



# Mündliche Anhörung

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

**hier: Voclosporin (D-914)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. Juli 2023  
von 10:00 Uhr bis 10:41 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Dr. Wernitz  
Frau Dr. Gutacker  
Frau Lieverscheidt  
Frau Krug

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

Herr Prof. Dr. Fiehn  
Herr Prof. Dr. Specker

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

Frau Dr. Carnarius  
Herr Lucas

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Dr. Glinzer  
Frau Dr. Balko

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

Frau Giesl  
Frau Yolacan-Aydin

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

Herr Dr. Kolb  
Frau Tegtmeyer

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

Herr Dr. Simang  
Frau Hohmann

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

Herr Dykukha  
Frau Dr. Zeier

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

Herr Dr. Rasch

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wernitz.

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

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

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

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



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

**Frau Dr. Witt:** Vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

**Frau Bickel:** Nein, vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wernitz.

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Frau Bickel:** Vielen Dank.

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

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

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

Schluss der Anhörung: 10:41 Uhr