

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Voclosporin (Lupusnephritis)

Vom 17. August 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Voclosporin (Lupkynis) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4	Therapiekosten	10
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Voclosporin eingesetzt werden können.....	15
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf	15

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 vorgetragenen 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 Methoden¹ 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 Vergleichsarme mit Placebo (Behandlungsarme 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), Calcineurininhibitoren (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus), Immunglobuline und andere Immunsuppressiva waren als Begleitmedikation nicht erlaubt. Anti-Malaria-Medikamente sollten als Begleittherapie zusätzlich verabreicht werden, sofern keine Kontraindikationen vorlagen.

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

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
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

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<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 – 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
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>					
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 -

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					1 460 x 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vorthherapie 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
Mycophenolatmofetil	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
<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	

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

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				
Abkürzungen: WKA = Weichkapseln; FTA = Filmtabletten; UTA = Überzogene Tabletten, TAB = Tabletten, PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen					

Stand Lauer-Steuer: 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

⁶ Festbetrag

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