



## (21531) LUPKYNIS, Otsuka Pharmaceutical (Switzerland) GmbH

### Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. April 2024

#### 1 Zulassung Swissmedic

LUPKYNIS wurde von Swissmedic per 24. April 2023 mit folgender Indikation zugelassen:

*„LUPKYNIS ist in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupusnephritis der Klassen III, IV oder V (einschliesslich deren Mischformen III/IV und IV/V) indiziert (siehe „Dosierung/Anwendung“ und „Klinische Wirksamkeit“).“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit entsprechend dem Studienprotokoll der Zulassungsstudien, isoliert auf LUPKYNIS bezogen, als erfüllt.

#### Wirkmechanismus

*Voclosporin ist ein Immunsuppressivum mittels der Calcineurin-Inhibition. Bei der Aktivierung von Lymphozyten kommt es zu einem Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration. Calcineurin ist eine Calcium-/Calmodulin-abhängige Phosphatase, deren Aktivität für die Induktion der Lymphokinproduktion und Proliferation von T-Zellen erforderlich ist. Die immunsuppressive Aktivität führt zur Inhibition der Lymphozytenproliferation, T-Zell-Zytokinproduktion und Expression von T-Zell-Aktivierungs-Oberflächenantigenen.*

*Studien an Tiermodellen sprechen auch für einen nicht-immunologischen Einfluss der Calcineurin-Inhibition auf die Nierenfunktion im Sinne einer Stabilisierung des Aktin-Zytoskeletts und der Stressfasern von Podozyten, die zu erhöhter Integrität der Podozyten in den Glomeruli führt. (Quelle: Fachinformation)*

#### Standard of Care

(Quelle: Core Curriculum 2020, American Journal of Kidney Diseases, Volume 76, Issue 2)

Systemischer Lupus erythematosus (SLE) ist eine chronische Multisystem-Autoimmunerkrankung, die überwiegend Frauen im gebärfähigen Alter betrifft und häufig die Nieren involviert.

Die Lupusnephritis (LN) tritt bei ~50 % der Patientinnen und Patienten mit SLE auf und ist die häufigste Ursache für Nierenschäden bei SLE. Die Sterblichkeit ist bei Patientinnen und Patienten mit LN deutlich höher als bei solchen ohne. 10 bis 30 % der Patientinnen und Patienten mit LN entwickeln zudem ein Nierenversagen, das eine Nierenersatztherapie (KRT) erfordert. Patientinnen und Patienten mit proliferativen Formen von LN (Klasse III, IV oder III/IV + V) haben das höchste Risiko eine KRT zu benötigen. Das Erreichen eines vollständigen klinischen Ansprechens auf die Behandlung ist entscheidend für den Erhalt der langfristigen Nierengesundheit.

Die klinische Identifizierung von LN kann schwierig sein, weil die Patientinnen und Patienten, besonders im Frühstadium, oft keine offensichtlichen Anzeichen einer Nierenerkrankung aufweisen. Für die

klinische Diagnose einer Nephritis ist eine Proteinurie obligat. Diese sollte im 24h-Urin gemessen werden; eine Messung der Protein/Kreatinin-Ratio im Einmalurin ist zu wenig verlässlich. Goldstandard für die genaue Diagnose und Klassifikation ist die Biopsie. Diese wird bei Proteinurie > 500mg/24 h oder verminderter GFR und pathologischem Urin Sediment empfohlen, um die weitere Behandlung und Prognose festlegen/abschätzen zu können.

Die Behandlung der LN variiert je nach Schwere der Erkrankung und dem Risiko einer fortschreitenden Nierenschädigung.

Nicht-proliferative Formen umfassen LN der Klassen II und V mit Proteinurie im subnephrotischen Bereich und normaler GFR. Diese werden im Allgemeinen konservativ behandelt: ACE-Hemmer und Immunmodulation mit Antimalariamitteln (z. B. Hydroxychloroquin).

Proliferative Formen der LN (Klasse III, IV oder III/IV+V) und LN der Klasse V mit nephrotischem Syndrom werden in der Induktionsbehandlung zusätzlich mit systemischer Immunsuppression in Kombination mit hochdosierten Kortikosteroiden behandelt. In der Erhaltungsphase der Behandlung wird die immunsuppressive und entzündungshemmende Therapie fortgesetzt, aber im Laufe der Zeit langsam deeskaliert, um das Risiko eines LN-Ausbruchs zu begrenzen.

Bei Kaukasierern scheinen AZA und MMF in Ihrer Wirksamkeit zur Verhinderung neuer Schübe gleichwertig zu sein, in einer multiethnischen Population dagegen scheint MMF überlegen zu sein.

Patientinnen und Patienten mit LN Klasse V und nephrotischer Proteinurie werden in der Regel immunsuppressiv behandelt. Wahrscheinlich profitieren auch Patientinnen und Patienten mit subnephrotischer Proteinurie >1g/d von einer immunsuppressiven Behandlung, die optimale Behandlung bei diesen Formen ist noch nicht bekannt.

Weitere Therapieoptionen stellen Calcineurin-Inhibitoren (Voclosporin), Anti-BAFF (B-cell activating factors; Belimumab), B-Zell-Depletion (Belimumab plus Rituximab), Multitarget-Therapie (MTT) und IFN- $\alpha$  Rezeptorblocker (Anifrolumab) dar.

### **Studienlage**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voclosporin wurden in zwei placebokontrollierten klinischen Studien (AURORA 1 und AURA-LV) bei Patientinnen und Patienten mit Lupusnephritis der Klasse III oder IV (allein oder in Kombination mit Klasse V) oder der reinen Klasse V untersucht. Alle Patientinnen und Patienten erhielten eine Basistherapie mit MMF (2 g/Tag) und niedrig dosierten Kortikosteroiden (bis zu insgesamt 1 g Methylprednisolon intravenös (i.v.) an Tag 1 und 2, gefolgt von einer Anfangsdosis oraler Kortikosteroide von 25 mg/Tag (oder 20 mg/Tag bei einem Körpergewicht <45 kg), die bis Woche 16 auf 2,5 mg/Tag herabtitriert wurde).

Während der gesamten Studie durften die Patientinnen und Patienten keine Immunsuppressiva (außer MMF und Hydroxychloroquin/Chloroquin) einnehmen und keine Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) oder Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer beginnen oder darauf wechseln.

**Studie 1 – Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2021 May 29;397(10289):2070-2080.**

Die AURORA 1 Studie war eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, 2-armige Phase 3 Studie mit 357 Patientinnen und Patienten.

Die Patientinnen und Patienten erhielten randomisiert zweimal täglich Voclosporin 23.7 mg (entsprechend einer Dosis von 0.37 mg/kg) (n = 179) gegenüber Placebo (n = 178) über einen Behandlungszeitraum von 52 Wochen.

Die Urin Protein/Kreatinin-Ratio (UPCR) wurde bei allen Studienteilnehmenden (Wochen 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 42, 48 und 52) mit dem Urin der ersten Morgenentleerung bestimmt. Zusätzlich wurden in den Wochen 24 und 52 eine 24-Stunden-Urinproben zur Messung der UPCR gesammelt.

Der primäre Endpunkt war das adjudizierte renale Ansprechen (definiert als UPCR  $\leq$ 0,5 mg/mg bei normaler, stabiler Nierenfunktion und unter kontinuierlicher, niedrig dosierter Steroidtherapie) nach 52 Wochen. Der primäre Endpunkt, das adjudizierte renale Ansprechen der Nierenfunktion in Woche 52,

wurde von 73/179 (40.8 %) in der Voclosporin-Gruppe und 40/178 (22.5 %) in der Placebo-Gruppe erreicht (OR 2.65; 95 % Konfidenzintervall (CI) 1,64 - 4.27;  $p < 0.001$ ).

Die Messwerte des primären Endpunkts wurden häufiger bei Patientinnen und Patienten in der Voclosporin-Gruppe erreicht; der Unterschied war aber nur für die UPCR  $\leq 0,5$  mg/mg statistisch signifikant.

Die hierarchischen sekundären Endpunkte waren adjudiziertes renales Ansprechen in Woche 24 und 52, partielles renales Ansprechen (definiert als Reduktion  $\geq 50\%$  der UPCR in Woche 24 und 52, Zeit bis UPCR  $\leq 0,5$  mg/mg, Zeit bis zur 50% Reduktion der UPCR

Alle vorab definierten, hierarchischen sekundären Endpunkte erreichten statistische Signifikanz zugunsten von Voclosporin und fielen wie folgt aus:

- Das adjudizierte renale Ansprechen in Woche 24 wurde in 32.4% in der Voclosporin- und in 19.7% in der Placebo-Gruppe erreicht (Odds Ratio vs. Placebo 2.23, 95% CI 1.34 – 3.72,  $p = 0.002$ )
- Das adjustierte renale Ansprechen in Woche 52 wurde in 40.8% in der Voclosporin- und in 22.5% in der Placebo-Gruppe erreicht (Odds Ratio vs Placebo 2.65, 95% CI 1.64-4.27,  $p < 0.001$ )
- Das partielle renale Ansprechen definiert als Reduktion  $\geq 50\%$  der UPCR in Woche 24 wurde von 70.4% unter Voclosporin und in 50.0% unter Placebo erreicht (Odds Ratio 2.43, 95% CI 1.56-3.79,  $p < 0.001$ )
- Das partielle renale Ansprechen definiert als Reduktion  $\geq 50\%$  der UPCR in Woche 52 wurde von 69.8% unter Voclosporin und 51.7% unter Placebo erreicht (Odds Ratio 2.26, 95% CI 1.45-3.51,  $p < 0.001$ )
- Ein UPCR  $\leq 0,5$  mg/mg wurde unter Voclosporin schneller als unter Placebo erreicht mit Odds Ratio 2.02, 95% CI 1.51-2.70,  $p < 0.001$
- Die 50% Reduktion der UPCR wurde unter Voclosporin schneller als unter Placebo erreicht mit Odds Ratio 2.05, 95% CI 1.62-2.60,  $p < 0.001$

**Saxena A, Ginzler EM, Gibson K, Satirapoj B, Santillán AEZ, et al. Safety and Efficacy of Long-Term Voclosporin Treatment for Lupus Nephritis in the Phase 3 AURORA 2 Clinical Trial. Arthritis Rheumatol. 2024 Jan;76(1):59-67. doi: 10.1002/art.42657. Epub 2023 Sep 15. PMID: 37466424. (Zusammenfassung analog Fachinformation)**

*Bei der AURORA-2-Studie handelte es sich um eine Verlängerungsstudie mit Patientinnen und Patienten, die die AURORA-1-Studie abgeschlossen hatten. Die Patientinnen und Patienten wurden mit der gleichen Behandlung, die sie am Ende der AURORA-1-Studie erhalten hatten, 2 weitere Jahre lang weiterbehandelt.*

*Voclosporin wurde gut vertragen und bei den Patientinnen und Patienten, die weiterhin Voclosporin erhielten, wurden keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale beobachtet. Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse nahm mit der Zeit in beiden Behandlungsarmen ab, und die 3-Jahres-Sicherheitsdaten zu Voclosporin bei Patientinnen und Patienten mit Lupusnephritis ergaben keine Hinweise auf eine chronische Nierentoxizität, Neurotoxizität oder ein gehäuftes Auftreten maligner Erkrankungen. Darüber hinaus blieb die mittlere eGFR über den 3-jährigen Behandlungszeitraum hinweg stabil.*

*Der Anteil der Patientinnen und Patienten, der einen UPCR  $\leq 0,5$  mg/mg erreichte, wurde über den Studienverlauf in beiden Behandlungsarmen aufrechterhalten. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, der einen UPCR  $\leq 0,5$  mg/mg erreichte, war in der Voclosporin-Gruppe zu allen Zeitpunkten grösser als in der Placebo-Gruppe.*

### **Sicherheit / Verträglichkeit**

#### Beschreibung Sicherheit und Verträglichkeit aus Fachinformation

*Voclosporin kann, wie andere Calcineurin-Inhibitoren (CNI), mit chronischer Nephrotoxizität einhergehen. In den ersten vier Wochen der Behandlung mit Voclosporin ist eine hämodynamische Reduktion der eGFR beobachtet worden, die sich nachfolgend stabilisierte. Es wird eine regelmässige Kontrolle des eGFR-Werts empfohlen.*

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) im Zusammenhang mit Voclosporin sind eine Reduktion der eGFR (26.2%) und Hypertonie (19.1%). Diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen sprechen auf eine Dosisreduktion an. Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelreaktionen bei der Anwendung von Voclosporin waren Infektionen (10.1%), akute Nierenschädigung (3%) und Hypertonie (1.9%).

#### Beschreibung Sicherheit und Verträglichkeit EMA:

*The safety of voclosporin seems consistent with other calcineurin inhibitors, with predominantly infections, renal impairment and hypertension. Renal adverse events were observed more frequently in voclosporin-treated patients, than in patients treated with placebo. This is of concern because patients with LN are already at risk for development of renal failure, where an additive effect of LN and drug toxicity might enhance this risk.*

*The risk for acute nephrotoxicity is considered possible to handle through careful monitoring of GFR, and dose reduction or treatment discontinuation if GFR is decreased.*

*Voclosporin was not studied in combination with other immunosuppressive therapies than MMF. There is a major concern that the risk of infections and nephrotoxicity could be elevated when combined with other immunosuppressants, especially cyclophosphamide.*

#### Beschreibung Sicherheit und Verträglichkeit ICER (04/21):

*Adverse events were comparable to standard induction therapy for LN. However, other calcineurin inhibitors have adverse long-term renal effects, which would not have been evident in the relatively short clinical trials performed to date. Therefore, uncertainty remains as to whether the overall health benefits of voclosporin will prove to be substantial or incremental.*

#### **Medizinische Leitlinien**

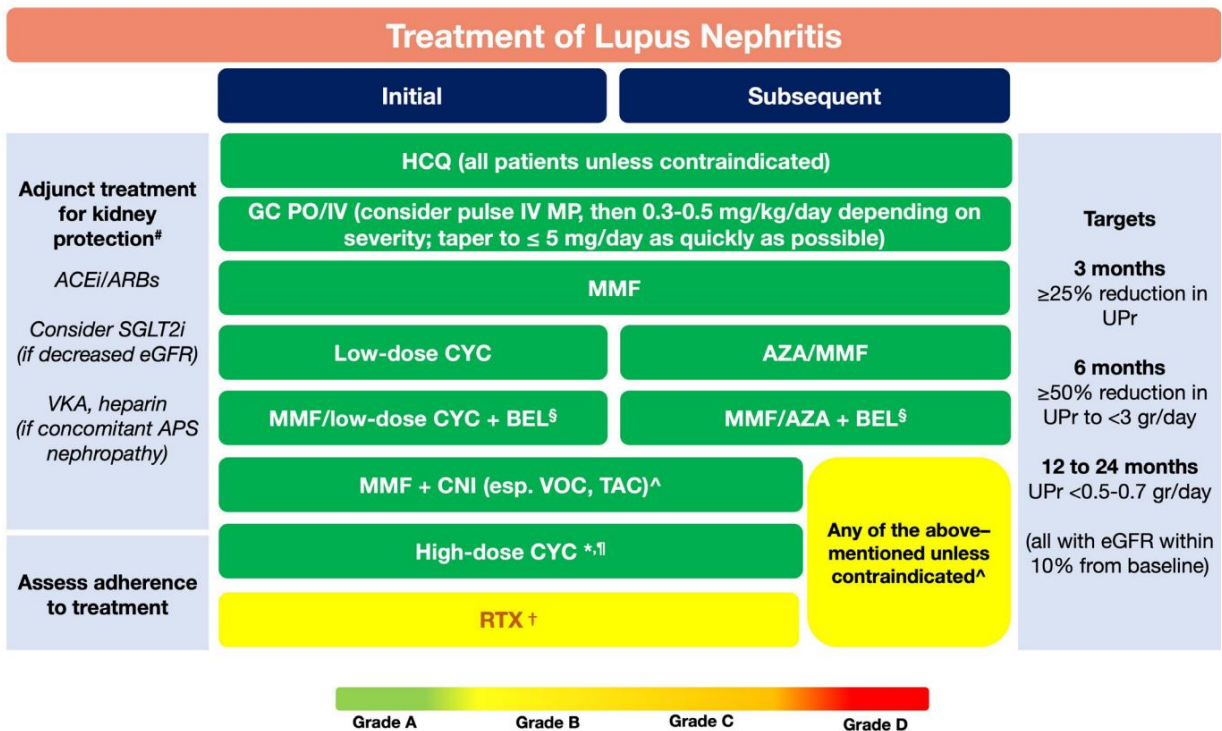
Das **Deutsches Ärzteblatt - Diagnostik und Therapie des systemischen Lupus erythematoses Ein Übersichtsartikel vom Jahr 2015 (Kuhn et al. Diagnostik und Therapie des systemischen Lupus erythematoses, Dtsch Arztebl Int 2015; 112: 423-32)** vermittelt einen Überblick über die Diagnostik und Therapie des SLE basierend auf Literaturrecherchen, Leitlinien und Empfehlungen von Experten:

*Als Induktionstherapie der proliferativen Lupusnephritis (Klasse III–IV) stehen Mycophenolat-Mofetil beziehungsweise Mycophenolsäure in äquivalenter Dosis oder niedrig-dosiertes intravenöses Cyclophosphamid in Kombination mit Glukokortikoiden zur Verfügung, entsprechend dem besten Nutzen/Risiko-Verhältnis. Für Patienten, die auf die initiale Therapie ansprechen, wird als Erhaltungstherapie eine niedrigere Immunsuppression entweder mit Mycophenolat-Mofetil beziehungsweise Mycophenolsäure oder Azathioprin für mindestens drei Jahre in Kombination mit niedrigdosiertem Prednison empfohlen. Danach ist eine kontinuierliche Therapiereduktion anzustreben, beginnend mit Glukokortikoiden. Bisher wurde davon ausgegangen, dass Mycophenolat-Mofetil beziehungsweise Mycophenolsäure in der Erhaltungstherapie der Lupusnephritis Azathioprin überlegen sind, die aktuellen 10-Jahresdaten der MAINTAIN-Studie und Metaanalysen konnten dies nicht bestätigen.*

#### **Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. Ann Rheum Dis 2024;83:15–29**

Patients with active proliferative lupus nephritis should receive low-dose (EuroLupus) intravenous cyclophosphamide (1a/A) or mycophenolate (1a/A) and glucocorticoids (pulses of intravenous methylprednisolone followed by lower oral doses); combination therapy with belimumab (either with cyclophosphamide or mycophenolate (1b/A)) or calcineurin inhibitors (especially voclosporin or tacrolimus, combined with mycophenolate, 1b/A) should be considered.

Following renal response, treatment of lupus nephritis should continue for at least 3 years (2b/B); patients initially treated with mycophenolate alone or in combination with belimumab or a calcineurin inhibitor should remain on these drugs (1a/A), whereas azathioprine or mycophenolate should replace cyclophosphamide for those initially treated with cyclophosphamide alone (1a/A) or in combination with belimumab (1a/A).



### Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Immunsuppressiva wie Mycophenolat-Mofetil (MMF; CELLCEPT und Generika), Cyclophosphamid (CYC; ENDOXAN) oder Azathioprin (AZA; IMUREK und Generika) verbessern die klinischen Ergebnisse im Zusammenhang mit der Lupusnephritis und werden häufig zusammen mit Kortikosteroiden angewendet.

Ebenfalls für die Behandlung der Lupusnephritis in Kombination mit einer Standardtherapie und auf gleicher Therapielinie wie LUPKYNIS, wird BENLYSTA verwendet. Die klinische Wirksamkeit von BENLYSTA wurde sowohl in Kombination mit Mycophenolat-Mofetil als auch Cyclophosphamid gezeigt. Die Sicherheit und Wirksamkeit von LUPKYNIS wurde in Kombination mit Cyclophosphamid nicht nachgewiesen.

EMA äussert Bedenken, dass das Risiko von Infektionen und Nephrotoxizität erhöht sein könnte, wenn es mit anderen Immunsuppressiva, insbesondere Cyclophosphamid, kombiniert werde. Swiss-medica empfiehlt die Anwendung von LUPKYNIS in dieser Situation explizit nicht.

Das Sicherheitsprofil von Voclosporin ist durch potenzielle nephrotoxische Effekte gekennzeichnet, weshalb eine regelmässige Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen wird. Bei Patientinnen und Patienten mit LN besteht das Risiko der Entwicklung einer Niereninsuffizienz, das durch die additive Wirkung von LN und Arzneimitteltoxizität noch erhöht werden könnte. Weitere Sicherheitsbedenken umfassen das Auslösen und Verschlechtern von Infektionen, Nierenfunktionsstörungen und Bluthochdruck, sowie die diversen Drug-Drug-Interaktionen. Es wird darauf hingewiesen, dass das Risiko für maligne Erkrankungen, Infektionen und kardiovaskuläre Ereignisse bei SLE-Patienten bereits erhöht ist.

### Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Zulassungsstudien AURORA 1 inklusive Verlängerungsstudie AURORA 2 und AURA-LV konnten zeigen, dass Voclosporin zur Behandlung aktiver LN mit niedrig dosiertes Voclosporin in Kombination mit MMF und Kortikosteroiden dem Placebo überlegen war.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von LUPKYNIS wurde ausschliesslich mit der Basistherapie Mycophenolat Mofetil gezeigt. Die Sicherheit und Wirksamkeit von LUPKYNIS in Kombination mit den alternativ zur Verfügung stehenden Basistherapien wurde nicht gezeigt. Das Sicherheitsprofil von Voclosporin ist durch potenzielle nephrotoxische Effekte gekennzeichnet, weshalb eine regelmässige Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen wird.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit, isoliert betrachtet und massgeblich bezogen auf den medizinischen Bedarf, als erfüllt.

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

Die empfohlene Dosis LUPKYNIS beträgt 23.7 mg (drei Weichkapseln à 7.9 mg) zweimal täglich. Die beantragte Packung LUPKYNIS Weichkapsel, 7.9 mg, 180 Stk entspricht dem Bedarf einer Monats-therapie.

#### Basistherapie:

Von Swissmedic wurde LUPKYNIS «in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie» zugelassen. Als immunsuppressive Basistherapien stehen ENDOXAN (CYC; Cyclophosphamid), CELLCEPT (MMF; Mycophenolas Mofetil) und IMUREK (AZA; Azathioprin) zur Verfügung.

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voclosporin wurde in zwei placebokontrollierten Studien mit der Basistherapie (MMF) und niedrig dosierten Kortikosteroiden geprüft.*

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voclosporin in Kombination mit Cyclophosphamid wurde nicht nachgewiesen. Swissmedic empfiehlt die Anwendung von LUPKYNIS in dieser Situation nicht.*

Zulassungsstatuts Schweiz: CELLCEPT ist in der Schweiz - im Gegensatz zu ENDOXAN und IMUREK - nicht zur Behandlung von Patienten mit Lupus erythematodes zugelassen und vergütet.

#### **Beurteilung durch Zulassungsbehörden**

EMA, Date of authorization: 15 September 2022, Last updated: 29 August 2023

The overall benefit/risk balance of Lupkynis is positive.

*Lupkynis is indicated in combination with mycophenolate mofetil for the treatment of adult patients with active class III, IV or V (including mixed class III/V and IV/V) lupus nephritis (LN).*

FDA, Date of authorization: 22 January 2021

*LUPKYNIS is indicated in combination with a background immunosuppressive therapy regimen for the treatment of adult patients with active lupus nephritis (LN).*

*Limitations of Use: Safety and efficacy of LUPKYNIS have not been established in combination with cyclophosphamide. Use of LUPKYNIS is not recommended in this situation*

#### **BOXED WARNINGS: MALIGNANCIES AND SERIOUS INFECTIONS**

*Increased risk for developing malignancies and serious infections with Lupkynis or other immunosuppressants that may lead to hospitalization or death.*

#### **Beurteilung ausländischer Institute**

IQWiG Nutzenbewertung Stand 30.05.2023, G-BA Beschlussfassung 17.08.2023

*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/ Mycophenolensäure*

*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.*

NICE Technology appraisal guidance for Voclosporin with mycophenolate mofetil for treating lupus nephritis. Reference number:TA882, published: 03 May 2023

*[...] Clinical trial evidence suggests voclosporin with mycophenolate mofetil is more effective at stopping lupus nephritis from getting worse than mycophenolate mofetil alone. Indirect comparisons suggest voclosporin with mycophenolate mofetil is more effective than other immunosuppressant options.*

[...] The committee recalled the uncertainty associated with the company's model and long-term treatment effect estimations. It also acknowledged the efforts of the company to address some of the committee's concerns discussed in draft consultation guidance. It recalled that both the EAG's and company's base case were associated with uncertainty. But, plausible cost-effectiveness estimates were sufficiently low enough to be considered a cost-effective use of NHS resources. This means voclosporin plus mycophenolate mofetil is recommended for treating lupus nephritis.

[...] Voclosporin with mycophenolate mofetil is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating active class 3 to 5 (including mixed class 3 and 5, and 4 and 5) lupus nephritis in adults. It is only recommended if the company provides voclosporin according to the commercial arrangement ([...] commercial arrangement. This makes voclosporin available to the NHS with a discount. The size of the discount is commercial in confidence. It is the company's responsibility to let relevant NHS organisations know details of the discount.)

HAS, AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 14 avr. 2023

Avis défavorable au remboursement dans l'indication de l'AMM : « LUPKYNIS est indiqué, en association avec le mycophénolate mofétil, dans le traitement des patients adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active de classe III, IV ou V (y compris de classe mixte III/V ou IV/V). »

SMR : INSUFFISANT pour une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.

TLV, Beschluss vom 24.02.2023

*Indikation: Lupkynis (Voclosporin) zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver systemischer Lupus erythematodes (SLE)-Nephritis der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V) in Kombination mit Mycophenolatmofetil (MMF) wird von der Krankenkasse übernommen. [...] Das TLV stuft den Schweregrad der SLE-Nephritis als hoch ein.*

*[...] TLV geht davon aus, dass Lupkynis als Ergänzung zur Standardbehandlung, die aus MMF und Prednisolon besteht, keine relevante Vergleichsalternative darstellt. Auf der Grundlage der klinischen Daten des Unternehmens geht TLV davon aus, dass Lupkynis als Zusatz zur Standardbehandlung den Proteingehalt im Urin stärker senkt als die Standardbehandlung allein. Eine Senkung der Eiweißwerte könnte zu einer besseren Nierenfunktion führen.*

*[...] Die gesundheitsökonomische Analyse des TLV zeigt, dass die Kosten für Lupkynis im Rahmen dessen liegen, was das TLV für die Behandlung von Erkrankungen mit hohem Schweregrad üblicherweise für angemessen hält.*

*Vor diesem Hintergrund hat das TLV entschieden, dass Lupkynis in den Hochkostenschutz aufgenommen werden sollte.*

NCPE Voclosporin (LUPKYINS®). HTA ID: 23003 [Stand 09.02.2024]

Assessment Status: Full HTA submission received from Applicant (20/09/2023)

Indication: Voclosporin is indicated in combination with mycophenolate mofetil for the treatment of adult patients with active class III, IV or V (including mixed class III/V and IV/V) lupus nephritis (LN).

### **Medizinischer Bedarf**

Die derzeitigen Ansätze für die Behandlung von LN beruhen auf hochdosierten Kortikosteroiden (HDCS) und Immunsuppressiva. Zu den Standardtherapien der ersten Wahl gehören Cyclophosphamid (CYC), HDCS, Azathioprin (AZA) oder Mycophenolatmofetil (MMF).

Proliferative Klassen I und II erfordern im Allgemeinen keine immunsuppressive Therapie und Patientinnen und Patienten mit LN der Klasse VI gelten als Kandidatinnen resp. Kandidaten für eine Nierentransplantation.

Proliferative Klassen III und IV (und V mit Proteinurie im nephrotischen Bereich) erhalten eine Erstbehandlung mit Immunsuppressiva (Mycophenolatmofetil oder intravenöses niedrig dosiertes Cyclophosphamid) in Kombination mit Kortikosteroiden. Zudem sollte eine Kombinationstherapie mit Belimumab (mit CYC oder MMF) oder Calcineurininhibitoren (speziell Voclosporin oder Tacrolimus mit MMF) erwogen werden. Wenn nach der Erstbehandlung eine Besserung eintritt, wird eine Immunsuppression für mindestens drei Jahre empfohlen. Bei initialer Therapie mit MMF ± Belimumab oder Calcineurininhibitoren sollten diese Kombinationstherapie fortgeführt werden. Patientinnen und Patienten die initial mit CYC ± Belimumab behandelt wurden, sollte CYC durch AZA oder MMF ersetzt werden.

Trotz der derzeitigen Behandlungsschemata entwickelt ein erheblicher Anteil der LN-Patientinnen und Patienten eine Nierenerkrankung im Endstadium. In Verbindung mit der Toxizität der verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten bedeutet dies, dass ein ungedeckter medizinischer Bedarf an neuen Therapien für LN besteht.

#### Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von LUPKYNIS wurde ausschliesslich mit der Basistherapie Mycophenolat Mofetil gezeigt. Mycophenolat Mofetil ist in der Schweiz weder für die Behandlung der SLE zugelassen noch über die OKP vergütet.

Bei Patientinnen und Patienten, die mit der Basistherapie MMF therapiert werden, muss für eine Kostenübernahme durch die OKP, die Vergütung im Einzelfall nach Artikel 71a ff KVV durch den/die verschreibende Arzt/Ärztin beantragt werden.

Es fehlen Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von LUPKYNIS in Kombination mit den übrigen, zur Verfügung stehenden Basistherapien aufzeigen.

Mit BENLYSTA steht eine Therapie zur Behandlung der Lupusnephritis zur Verfügung, die Wirksamkeit und Sicherheit mit allen in der Schweiz verfügbaren Basistherapien zeigen konnte und ein stabiles Sicherheitsprofil aufweist.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirtschaftlichkeit für das Arzneimittel unter folgenden Bedingungen als erfüllt:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für LUPKYNIS Weichkapsel, 7.9 mg Voclosporin pro Weichkapsel, 180 Stk auf Basis eines durchschnittlichen Körpergewichts von 65 kg aufgrund eines Frauenanteils von ca. 90% bei SLE, wovon ca. 50% eine LN entwickeln, abzüglich der Therapiekosten der nicht in dieser Indikation vergüteten Basistherapie Mycophenolat mofetil:

Präparat (Wirkstoff)	Galenische Form, Dosis, Packung	FAP	Erhaltungsdosis	Monatstherapiekosten über 30 Tage in der Erhaltung
LUPKYNIS (Voclosporinum)	Weichkaps 7.9mg 180 Stk		23.7 mg/d	
CELLCEPT (Mofetili mycophenolas)	Filmtabl 500mg 50 Stk	Fr. 90.85	2 g/d	Fr. 218.04

Präparat (Wirkstoff)	Galenische Form, Dosis, Packung	FAP	Erhaltungsdosis	Monatstherapiekosten über 30 Tage in der Erhaltung
BENLYSTA (Belimumabum)	Inj Lös 200mg/ml Autoinjektor, Injektor 1 ml	Fr. 226.83	200 mg/w	Fr. 972.13
IMUREK (Azathioprinum)	Filmtabl 25mg 50 Stk	Fr. 5.24	2 mg/kg/d	Fr. 16.35
<b>TQV Niveau</b>				<b>Fr. 988.48</b>
<b>TQV Preis [LUPKYNIS, 7.9mg, 180 Stk]</b>				<b>Fr. 770.44</b>

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 19. Februar 2024, Preisen aus 7 Referenzländern (A, D, DK, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.97/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1304/DKK und Fr. 0.0847/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Weichkapsel, 7.9 mg, 180 Stk	Fr. 832.19

- das BAG erachtet LUPKYNIS nur als wirtschaftlich, wenn es nicht teurer als die kostengünstigste Kombination der Therapiealternative BENLYSTA + AZA ist,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Weichkapsel, 7.9 mg, 180 Stk	Fr. 693.20	Fr.813.00

- mit einer Limitierung:  
*„Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.  
Die Wirksamkeit / Zweckmässigkeit von LUPKYNIS muss spätestens nach 6 Monaten durch den aktuell behandelnden Arzt zu Händen des Vertrauensarztes reevaluiert werden, verbunden mit einer angemessenen Nutzen-Risiko-Analyse in Bezug auf die Weiterführung der Lupkynis-Therapie. Erstverordnung durch FachärztInnen für klinische Immunologie, Nephrologie und Rheumatologie, welche Erfahrung in der Behandlung einer Lupusnephritis haben.  
Lupkynis wird vergütet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nachgewiesener, aktiver Lupusnephritis (LN) der Klassen III, IV oder V (einschliesslich deren Mischformen III/V und IV/V) in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie (entsprechend der Zulassungsstudie) mit Mycophenolat Mofetil.“*
- ohne Auflagen.