

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Voclosporin (Lupkynis[®])

Otsuka Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 21.02.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Schematischer Wirkmechanismus von Voclosporin	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BLyS	Löslicher B-Lymphozyten Stimulator
CNI	Calcineurin-Inhibitor
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
ESRD	Terminales Nierenversagen (End-stage renal disease)
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
IL	Interleukin
INF	Interferon
MMF	Mycophenolatmofetil
NF-AT	Nuclear factor of activated T-cells
PZN	Pharmazentralnummer
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
TDM	Therapeutisches Drug-Monitoring
TNF	Tumornekrosefaktor
UPCR	Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (urine protein creatinine ratio)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Voclosporin
Handelsname:	Lupkynis®
ATC-Code:	L04AD03

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18064383	EU/1/22/1678/001	7,9 mg	180 Weichkapseln

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Überblick über das Krankheitsbild systemischer Lupus erythematoses mit der Komplikation Lupusnephritis

Lupusnephritis ist eine chronische Glomerulonephritis und renale Komplikation, die bei der Autoimmunerkrankung systemischer Lupus erythematoses (SLE) auftritt [1]. Der SLE ist eine systemische Autoimmunerkrankung letztlich unbekannter – aber wahrscheinlich multifaktorieller – Genese mit hoher Morbidität und Mortalität. Es gibt verschiedene Phänotypen. Das klinische Spektrum reicht von reinen milden Hauterscheinungen bis hin zur Involvierung mehrerer Organe (inklusive der lebenswichtigen Organe) und des zentralen Nervensystems.

Die Pathophysiologie der SLE ist komplex [1]. Das Immunsystem richtet sich gegen Zellkernbestandteile des eigenen Bindegewebes. Die Zellkernbestandteile und Antikörper binden aneinander und lagern sich als überschüssige Immunkomplexe ab. Diese Immunkomplexe führen zu entzündlichen Vorgängen, die eine Funktionseinschränkung des betroffenen Gewebes verursachen [2, 3].

Die Beteiligung der Nieren, die sogenannte Lupusnephritis, ist eine häufige und ernsthafte Komplikation der Erkrankung, die typischerweise 3 – 5 Jahre nach Erkrankungsbeginn auftritt [4]. Je nach Lage der Immunkomplexe im histologischen Bild und pathologischem Befund wird die Lupusnephritis in 6 Klassen (Klasse I – VI) eingeteilt (siehe Abschnitt 3.2.1 in Modul 3 für eine detaillierte Beschreibung der Klassen) [5].

Im gesunden Zustand bilden die Glomeruli der Niere mit den Podozyten eine impermeable Filtrationsbarriere für Makromoleküle, insbesondere für Blutzellen und Proteine. Diese wichtige Nierenfunktion ist bei Ablagerungen von Immunkomplexen und Komplementkomponenten im Rahmen der Lupusnephritis und den daraus resultierenden entzündlichen Vorgängen gestört. Die Entzündung führt wiederum zu einer Schädigung der Endothelzellen und der Podozyten. Eine Schädigung der Filtrationsbarriere führt zu einem Verlust an Blutproteinen und belastet die Niere zusätzlich [4].

Die häufigsten Symptome der Lupusnephritis sind die Proteinurie und die Mikrohämaturie, die aus der Schädigung der Niere als Filtrationsorgan resultieren. Anfangs verläuft die Lupusnephritis oft klinisch unauffällig; im späteren Verlauf verschlechtert sie sich aber bei bis zu 30 % der Patienten progredient zu einem terminalen Nierenversagen („end-stage renal disease“ [ESRD]) [6-9]. In diesem Stadium der Glomerulonephritis sind bereits so viele Glomeruli irreversibel geschädigt, dass die Niere keine ausreichende Filtrationsleistung mehr erbringen kann [10]. Patienten in diesem Stadium haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein höheres Sterberisiko und sind auf schwere invasive Eingriffe, wie die Dialyse oder Nierentransplantationen angewiesen [6, 7, 11]. Die Lupusnephritis beeinträchtigt die täglichen Aktivitäten und verringert die Lebensqualität, insbesondere bei Patienten mit unkontrollierter Erkrankung [12-14]. Eine frühe Diagnose und Behandlung der chronischen und potenziell lebensbedrohlichen Lupusnephritis ist daher essentiell [12, 15, 16].

Verfügbare Therapieoptionen

Oberstes Therapieziel bei der Behandlung des SLE ist es, Organschädigungen zu vermeiden und eine Remission zu erreichen [17]. Die größte Priorität bei der Behandlung einer aktiven Lupusnephritis ist es, die Nierenfunktion zu erhalten [17, 18]. Der beste Prädiktor für eine langfristige Verbesserung der Gesundheit des Patienten ist die schnelle Reduktion der Proteinurie innerhalb von 6 – 12 Monaten [18-20]. Die Proteinurie wird dabei am effektivsten mittels des Protein/Kreatinin-Verhältnisses im Urin (urine protein creatinine ratio [UPCR]) gemessen. Zur Beurteilung der Nierenfunktion wird außerdem die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGFR) verwendet. Die eGFR ist ein Parameter für die Kreatinin-Clearance durch die Glomeruli und ist damit die wichtigste Größe zur Abschätzung der Filtrationsleistung der Niere.

Für Lupusnephritis ab der Klasse III mit einer immunsuppressiven Basistherapie (entsprechend dem Anwendungsgebiet von Voclosporin) ist lediglich das gezielt wirkende Biologikum Belimumab zugelassen [21]. Das unspezifische Zytostatikum Cyclophosphamid wird allerdings aufgrund der Gonadentoxizität und erhöhten Malignomrate nur noch in Ausnahmefällen verwendet [22]. Das Immunsuppressivum Mycophenolatmofetil (MMF) wird zwar off-label, aber gemäß der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie verordnungsfähig eingesetzt [22]. Jedoch ist die Therapie mit MMF in Kombination mit Glucocorticoiden nur eine immunsuppressive Basistherapie [23-26].

Zielgerichtet wirkt einzig die Therapie mit dem subkutan oder intravenös zu verabreichendem monoklonalem Antikörper Belimumab, der in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie häufiger zu einer renalen Verbesserung führt als die alleinige immunsuppressive Basistherapie [27]. Belimumab blockiert die Bindung vom löslichen B-Lymphozyten Stimulator (BLyS), einem B-Zell-Überlebensfaktor, an dem entsprechenden Rezeptor auf den B-Zellen [21]. Aufgrund von Langzeiteffekten, wie Organschäden und suboptimales renales Ansprechen, und häufigen Flares durch die alleinige Basistherapie, empfahl die Leitlinie der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) bereits vor der Zulassung den Einsatz von Belimumab [25]. Die Basistherapie der Lupusnephritis erfolgt initial mit einer Kombination aus Glucocorticoiden mit MMF oder Cyclophosphamid [28]. Belimumab ist in

Kombination mit immunsuppressiven Basistherapien zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupusnephritis indiziert [21]. Der bei dieser Therapie verwendete Ansatz entspricht einer „Multitarget-Therapy“, bei der verschiedene Wirkmechanismen kombiniert werden [28]. Dennoch besteht auch weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf für eine zusätzliche Behandlungsoption. Denn nicht bei allen Patienten kann mit dieser Kombination eine Remission erreicht werden, zudem kann es zum sekundären Wirkverlust kommen oder die Darreichungsform ist für den betroffenen Patienten nicht geeignet. Diese Behandlung sollte zur frühzeitigen Krankheitskontrolle der Lupusnephritis führen, um den chronischen Verlauf der Erkrankung abzumildern und potenziell lebensbedrohliche Zustände zu verhindern. Zusätzlich sollte die Therapie einfach ambulant anwendbar sein und den Einsatz von unspezifischen und hochdosierten Zytostatika und Glucocorticoiden reduzieren.

Wirkmechanismus von Voclosporin

Voclosporin ist eine neuartige und innovative Substanz aus der Gruppe der Calcineurin-Inhibitoren (CNI) mit einfacher oraler Gabe und schnellem Wirkungseintritt. Es ist der erste für die Behandlung der Lupusnephritis zugelassene CNI. Voclosporin inhibiert die T-Zell-Rezeptor-vermittelte Immunantwort [29, 30]. Dadurch werden die mit Autoimmunerkrankungen zusammenhängende Gewebeschädigungen verhindert.

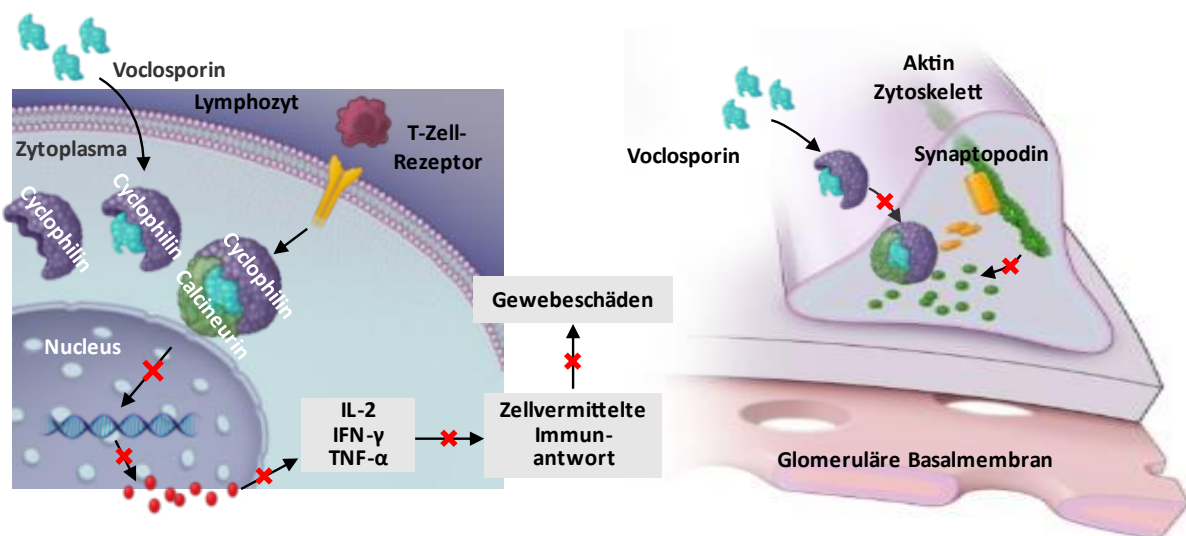


Abbildung 2-1: Schematischer Wirkmechanismus von Voclosporin

In den Lymphozyten unterbricht Voclosporin die Immunantwort (links) und in den Podozyten verhindert Voclosporin die Degradation von Synaptopodin (rechts).

Der zugrundeliegende Wirkmechanismus der CNI-Wirkstoffklasse und somit auch von Voclosporin ist die Hemmung des Enzyms Calcineurin [31]. Dieses Enzym wird im ungehemmten Zustand durch die reizvermittelte Erhöhung intrazellulärer Calcium-Konzentrationen aktiviert. Anschließend wird es mit dem Calcium-bindenden regulatorischen Protein Calmodulin zu einem Komplex zusammengeführt, was eine Translokation in den Nucleus ermöglicht. Dort kann Calcineurin als Phosphatase durch eine Dephosphorylierung den

Transkriptionsfaktor NF-AT (Nuclear factor of activated T-cells) aktivieren. NF-AT erhöht dann wiederum die Genexpression diverser Zytokine in den Lymphozyten, wie Interleukin-(IL)-2, Interferon-(IFN)- γ und den Tumornekrosefaktor-(TNF)- α , was letztlich zu einer Immunantwort führt. Diese Calcineurin-abhängige Immunantwort richtet sich bei SLE allerdings gegen das körpereigene Nierengewebe und schädigt es.

Um die pathologisch erhöhte Immunantwort zu kontrollieren, senkt Voclosporin die Aktivität von Calcineurin durch folgenden Mechanismus [31]: Voclosporin gelangt über die Zellmembran in die Lymphozyten, dort bindet es an Cyclophilin. Bei diesem Protein handelt es sich um eine ubiquitär vorkommende Isomerase, welche nach ihrer Fähigkeit benannt wurde, an den CNI Ciclosporin zu binden. Analog bildet Cyclophilin mit Voclosporin einen Komplex. Der Komplex aus Voclosporin und Cyclophilin bindet wiederum an Calcineurin und verhindert dessen Translokation in den Zellkern. Das Enzym Calcineurin verliert somit seine Funktion. Dieser Funktionsverlust hemmt die Sekretion von Zytokinen durch T-Zellen, was wiederum die Immunantwort vermindert und die irreversible Schädigung der Glomeruli verhindert.

Zusätzlich schützt Voclosporin die Podozyten in den Glomeruli der Niere, indem es Calcineurin hemmt. Calcineurin führt im Podozyten zu einer Dephosphorylierung des aktinassoziierten Proteins Synaptopodin. Dieser Vorgang ist ein Signal für die Peptidase Cathepsin-L, welche anschließend das Synaptopodin degradiert. Dadurch wird der Abbau des Zytoskeletts der Podozyten initiiert, was letztlich deren Funktion stört. Während dieser Vorgang physiologisch Teil einer kontrollierten Apoptose der Zellen ist, ist der Calcineurin-vermittelte Abbau bei Patienten mit einer Lupusnephritis im verstärkten, pathologischen Maße vorhanden. Voclosporin unterbricht allerdings diesen pathologischen Prozess. Dadurch schützt Voclosporin als CNI die Podozyten vor der Degradation und kann somit deren Filterfunktion aufrechterhalten [32].

Fazit

Bei Voclosporin handelt es sich um die zweite zugelassene und zielgerichtete Add-on-Therapie zu einer immunsuppressiven Basistherapie für die Behandlung der Lupusnephritis, neben dem monoklonalen Antikörper Belimumab, die eine „Multi-Target-Therapie“ ermöglicht. Mit Voclosporin steht nun erstmals für diese Indikation ein zugelassener CNI mit hoher Evidenz zur Verfügung und ermöglicht nunmehr die Behandlung der Lupusnephritis mit einer für dieses Anwendungsgebiet neuen Wirkstoffklasse. Die Wirkung von Belimumab setzt an den B-Zellen an. Voclosporin hat allerdings einen dualen Wirkmechanismus. Es setzt zum einen an den T-Zellen an und erzielt zum anderen zusätzlich über die Hemmung des Calcineurins eine Podozytenprotektion. Daher ist Voclosporin eine sinnvolle, innovative und zielgerichtete Ergänzung für das bisher auf unspezifische Immunsuppression fokussierte therapeutische Spektrum bei der Behandlung der Lupusnephritis. Das gute Verträglichkeitsprofil und die orale Gabe ermöglichen zudem eine einfache Anwendung.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Lupkynis [®] wird angewendet in Kombination mit Mycophenolat-Mofetil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupusnephritis (LN) der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V).	nein	15.09.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Formulierung des Anwendungsgebiets sowie das Datum der Zulassungserteilung entsprechen den Angaben der Fachinformation [33].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Beschreibung des Krankheitsbildes und des Wirkmechanismus beruht auf Angaben der Fachinformation, internen Informationen der Otsuka Pharma GmbH sowie veröffentlichten Publikationen, die in einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert wurden.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Vaillant AA, Justiz Goyal A, Varacallo M (2022): Systemic Lupus Erythematosus. StatPearls: StatPearls Publishing.
2. Tsokos GC, Lo MS, Reis PC, Sullivan KE (2016): New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. Nature Reviews Rheumatology; 12(12):716-30.
3. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman D, et al. (2006): Mortality in systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology; 54(8):2550-7.
4. Musa R, Brent LH, Qurie A (2022): Lupus Nephritis. StatPearls: StatPearls Publishing.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

5. Weening JJ, D'agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. (2004): The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney international*; 65(2):521-30.
6. 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.
7. Kostopoulou M, Adamichou C, Bertias G (2020): An update on the diagnosis and management of lupus nephritis. *Current Rheumatology Reports*; 22(7):1-12.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM (2016): Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971–2015: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Arthritis & rheumatology*; 68(6):1432-41.
12. Almaani S, Meara A, Rovin BH (2016): Update on lupus nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*; 12(5):825-35.
13. Hong W, Ren Y-L, Chang J, Luo G, Ling-Yun S (2018): A systematic review and meta-analysis of prevalence of biopsy-proven lupus nephritis. *Archives of rheumatology*; 33(1):17.
14. 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.
15. Anders H-J, Peired AJ, Romagnani P (2022): SGLT2 inhibition requires reconsideration of fundamental paradigms in chronic kidney disease, 'diabetic nephropathy', IgA nephropathy and podocytopathies with FSGS lesions. *Nephrology Dialysis Transplantation*; 37:1609-15.
16. 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.
17. Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Fiehn C, et al. (2016): Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*; 75:526-31.
18. 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.
19. 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.
20. Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ (2008): Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*; 3(1):46-53.

21. GlaxoSmithKline GmbH (2011): Benlysta 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: 04.2021 [Zugriff: 06.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. G-BA (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis. [Zugriff: 07.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2916/2017-04-11_AM-RL-VI-SN_MMF-Lupusnephritis.pdf.
23. Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jimenez Alonso J, Praga M, Pallares L, et al. (2012): Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Consensus document from the systemic auto-immune disease group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and Spanish Society of Nephrology (S.E.N.). *Nefrologia*; 32 Suppl 1:1-35.
24. KDIGO (2012): Chapter 12: Lupus nephritis. *Kidney Int Suppl*; 2(2):221-32.
25. 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.
26. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. (2012): American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis care & research*; 64(6):797-808.
27. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YO, Contreras G, et al. (2020): Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *New England Journal of Medicine*; 383(12):1117-28.
28. 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.
29. 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.
30. Moroni G, Ponticelli C (2021): AURORA 1 reports efficacy of voclosporin in lupus nephritis. *Nature Reviews Nephrology*; 1-2.
31. Rusnak F, Mertz P (2000): Calcineurin: form and function. *Physiological reviews*; 80(4):1483-21.
32. 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.
33. Otsuka Pharma GmbH (2022): Lupkynis 7,9 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: 02.2023 [Zugriff: 28.01.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.