euro-Lupus nephritis trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3934–40.
- 121 Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011;365:1886–95.
- 122 Houssiau FA, D’Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the maintain nephritis trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083–9.
- 123 Chen W, Tang X, Liu Q, et al. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: a multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2011;57:235–44.
- 124 Lee YH, Lee HS, Choi SJ, et al. Efficacy and safety of tacrolimus therapy for lupus nephritis: a systematic review of clinical trials. *Lupus* 2011;20:636–40.
- 125 Miyasaka N, Kawai S, Hashimoto H. Efficacy and safety of tacrolimus for lupus nephritis: a placebo-controlled double-blind multicenter study. *Mod Rheumatol* 2009;19:606–15.
- 126 Bao H, Liu Z-H, Xie H-L, et al. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2001–10.
- 127 Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;162:18–26.
- 128 Szeto C-C, Kwan BC-H, Lai FM-M, et al. Tacrolimus for the treatment of systemic lupus erythematosus with pure class V nephritis. *Rheumatology* 2008;47:1678–81.
- 129 Uchino A, Tsukamoto H, Nakashima H, et al. Tacrolimus is effective for lupus nephritis patients with persistent proteinuria. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:6–12.
- 130 Ikeuchi H, Hiromura K, Takahashi S, et al. Efficacy and safety of multi-target therapy using a combination of tacrolimus, mycophenolate mofetil and a steroid in patients with active lupus nephritis. *Mod Rheumatol* 2014;24:618–25.
- 131 Kasitanon N, Boripatkosol P, Louthrenoo W. Response to combination of mycophenolate mofetil, cyclosporin A and corticosteroid treatment in lupus nephritis patients with persistent proteinuria. *Int J Rheum Dis* 2018;21:200–7.
- 132 Mok CC, To CH, Yu KL, et al. Combined low-dose mycophenolate mofetil and tacrolimus for lupus nephritis with suboptimal response to standard therapy: a 12-month prospective study. *Lupus* 2013;22:1135–41

Gordon C et al., 2018 [5].

The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The aim of this guideline was to produce recommendations for the management of adult lupus patients in the UK that cover the diagnosis, assessment and monitoring of lupus and the treatment of mild, moderate and severe active lupus disease, but which do not imply a legal obligation.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Repräsentatives Gremium
- Interessenkonflikte dargelegt, einige Autoren erhielten von Pharmaunternehmen Honorare, Forschungsgelder
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: The guideline will be reviewed in 5 years' time.

Recherche/Suchzeitraum:

- up to June 2015 (kein Fokus lupus nephritis)

LoE/GoR:

- The recommendations were developed in line with the BSR's Guidelines Protocol, using RCP, SIGN and AGREE II methodology to assess the level of evidence (LOE) and grade of recommendation (GOR).

Sonstige methodische Hinweise

- Focus of the literature review was on non-renal disease, as the EULAR/ERA-EDTA recommendations for LN were published [24] close to the time that we started work on this guideline.
 - guideline development group recommended that patients with LN are managed according to the EULAR/ERA-EDTA recommendations for LN [24] and provide their strengths of agreement (SOAs) with a summary of the most important items in those recommendations
- Die Empfehlungen zu LN in dieser LL basieren nicht auf einer aktuellen Evidenzbasierung; sondern entsprechen den Empfehlungen der EULAR/ERA-EDTA zu LN aus dem Jahr 2012. Diese wurde aktualisiert (siehe Fanouriakis A et al., 2020)

Empfehlungen

Strength of agreement with key points of the EULAR/ ERA-EDTA **recommendations for the management of LN** [24] (Table 3)

Referenzen:

24 Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2012;71:1771-82.

TABLE 3 Strength of agreement of authors with the main EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of LN

| Management of SLE patients with renal involvement | SOA ^a |
|--|------------------|
| Assessment of renal involvement | |
| 1. Indications for first renal biopsy in SLE | 97 |
| Any sign of renal involvement—in particular, urinary findings such as reproducible proteinuria ≥ 0.5 g/24 h, especially with glomerular haematuria and/or cellular casts—should be an indication for renal biopsy. Renal biopsy is indispensable since, in most cases, clinical, serologic and laboratory tests cannot accurately predict renal biopsy findings. | |
| 2. Pathological assessment of kidney biopsy | 98 |
| The use of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003 classification system is recommended, with assessment not only of active and chronic glomerular and tubulointerstitial changes, but also of vascular lesions associated with aPLs/APS. | |
| Treatment of renal involvement | |
| 3. Indications and goals of immunosuppressive treatment in LN | 98 |
| 3.1 Initiation of immunosuppressive treatment should be guided by a diagnostic renal biopsy. Immunosuppressive agents are recommended in class III _A or III _{A,C} (\pm V) and IV _A or IV _{A,C} (\pm V) nephritis, and also in pure class V nephritis if proteinuria exceeds 1 g/24 h despite the optimal use of renin-angiotensin-aldosterone system blockers. | |
| 3.2 The ultimate goals of treatment in LN are long-term preservation of renal function, prevention of disease flares, avoidance of treatment-related harms and improved quality of life and survival. Treatment should aim for complete renal response with UPCR < 50 mg/mol and normal or near-normal (within 10% of normal GFR if previously abnormal) renal function. Partial renal response, defined as $\geq 50\%$ reduction in proteinuria to subnephrotic levels and normal or near-normal renal function, should be achieved preferably by 6 months but no later than 12 months following initiation of treatment. | 98 |
| 4. Treatment of adult LN—initial treatment | |
| 4.1 For patients with class III _A or III _{A,C} (\pm V) and class IV _A or IV _{A,C} (\pm V) LN, mycophenolic acid (MPA) (MMF target dose: 3 g/day for 6 months, or MPA sodium at equivalent dose) or low-dose i.v. CYC (total dose 3 g over 3 months), in combination with glucocorticoids, are recommended as initial treatment as they have the best efficacy/toxicity ratio. | 93 |
| 4.2 In patients with adverse prognostic factors (acute deterioration in renal function, substantial cellular crescents and/or fibrinoid necrosis), similar regimens may be used, but CYC can also be prescribed monthly at higher doses (0.75–1 g/m ²) for 6 months or orally (2–2.5 mg/kg/day) for 3 months. | 92 |
| 4.3 To increase efficacy and reduce cumulative glucocorticoid doses, treatment regimens should be combined initially with three consecutive pulses of i.v. methylprednisolone 500–750 mg, followed by oral prednisone 0.5 mg/kg/day for 4 weeks, reducing to ≤ 10 mg/day by 4–6 months | 98 |
| 4.4 In pure class V nephritis with nephrotic-range proteinuria, MPA (MMF target dose 3 g/day for 6 months) in combination with oral prednisone (0.5 mg/kg/day) may be used as initial treatment based on better efficacy/toxicity ratio. CYC or calcineurin inhibitors (cyclosporin, tacrolimus) or rituximab are recommended as alternative options or for non-responders. | 95 |
| 4.5 AZA (2 mg/kg/day) may be considered as an alternative to MPA or CYC in selected patients without adverse prognostic factors (as defined 4.2), or when these drugs are contraindicated, not tolerated or unavailable. AZA use is associated with a higher flare risk. | 96 |
| Subsequent treatment | |
| 4.6 In patients improving after initial treatment, subsequent immunosuppression is recommended with either MPA at lower doses (initial target MMF dose 2 g/day) or AZA (2 mg/kg/day) for at least 3 years, in combination with low-dose prednisone (5–7.5 mg/day). Gradual drug withdrawal, glucocorticoids first, can then be attempted. | 97 |
| 4.7 Patients who responded to initial treatment with MPA should remain on MPA unless pregnancy is contemplated, in which case they should switch to AZA at least 3 months prior to conception. | 98 |
| 4.8 Calcineurin inhibitors can be considered in pure class V nephritis. | 93 |
| Refractory disease | |
| 4.9 For patients who fail treatment with MPA or CYC, either because of lack of effect (as defined above) or due to adverse events, we recommend that the treatment is switched from MPA to CYC, or CYC to MPA, or that rituximab be given. | 95 |
| 5. Adjunct treatment in patients with LN | |
| 5.1 Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers are indicated for patients with proteinuria (UPCR > 50 mg/mmol) or hypertension. | 98 |
| 6. Management of end-stage renal disease in LN | |
| 6.1 All methods of renal replacement treatment can be used in lupus patients, but there may be increased risk of infections in peritoneal dialysis patients still on immunosuppressive agents, and vascular access thrombosis in patients with aPLs. | 98 |
| 6.2 Transplantation should be performed when lupus activity has been absent, or at a low level, for at least 3–6 months, with superior results obtained with living donor and pre-emptive transplantation. aPLs should be sought during transplant preparation because they are associated with an increased risk of vascular events in the transplanted kidney. | 96 |
| 7. APS-associated nephropathy in SLE | |
| 7.1 In patients with lupus and APS-associated nephropathy (APSN), HCQ and/or antiplatelet/anticoagulant treatment should be considered. | 91 |

^aReproduced from Bertias *et al.* Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 71: 771–82. Copyright 2012, with permission from BMJ Publishing Group Ltd [24]. Numbers are mean (s.d.) and median (IQR) agreement level among authors. A score of 10 represents the highest SOA. GFR: glomerular filtration rate; SOA: strength of agreement; UPCR: urine protein:creatinine ratio.

Recommendations for the management of mild SLE

(i) Treatments to be considered for the management of mild non_organ-threatening disease include the disease-modifying drugs HCQ (1 ++/A) and MTX (1+/A), and short courses of NSAIDs (3/D) for symptomatic control. These drugs allow for the avoidance of or dose reduction of CSs (SOA 94%).

(ii) Prednisolone treatment at a low dose of ≤ 7.5 mg/day may be required for maintenance therapy (2+/C). Topical preparations may be used for cutaneous manifestations, and IA injections for arthritis (4/D) (SOA 93%).

(iii) High_Sun Protection Factor (SPF) UV-A and UV-B sunscreen are important in the management and prevention of UV radiation_induced skin lesions (2 ++/B). Patients must also be advised about sun avoidance and the use of protective clothing (4/D) (SOA 97%).

Recommendations for the management of moderate SLE

(i) The management of moderate SLE involves higher doses of prednisolone (up to 0.5 mg/kg/day) (2+/C), or the use of i.m. (4/D) or i.v. doses of methylprednisolone (MP) (2+/C). Immunosuppressive agents are often required to control active disease and are steroid-sparing agents (2+/C). They can also reduce the risk of long-term damage accrual (4/D) (SOA 98%).

(ii) MTX (1+/A), AZA (2+/C), MMF (2 ++/B), cyclosporin (2+/C) and other calcineurin inhibitors (3/D) should be considered in cases of arthritis, cutaneous disease, serositis, vasculitis or cytopaenias if HCQ is insufficient (SOA 97%).

(iii) For refractory cases, belimumab (1+/B) or rituximab (2+/C) may be considered (SOA 98%).

Recommendations for the management of severe SLE

- (i) Patients who present with severe SLE, including renal and NP manifestations, need thorough investigation to exclude other aetiologies, including infection (4/D). Treatment is dependent on the underlying aetiology (inflammatory and/or thrombotic), and patients should be treated accordingly with immunosuppression and/or anticoagulation, respectively (4/D) (SOA 98%).
- (ii) Immunosuppressive regimens for severe active SLE involve i.v. MP (2+/C) or high-dose oral prednisolone (up to 1 mg/kg/day) (4/D) to induce remission, either on their own or more often as part of a treatment protocol with another immunosuppressive drug (4/D) (SOA 98%).
- (iii) MMF or CYC are used for most cases of LN and for refractory, severe non-renal disease (2++/B) (SOA98%).
- (iv) Biologic therapies belimumab (1+/B) or rituximab (2+/C) may be considered, on a case-by-case basis, where patients have failed to respond to other immunosuppressive drugs, due to inefficacy or intolerance (SOA 98%).
- (v) IVIG (2-/D) and plasmapheresis (3/D) may be considered in patients with refractory cytopenias, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) (1+/B), rapidly deteriorating acute confusional state and the catastrophic variant of APS (SOA 93%).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2021) am 26.11.2021

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | [mh "Lupus Erythematosus, Systemic"] |
| 2 | (lupus OR glomerulonephriti* OR SLE OR (libman NEXT sacks)):ti,ab,kw |
| 3 | #1 OR #2 |
| 4 | #3 with Cochrane Library publication date from Nov 2016 to present, in Cochrane Reviews |

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 26.11.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | lupus erythematosus, systemic/therapy[mh] |
| 2 | ((lupus[tiab]) AND (((erythemato*[tiab]) OR sle[tiab]) OR nephriti*[tiab] OR nephropat*[tiab] OR kidney*[tiab] OR renal[tiab]) OR glomerulonephriti*[tiab])) |
| 3 | "libman sacks"[tiab] |
| 4 | #2 OR #3 |
| 5 | (#4) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])) |
| 6 | #1 OR #5 |
| 7 | (#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR |

| # | Suchfrage |
|----|--|
| | handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw])) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))))) |
| 8 | (#7) AND ("2016/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) |
| 9 | (#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal] |
| 10 | (#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt]) |

Leitlinien in Medline (PubMed) am 26.11.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | lupus erythematosus, systemic[mh] |
| 2 | ((lupus[tiab] AND (((erythemato*[tiab] OR sle[tiab] OR nephriti*[tiab] OR nephropat*[tiab] OR kidney*[tiab] OR renal[tiab] OR systemic[tiab] OR disseminatus[tiab] OR glomerulonephriti*[tiab]))) |
| 3 | "libman sacks"[tiab] |
| 4 | #1 OR #2 OR #3 |
| 5 | (#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti]) |
| 6 | (#5) AND ("2016/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) |
| 7 | (#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt]) |

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 26.11.2021

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Deng J, Luo L, Zhu L, Xie H, xie H.** Multitarget therapy versus intravenous cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Turk J Med Sci* 2018;48(5):901-910.
2. **Deng J, Xie H, Zhu L, Luo L, Xie H.** Maintenance therapy for lupus nephritis with mycophenolate mofetil or azathioprine. A meta-analysis. *Clin Nephrol* 2019;91(3):172-179.
3. **Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al.** 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78(6):736-745.
4. **Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al.** 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):713-723.
5. **Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, et al.** The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(1):e1-e45.
6. **Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Brogan P, Dolezalova P, et al.** European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017;76(11):1788-1796.
7. **Jiang YP, Zhao XX, Chen RR, Xu ZH, Wen CP, Yu J.** Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(38):e22328.
8. **Kostopoulou M, Fanouriakis A, Cheema K, Boletis J, Bertsias G, Jayne D, et al.** Management of lupus nephritis: a systematic literature review informing the 2019 update of the joint EULAR and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations. *RMD Open* 2020;6(2):e001263.
9. **Liu B, Ou Q, Tang Y, Fu S, Liang P, Yu Y, et al.** Corticosteroids combined with doublet or single-agent immunosuppressive therapy for active proliferative lupus nephritis. *Clin Rheumatol* 2019;38(9):2519-2528.
10. **Smith EMD, Sen ES, Pain CE.** Diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus (European evidence-based recommendations from the SHARE initiative). *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2019;104(5):259-264.
11. **Teng S, Tian Y, Luo N, Zheng Q, Shao M, Li L.** Efficacy and safety of an anti-CD20 monoclonal antibody, rituximab, for lupus nephritis: a meta-analysis [Online ahead of print]. *Int J Rheum Dis* 2021.
12. **Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, Masson P, Craig JC, Tong A, et al.** Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(6):Cd002922. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002922.pub4>.

13. **Zhang H, Zhou M, Han X, Yang Y, Yu X.** Mycophenolate mofetil in the treatment of Chinese patients with lupus nephritis: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(33):e21121.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Anhang

Tabelle 1: Basic characteristics of the included randomized clinical trials (Liu B et al., 2019 [9]).

| Study | Follow up (mo) | The type of LN | Regimen (drug dose) | No. of patients | Age (yr) | F (n) | Duration of LN | SCr (μmol/L) | Urinary protein (g/day)/UPCR (g/g) | SLE-DAI score | Anti-dsDNA positive (%) |
|-----------------------------|----------------|------------------------------|--|-----------------|-------------------|-------|------------------------------------|---------------------|------------------------------------|--------------------|-------------------------|
| AURA-LV Study [26] | 6 | Class III, IV, V, V + III/IV | C + VCS (39.5 mg bid) + MMF | 88 | 30.6 ^a | 81 | 3.2 ^a yr | - | 4.48 ^{a,d} | - | - |
| | | | C + VCS (23.7 mg bid) + MMF | 89 | 31.4 ^a | 76 | 4.2 ^a yr | - | 5.16 ^{a,d} | - | - |
| | | | C + placebo + MMF | 88 | 33.1 ^a | 73 | 3.5 ^a yr | - | 4.43 ^{a,d} | - | - |
| Sun et al. [27] | 6 | Class IV | C + IVCY + MMF | 42 | 31.9 ^a | 38 | 0.5-24 mo | 128.0 ^a | 2.04 ^{a,c} | 14.1 ^a | - |
| | | | C + IVCY | 40 | 33.3 ^a | 37 | 0.5-24 mo | 118.0 ^a | 2.45 ^{a,c} | 13.8 ^a | - |
| Liu et al. [25] | 6 | Class III, IV, V, V + III/IV | C + MMF + tacrolimus | 181 | 30.3 ^b | 168 | 2 ^b mo | 69.0 ^b | 3.44 ^{b,c} | 16.0 ^b | 59.2 |
| | | | C + IVCY | 181 | 33.6 ^b | 161 | 3 ^b mo | 72.5 ^b | 3.68 ^{b,c} | 15.0 ^b | 63.1 |
| Zhang et al. [30] | 12 | Refractory Class V + III/IV | C + RTX + IVCY | 42 | 38.7 ^a | 31 | - | 115.08 ^a | 4.82 ^{a,c} | 14.90 ^a | - |
| | | | C + IVCY | 42 | 39.1 ^a | 29 | - | 116.39 ^a | 4.91 ^{a,c} | 14.48 ^a | - |
| The ACCESS Trial Group [32] | 6 | Class III, IV, V + III/IV | C + abatacept + (IVCY-AZA) | 66 | 32.0 ^a | 58 | Time from onset of LN <1 yr (n) 47 | 106.1 ^a | 3.8 ^{a,c} | - | 75 |
| | | | C + placebo + (IVCY-AZA) | 68 | 32.7 ^a | 64 | Time from onset of LN <1 yr (n) 48 | 114.9 ^a | 4.5 ^{a,c} | - | 75 |
| Furie et al. [31] | 12 | Class III, IV, V + III/IV | C + abatacept + (30/10) ^g + MMF | 99 | 31.0 ^a | 84 | - | 79.6 ^b | 3.9 ^{a,d} | - | - |
| | | | C + abatacept + (10/10) ^f + MMF | 99 | 30.5 ^a | 86 | - | 70.7 ^b | 4.3 ^{a,d} | - | - |
| | | | C + placebo + MMF | 100 | 31.8 ^a | 81 | - | 70.7 ^b | 3.6 ^{a,d} | - | - |
| Mysler et al. [33] | 12 | Class III, IV, V + III/IV | C + ocrelizumab (1000 mg) + (IVCY-AZA)/MMF | 128 | 30.6 ^a | 110 | 0.7 ^b yr | 88.4 ^a | 2.9 ^{b,d} | - | - |
| | | | C + ocrelizumab (400 mg) + (IVCY-AZA)/MMF | 127 | 31.9 ^a | 115 | 0.8 ^b yr | 88.4 ^a | 3.0 ^{b,d} | - | - |
| | | | C + placebo + (IVCY-AZA)/MMF | 126 | 31.3 ^a | 107 | 0.6 ^b yr | 79.6 ^a | 2.7 ^{b,d} | - | - |
| Jayne et al. [28] | 6 | Active | C + laquinimod + MMF | 31 | - | - | - | - | - | - | - |
| | | | C + placebo + MMF | 15 | - | - | - | - | - | - | - |
| Rovin et al. [7] | 12 | Class III, IV, V + III/IV | C + RTX + MMF | 72 | 31.8 ^a | 63 | 11.1 ^b mo | 88.4 ^a | 3.8 ^{a,d} | - | - |
| | | | C + placebo + MMF | 72 | 29.4 ^a | 67 | 5.4 ^b mo | 88.4 ^a | 4.2 ^{a,d} | - | - |
| Li et al. [29] | 12 | Class III, IV, V + III/IV | C + RTX + IVCY | 10 | 39.6 ^a | 9 | 9.9 ^a yr | 134.8 ^a | 3.8 ^{a,c} | 10.3 ^a | - |
| | | | C + RTX | 9 | 40.3 ^a | 9 | 6.9 ^a yr | 99.8 ^a | 4.1 ^{a,c} | 8.5 ^a | - |
| Bao et al. [6] | 9 | Class IV + V | C + MMF + tacrolimus | 20 | 27.2 ^a | 16 | 30.0 ^b mo | 76.9 ^a | 4.41 ^{a,c} | 14.9 ^a | 60 |
| | | | C + IVCY | 20 | 30.6 ^a | 18 | 26.0 ^b mo | 78.7 ^a | 4.10 ^{a,c} | 14.0 ^a | 60 |

^a Expressed as mean values

^b Expressed as median values

^c The values of urinary protein (g/day)

^d The values of UPCR (g/g)

^e Abatacept administered at 30 mg/kg on days 1, 15, 29, and 57 followed by abatacept administered at approximately 10 mg/kg on days 85, 113, 141, 169, 197, 225, 253, 281, 309, and 337

^f Abatacept administered at approximately 10 mg/kg on all infusion days

Tabelle 2: Efficacies of the two treatments (Liu B et al., 2019 [9]).

| Outcomes | No. of trials | No. of participants | Relative effect | | | GRADE |
|---|---------------|---------------------|----------------------------|----------|--------------------|----------------------------|
| | | | Ratio (95% CI) | P value | I ² , % | |
| Complete response rate | 10 | 1651 | RR 1.40 (1.09 to 1.79) | < 0.01** | 57 | ⊕⊕⊕○ Moderate ^a |
| Partial response rate | 9 | 1386 | RR 1.03 (0.87 to 1.23) | 0.716 | 26.3 | ⊕⊕⊕○ Moderate ^b |
| Overall response rate | 10 | 1432 | RR 1.22 (1.09 to 1.35) | < 0.01** | 30.5 | ⊕⊕⊕⊕ High |
| Change from baseline in SLE-DAI scores | 2 | 446 | SMD -0.49 (-0.68 to -0.30) | < 0.01** | 19.9 | ⊕⊕⊕○ Moderate ^c |
| Negative conversion ratio of anti-dsDNA | 4 | 437 | RR 1.34 (1.06 to 1.69) | 0.014* | 0 | ⊕⊕⊕○ Moderate ^c |

* Significant P value < 0.05
** Significant P value < 0.01
^a Downgraded (-1) for inconsistency: substantial heterogeneity (I² > 50%) was found among the trials.
^b Downgraded (-1) for inconsistency: the 95% confidence intervals were wide; the study included no effect and failed to exclude important benefits or serious harmful effects.
^c Downgraded (-1) for imprecision: potential for small sample bias

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2021-B-406**

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

Indikation gemäß Beratungsantrag

... ist in Kombination mit immunsuppressiven Basistherapien zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V) indiziert.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die hier beschriebene Indikation ist eindeutig, die angestrebte Intervention kann jedoch vielschichtig sein: a) es kann sich um jede Form der ergänzenden Therapie zur immunsuppressiven Therapie handeln, also z.B. Antihypertensiva, Lipidsenker oder auch Antikoagulantien; b) Immunmodulatoren wie z.B. Antimalariamittel oder Zytokininhibitoren oder c) weitere Immunsuppressiva soweit diese nicht als immunsuppressive Basistherapie bezeichnet werden.

Die Grundprinzipien der Behandlung der verschiedenen Formen der Lupusnephritis (LN) sind sehr gut in den EULAR Recommendations zur Lupusnephritis (1) zusammengefasst:

„Das Ziel der Therapie ist ein komplettes Ansprechen (Proteinurie <0,5-0,7gr/24h mit [nahezu] normaler glomerulärer Filtrationsrate) nach 12 Monaten; dieser Zeitraum kann bei Patienten mit Proteinurie im nephrotischen Bereich verlängert werden. Als Basisbehandlung jeder Form des systemischen Lupus erythematoses (SLE) ist Hydroxychloroquin empfohlen. Bei aktiver LN der Klassen III oder IV, incl. der Kombinationen mit V, wird eine Behandlung mit Mycophenolatmofetil (MMF 2-3g/Tag oder Mycophenolsäure (MPA) in äquivalenter Dosis) oder niedrig dosiertem intravenösem Cyclophosphamid (CY; 500mg x6 zweiwöchentliche Gaben) in Kombination mit Glukokortikoiden (Pulse von intravenösem Methylprednisolon, dann orales Prednison 0,3-0,5mg/kg/Tag) empfohlen. MMF/CNI (Calcineurin-Inhibitoren)-Kombination und hochdosiertes CY sind Alternativen bei Patienten mit Proteinurie im nephrotischen Bereich und ungünstigen prognostischen Faktoren. Als Erhaltungstherapien kommen MMF/MPA oder Azathioprin (AZA) in Frage.

Bei reinen Klasse-V-LN mit Proteinurie im nephrotischen Bereich oder Proteinurie >1g/24h trotz Renin-Angiotensin-Aldosteron-Blockade wird MMF in Kombination mit Glukokortikoiden bevorzugt. Zu den alternativen Optionen bei Nephritis der Klasse V gehören IV CY, CNI (Cyclosporin, Tacrolimus) als Monotherapie (2b/B) oder in Kombination mit MMF/MPA (1b/B), insbesondere bei Patienten mit Proteinurie im nephrotischen Bereich.

Die Beurteilung der Nieren, der extra-renalen Krankheitsaktivität und der Komorbiditäten erfolgt lebenslang. Bei unvollständigem Ansprechen oder nephritischen Schüben kann eine erneute Nierenbiopsie in Betracht gezogen werden. Bei terminalem Nierenversagen richtet sich die Immunsuppression nach den extra-renalen Manifestationen, wobei eine Transplantation gegenüber anderen Nierenersatzoptionen bevorzugt wird.

Bei nicht ansprechender Erkrankung wird ein Wechsel des Induktionsschemas oder Rituximab empfohlen.

In diesem Konzept sind MMF/MPA, CY, CNI, AZA und Glukokortikoide die Immunsuppressiva.

In Kombination zu dieser immunsuppressiven Basistherapie– das ist hier die Anfrage - werden Antimalariamittel und Renin-Angiotensin-Aldosteron-Blockade leitliniengemäß verwendet. Letztere sind bei UPCR >500 mg/g oder

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

Indikation gemäß Beratungsantrag

... ist in Kombination mit immunsuppressiven Basistherapien zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich der gemischten Klassen III/V und IV/V) indiziert.

arterieller Hypertonie indiziert. Ergänzend werden Statine empfohlen abhängig vom Lipidlevel und erwarteten 10-Jahre Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung, Knochen- und Impfschutz, Behandlung von Komorbiditäten. Eine Antikoagulation sollte bei einem nephrotischen Syndrom (Serumalbumin <20 g/L) oder Vorliegen von anti-Phospholipid Antikörpern erwogen werden.

Mittlerweile ist Benlysta in Kombination mit immunsuppressiver Basistherapie zur erweiterten Behandlung der LN zugelassen (2). Eine Einordnung in den Therapiealgorithmus der LN wird wohl erstmalig mit der deutschen Lupus Leitlinie erfolgen, die für Ende 2022 erwartet wird.

Die Versorgungspraxis des SLE in Deutschland ist partiell in der Kerndokumentation abgebildet, differenziert da aber nicht nach Organmanifestationen.

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)

*1 Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, Boletis J, Frangou E, Houssiau FA, Hollis J, Karras A, Marchiori F, Marks SD, Moroni G, Mosca M, Parodis I, Praga M, Schneider M, Smolen JS, Tesar V, Trachana M, van Vollenhoven RF, Voskuyl AE, Teng YKO, van Leew B, Bertsias G, Jayne D, Boumpas DT. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):713-723. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32220834.*

*2 Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, Amoura Z, Yu X, Mok CC, Santiago MB, Saxena A, Green Y, Ji B, Kleoudis C, Burriss SW, Barnett C, Roth DA. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2020 Sep 17;383(12):1117-1128. doi: 10.1056/NEJMoa2001180. PMID: 32937045.*

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Die Wahl des jeweiligen immunsuppressiven Basistherapeutikums hängt von der Rasse/Ethnizität, einer möglicherweise geplanten späteren Schwangerschaft, bestehenden Komorbiditäten, bekannten Unverträglichkeiten und dem Ansprechen auf Vortherapien ab. Aufgrund der sehr heterogenen Erkrankung gibt es hier keine Standards.

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen

(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)