

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Voclosporin (Lupkynis®)*

Otsuka Pharma GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 21.02.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	21

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	19
Tabelle 1-13: Empfohlene Dosisanpassungen auf Grundlage der eGFR.....	21
Tabelle 1-14: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung für wichtige identifizierte Risiken.....	22

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
95-%-KI	95-%-Konfidenzintervall
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CNI	Calcineurin-Inhibitor
CYP	Cytochrom-P450
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
ESRD	Terminales Nierenversagen (end stage renal disease)
G-BA	Gemeinsamer Bundsausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
MMF	Mycophenolat-Mofetil
OATP	Organo-Anion-Transporter-Polypeptide
P-gp	P-Glykoprotein
RCT	Randomised Controlled Trial
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
UPCR	Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (urine protein creatinine ratio)

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Otsuka Pharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	Europa-Allee 52 60327 Frankfurt am Main

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
<b>Anschrift:</b>	Herikerbergweg 292 1101 CT Amsterdam Niederlande

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Voclosporin
<b>Handelsname:</b>	Lupkynis®
<b>ATC-Code:</b>	L04AD03
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	35820
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	18064383
<b>ICD-10-GM-Code</b>	M32.1
<b>Alpha-ID</b>	I115793 Diffuse proliferative Glomerulonephritis bei systemischem Lupus erythematodes I76296 Lupus mit chronischer Nephritis I77831 Nephrose bei systemischem Lupus erythematodes I88015 Glomeruläre Krankheit bei systemischem Lupus erythematodes I88194 Systemischer Lupus erythematodes mit glomerulärer Nierenbeteiligung I92317 Glomerulonephritis bei systemischem Lupus erythematodes I93424 Glomeruläre Störung bei systemischem Lupus erythematodes I96434 Nephritis bei systemischem Lupus erythematodes

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
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).	15.09.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b, c</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Lupusnephritis	Belimumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Abweichend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA wählt Otsuka Belimumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie. Der G-BA hat folgende Therapie festgelegt: Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung ggf. der Vortherapie und der Krankheitsaktivität unter Auswahl der folgenden Wirkstoffe: Glucocorticoide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Chloroquin und Mycophenolatmofetil (MMF)/Mycophenolsäure (MPA).</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die Lupusnephritis ist eine schwerwiegende und potenziell tödliche Komplikation des systemischen Lupus erythematoses (SLE). Die Behandlung ist sehr komplex und kann nicht mit der allgemeinen Therapie der SLE gleichgesetzt werden. Die Grundlage einer Lupusnephritis-Therapie ist eine immunsuppressive Basistherapie. In den meisten Fällen besteht diese Basistherapie aus Mycophenolat-Mofetil (MMF) in Kombination mit Glucocorticoiden. Die alleinige immunsuppressive Basistherapie kann zwar für ausgewählte Patienten potenziell ausreichend sein, zeigt aber bei vielen Patienten einen unzureichenden Therapieerfolg. Daher wird bei der Behandlung von Lupusnephritis die immunsuppressive Basistherapie mit einem weiteren Therapeutikum mit einem zielgerichteten Wirkmechanismus, im Sinne einer Multi-Target-Therapie, kombiniert. Bei Voclosporin handelt es sich um ein solches zielgerichtetes Therapeutikum, daher muss die zweckmäßige Vergleichstherapie ebenfalls aus einer Multi-Target-Therapie bestehen. Belimumab ist das einzige zugelassene Arzneimittel zur Behandlung der Lupusnephritis, das ebenfalls mit der immunsuppressiven Basistherapie zum Einsatz kommt. Durch den zehnjährigen Einsatz von Belimumab bei der Grunderkrankung SLE wurden bereits umfangreiche Erfahrungen gewonnen, es ist daher in der Versorgung von Patienten bereits gut etabliert und wurde daher vom G-BA als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

für den monoklonalen Antikörper Anifrolumab bestimmt. Dementsprechend ist Belimumab das einzige vergleichbare und zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet von Voclosporin, wodurch Belimumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

In folgender Tabelle (siehe Tabelle 1-7) wird eine Übersicht der wesentlichen Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Voclosporin zu Belimumab gezeigt. Dabei wird zum einen der Vergleich der AURORA-2 mit der BLISS-LN dargestellt und zum anderen die Sensitivitätsanalyse mithilfe der Meta-Analyse von AURORA-1 und AURA-LV.

Tabelle 1-7: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Voclosporin (AURORA-2) vs. Belimumab (BLISS-LN) Risk Ratio [95.-%-KI] p-Wert	Voclosporin (Meta-Analyse) vs. Belimumab (BLISS-LN) Risk Ratio [95.-%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>			
Gesamtmortalität	0,26 [0,01; 5,82] 0,394	Berechnung nicht sachgerecht	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>			
Renal Response	1,03 [0,69; 1,55] 0,885	1,49 [1,04; 2,14] 0,030	Zusatznutzen nicht belegt
UPCR ≤ 0,5 mg/mg	0,95 [0,64; 1,42] 0,803	1,49 [1,02; 2,17] 0,041	Zusatznutzen nicht belegt
Keine Notwendigkeit einer Notfallmedikation	0,95 [0,83; 1,08] 0,444	0,92 [0,83; 1,03] 0,136	Zusatznutzen nicht belegt
Reduktion der eGFR um 30 %	2,77 [0,82; 9,38] 0,102	3,60 [1,95; 6,65] < 0,001	Zusatznutzen nicht belegt
Reduktion der eGFR um 40 %	1,97 [0,41; 9,54] 0,398	4,62 [2,01; 10,62] 0,001	Zusatznutzen nicht belegt
Renaler Flare	1,07 [0,69; 1,68] 0,755	Nicht erhoben	Zusatznutzen nicht belegt
Erreichen einer Prednison-Dosis ≤ 7,5 mg/Tag	0,76 [0,58; 1,01] 0,055	0,77 [0,58; 1,02] 0,068	Zusatznutzen nicht belegt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Voclosporin (AURORA-2) vs. Belimumab (BLISS-LN) Risk Ratio [95-%-KI] p-Wert	Voclosporin (Meta-Analyse) vs. Belimumab (BLISS-LN) Risk Ratio [95-%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Erreichen einer Prednison-Dosis ≤ 5 mg/Tag	0,80 [0,60; 1,06] 0,123	0,81 [0,60; 1,09] 0,159	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Sicherheit</b>			
Jegliche UE	1,03 [0,93; 1,13] 0,565	Berechnung nicht sachgerecht	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE	0,72 [0,34; 1,53] 0,393		Zusatznutzen nicht belegt
SUE	0,89 [0,49; 1,63] 0,711		Zusatznutzen nicht belegt
Therapieabbrüche aufgrund von UE	0,55 [0,23; 1,33] 0,187		Zusatznutzen nicht belegt
95-%-KI: 95-%-Konfidenzintervall, UPCR: Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (urine protein creatinine ratio), UE: Unerwünschtes Ereignis, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)			

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b, c</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Lupusnephritis	nein
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Angabe „ja“ oder „nein“.  c: Die Otsuka Pharma GmbH ist der Ansicht, dass Voclosporin für die gesamte Zielpopulation ein medizinischer Nutzen vorliegt. Die gute und schnelle Wirksamkeit, bei einem guten Sicherheitsprofil eröffnet in der Lupusnephritis-Behandlung eine neue Behandlungsoption mit einer bisher ungenutzten Substanzklasse. Somit steht neben der Therapie mit Belimumab eine weitere Behandlungsmöglichkeit für ein Anwendungsgebiet mit hohem therapeutischem Bedarf zur Verfügung.  eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate), UPCR: Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (urine protein creatinine ratio)</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

*das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

**Aussagekraft der Nachweise**

Die Nutzenbewertung von Voclosporin zur Behandlung von aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV und V (einschließlich Mischformen der Klassen III/V und IV/V) erfolgt auf Grundlage eines indirekten Vergleichs mit Belimumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Da keine direkt vergleichenden Studien von Voclosporin und Belimumab vorliegen, wurde ein adjustierter indirekter Vergleich auf Grundlage der randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Studien AURORA-2, AURORA-1 und AURA-LV sowie BLISS-LN über den gemeinsamen Brückenkompator Placebo in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie berechnet. Die Auswertung basiert primär auf dem indirekten Vergleich zwischen den Studien AURORA-2 und BLISS-LN. Um die Aussagekraft des indirekten Vergleiches zu erhöhen, wurden weiterhin Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dafür wurde eine Meta-Analyse der Studien AURA-LV und AURORA-1 berechnet und ein weiterer Datenschnitt der AURORA-2 nach insgesamt 2 Jahren Behandlungszeit (die gleiche Behandlungszeit wie die BLISS-LN) herangezogen. Die Ergebnisse wurden anschließend ebenfalls in einem adjustierten indirekten Vergleich betrachtet. Durch dieses Vorgehen wird gewährleistet, dass primär der längste Studienzeitraum (3 Jahre in der AURORA-2 [1 Jahr Behandlungszeit in der AURORA-1 und 2 Jahre in der AURORA-2] und 2 Jahren in der BLISS-LN) für die Bewertung des Zusatznutzens von Voclosporin dargestellt wird.

Aufgrund der vollständig dargestellten Evidenz, der hohen Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib für die Einzelstudien und Ia für die Meta-Analysen), langen verblindeten Behandlungsphasen und Beobachtungszeiten, einer guten Studienqualität der einbezogenen Studien, der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte und überwiegend geringen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ist die Aussagekraft der Studien sehr hoch. Die Studien AURA-LV und AURORA-1 sind hinsichtlich des Designs, der Fragestellung, Patientencharakteristika, Intervention, Vergleichstherapie und Endpunkte vergleichbar und werden somit metaanalytisch zusammengefasst und als Sensitivitätsanalyse zum indirekten Vergleich von Voclosporin und Belimumab herangezogen. Die beiden Studien sind ebenfalls sehr gut mit der BLISS-LN vergleichbar, wie in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.6 erläutert. Für die BLISS-LN kann aufgrund der fehlenden Studienunterlagen eine potenzielle Verzerrung nicht ausgeschlossen werden, dieser Unsicherheit wird aber mit verschiedenen Sensitivitätsanalysen und einer Meta-Analyse entgegengewirkt. Daher ist die Aussagekraft dieser in diesem Dossier dargestellten Evidenz zum Nachweis des Zusatznutzens als „Hinweis“ einzustufen.

***Schlussfolgerung zum Zusatznutzen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen***

Lupusnephritis ist eine einschränkende und potenziell lebensbedrohliche Komplikation des systemischen Lupus erythematodes (SLE). Die betroffenen Patienten sind meist junge Erwachsene, deren Familienplanung und Karriereziele unter der Lupusnephritis leiden. Im späteren Krankheitsverlauf sind bereits alltägliche Aufgaben für die Patienten oft eine Herausforderung, was ihre Lebensqualität stark einschränkt. Wenn die Lupusnephritis nicht frühzeitig kontrolliert wird, verschlechtert sich die Lage der Patienten progressiv. Die Leistung der Niere nimmt – anfänglich wenig spürbar – ab, bis es zu einem irreversiblen Schaden und Funktionsverlust der Niere kommt. Das Resultat sind schwere invasive Eingriffe, wie die Dialyse oder eine Nierentransplantation. Die bisherigen Behandlungsoptionen beruhen vielfach auf nebenwirkungsreichen und nicht-selektiven Off-Label-Therapeutika, die lediglich eine Basistherapie darstellen. Es werden dementsprechend Kombinationstherapeutika benötigt, die im Sinne einer Multitarget-Therapie verschiedene Wirkmechanismen kombinieren und somit die Wirksamkeit der gesamten Therapie erhöhen. Bisher erfüllt diese Rolle lediglich der subkutan oder intravenös verfügbare monoklonale Antikörper Belimumab, sodass weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf für schnell wirksame und sichere Therapieoptionen mit hoher Evidenz besteht.

Voclosporin ist ein neuartiger und innovativer Wirkstoff aus der Substanzklasse der Calcineurin-Inhibitoren (CNI), welcher als einziger Vertreter dieser Gruppe für die Behandlung der aktiven Lupusnephritis zugelassen ist. Voclosporin inhibiert das Enzym Calcineurin, was die T-Zell-Rezeptor-vermittelte Immunantwort hemmt. Dadurch werden die mit Autoimmunerkrankungen zusammenhängenden eskalativen Gewebeschädigungen verhindert und die Funktion der Podozyten zur Aufrechterhaltung der Blut-Harn-Schranke erhalten. Für Voclosporin liegt ein sehr umfangreiches Studienprogramm mit den Studien AURA-LV, AURORA-1 und AURORA-2 vor. Dabei zeigte Voclosporin in Kombination mit immunsuppressiver Basistherapie über eine Behandlungsdauer von insgesamt 3 Jahren eine sehr gute Wirksamkeit gegenüber Placebo mit immunsuppressiver Basistherapie. Während der Behandlung mit Voclosporin wiesen die Patienten bereits in den frühen Phasen der Behandlung (nach einem Jahr) eine 96 % höhere Chance für eine Renal Response auf. Das gleiche galt für das Erreichen einer UPCR  $\leq 0,5$  mg/mg, dessen Chance um 104 % erhöht wurde, wenn ein Patient eine Behandlung mit Voclosporin erhielt. Diese Ergebnisse zeigen, dass Voclosporin mit immunsuppressiver Basistherapie eine effektive und schnelle Wirksamkeit gegenüber der alleinigen immunsuppressiven Basistherapie mit Placebo vorweisen kann.

Voclosporin wird in Kombination mit der immunsuppressiven Basistherapie zur Behandlung der Lupusnephritis angewendet. Somit stellt es neben Belimumab die zweite zielgerichtete zugelassene Therapieoption im Sinne einer Multitarget-Therapie dar. Daraus folgt, dass Belimumab die einzige sachgerechte, zweckmäßige Vergleichstherapie ist. Da keine direkt vergleichenden, randomisierte, kontrollierte Studien (randomised controlled trial, RCT) für Voclosporin und Belimumab vorliegen, wurde im vorliegenden Dossier ein indirekter Vergleich der Studien AURORA-2 und BLISS-LN durchgeführt.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In diesem indirekten Vergleich zwischen Voclosporin und Belimumab zeigen beide Wirkstoffe ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil über den gesamten Behandlungszeitraum. In den frühen Behandlungsphasen ist Voclosporin hinsichtlich der Renal Response und der Verringerung des UPCR, Belimumab sogar überlegen. Bei langfristigen Behandlungen führen beide Wirkstoffe in einem vergleichbaren Maße dazu, dass sich der Zustand der Niere der Patienten mit Lupusnephritis verbessert. Somit sinkt das langfristige Risiko für ein terminales Nierenversagen (end stage renal disease, ESRD) sowie das Risiko für invasive Behandlungen wie Dialyse und Nierentransplantation. Dieser Effekt kann zudem mit einer geringeren Dosierung an nebenwirkungsreichen Glucocorticoiden erreicht werden und führt nicht zu zusätzlichen Nebenwirkungen. Dabei kann der Patient Voclosporin eigenständig oral einnehmen und wird somit weder auf zusätzliche Visiten und Applikationshilfen angewiesen sein, noch mit injektionsbedingten Nebenwirkungen belastet werden.

Zusammenfassend weist Voclosporin ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Belimumab auf und stellt somit eine wichtige neue Therapieoption für alle Patienten mit Lupusnephritis dar. Vor allem in den frühen Phasen der Behandlung von Lupusnephritis zeigt Voclosporin eine sehr gute Wirksamkeit und Überlegenheit gegenüber Belimumab. Aufgrund der ähnlich hohen Effektivität beider Wirkstoffe über den gesamten Behandlungszeitraum gilt der Zusatznutzen von Voclosporin gegenüber Belimumab entsprechend den Kriterien des G-BA aber als nicht belegt.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Häufig wird die aktive Lupusnephritis bei einer bereits bekannten SLE-Erkrankung diagnostiziert. Für die Diagnose wird eine Nierenbiopsie benötigt, um die Lupusnephritis zu bestätigen und histologisch zu klassifizieren. Histopathologisch betrachtet ist die Lupusnephritis eine Glomerulonephritis mit Immunokomplexablagerungen als Folge der Bildung von Autoimmunantikörpern und Ablagerung von Immunkomplexen im Nierengewebe. Je nach Lage der Immunkomplexe im histologischen Bild und pathologischem Befund wird die Lupusnephritis in sechs Klassen eingeteilt. Voclosporin wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV und V (einschließlich Mischformen der Klassen III/V oder IV/V) eingesetzt.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Lupusnephritis ist eine einschränkende und potenziell lebensbedrohliche Komplikation des SLE. Die Häufigkeit von Lupusnephritis korreliert mit Herkunft, Ethnie und Geschlecht. Frauen sind mit 85 % häufiger von Lupusnephritis betroffen als Männer. Der Erkrankungsgipfel liegt im jüngeren Alter bei 15 – 49 Jahren. Die Erkrankung tritt häufig bei Menschen mit afrikanischer oder lateinamerikanischer Abstammung auf. Die betroffenen Patienten sind meist junge Menschen, deren Familienplanung und berufliche Zukunft unter der Lupusnephritis leiden. Im späteren Krankheitsverlauf sind bereits alltägliche Aufgaben eine Herausforderung für Patienten mit Lupusnephritis, was die Lebensqualität stark einschränkt. Bei fehlender Kontrolle der Erkrankung verschlechtert sich die Lage der Patienten progressiv. Die Leistung der Niere nimmt – anfänglich wenig spürbar – ab, bis es zu einem irreversiblen Schaden, Funktionsverlust der Niere und zu einer ESRD kommt, die lediglich mit invasiven therapeutischen Maßnahmen wie Dialyse oder Transplantation behandelt werden kann. Die Behandlung mit immunsuppressiven Basistherapeutika, wie MMF und Glucocorticoiden ist häufig für viele Patienten nicht ausreichend. Neben Voclosporin ist das einzige bisher zugelassene und zielgerichtete

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Arzneimittel für die Behandlung der Lupusnephritis der monoklonale Antikörper Belimumab. Belimumab hat allerdings den Nachteil, dass die Gabe intravenös oder subkutan erfolgen muss. Zudem muss Belimumab bei der i.v.-Applikation als parenterale Arzneiformen kühl gelagert und vor der Applikation aufwendig aseptisch rekonstituiert werden. Weiterhin hat Belimumab zusätzlich spezifische Nebenwirkungen (z. B. Entzündungen an der Injektionsstelle) oder Behandlungen (z. B. Prämedikationen oder Applikation durch den Arzt). Zudem ist es bei einer komplexen Autoimmunerkrankung notwendig, verschiedene zielgerichtete Therapieoptionen zur Verfügung zu haben. Voclosporin ist ein innovativer CNI, der als erster Vertreter der Gruppe für die Behandlung der Lupusnephritis zugelassen und als perorale Arzneiform den bestehenden Bedarf der Lupusnephritis-Therapie deckt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Lupusnephritis	1.058 – 13.052

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Lupusnephritis	Erwachsene Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich Mischformen der	Zusatznutzen nicht belegt <sup>b</sup>	1.058 – 13.052

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
		Klassen III/V und IV/V).		
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Otsuka Pharma GmbH ist der Ansicht, dass Voclosporin für die gesamte Zielpopulation ein medizinischer Nutzen vorliegt. Die gute und schnelle Wirksamkeit bei einem guten Sicherheitsprofil eröffnet in der Lupusnephritis-Behandlung eine neue Behandlungsoption mit einer bisher ungenutzten Substanzklasse. Somit steht neben der Therapie mit Belimumab eine weitere Behandlungsmöglichkeit für ein Anwendungsgebiet mit hohem therapeutischem Bedarf zur Verfügung.</p>				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Lupusnephritis	16.877,60 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Quantifizierbarer Anteil der Arzneimittelkosten für Voclosporin in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Lupusnephritis	Belimumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie	Erwachsene Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klasse III, IV oder V (einschließlich Mischformen der Klassen III/V und IV/V).	<u>1. Jahr:</u> 14.556,17 €  <u>Folgejahre:</u> 13.518,30 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurz- bezeichnung			
b: Quantifizierbarer Anteil der Arzneimittelkosten für Belimumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

### Dosierung

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

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

Voclosporin muss in Kombination mit MMF angewendet werden.

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

### Dosisanpassung auf Grundlage der eGFR

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

Dosisanpassungen sind bei denjenigen Patienten erforderlich, deren eGFR nachweislich verringert ist (d. h. bei zwei aufeinanderfolgenden Beurteilungen innerhalb von 48 Stunden) und unter 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> liegt. Bleibt die eGFR  $\geq$  60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Tabelle 1-13).

Tabelle 1-13: Empfohlene Dosisanpassungen auf Grundlage der eGFR

Bestätigte eGFR-Verringerung gegenüber Ausgangswert <sup>1</sup>	Empfehlung
Verringerung um $\geq$ 30 %	Anwendung von Voclosporin beenden. Wenn die eGFR sich erholt hat, Behandlung mit zweimal täglich 7,9 mg (1 Kapsel) wieder aufnehmen und je nach Verträglichkeit auf Grundlage der Nierenfunktion erhöhen.
Verringerung zwischen $>$ 20 % und $<$ 30 %	Verringerung der Dosis von Voclosporin um zweimal täglich 7,9 mg (1 Kapsel).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bestätigte eGFR-Verringerung gegenüber Ausgangswert <sup>1</sup>	Empfehlung
	Erneute Messung innerhalb von 2 Wochen. Hat die eGFR-Verringerung sich nicht erholt, Dosis um weitere zweimal täglich 7,9 mg (1 Kapsel) verringern.
Verringerung um $\leq 20$ %	Derzeitige Dosis beibehalten und Werte überwachen.
1: Bleibt die eGFR $\geq 60$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> , ist keine Maßnahme erforderlich eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)	

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

### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

### Kontraindikation

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

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

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

### Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

***Schwangerschaft***

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

***Stillzeit***

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

***Fertilität***

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