



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2023049043

Datum 21 december 2023
Betreft GVS-advies voclosporine (Lupkynis®)

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

E. de Groot
T +31681032764

Onze referentie

2023049043

Geachte heer Kuipers,

In de brief van 29 augustus 2023 (kenmerk CIBG -23-05971) verzocht u Zorginstituut Nederland inhoudelijk te toetsen of het geneesmiddel voclosporine (Lupkynis®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), en indien dit niet het geval is de therapeutische waarde te beoordelen. Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling afgerond. Daarnaast zijn belanghebbende partijen geconsulteerd. De overwegingen hierbij treft u aan in de bijgevoegde rapporten.

Voclosporine is geïndiceerd in combinatie met mycofenolaatmofetil (MMF) voor de behandeling van volwassen patiënten met actieve lupus nefritis (LN) van klasse III, IV of V (met inbegrip van gemengde klasse III/V en IV/V). Voclosporine is beschikbaar als zachte capsules die 6.7mg voclosporine bevatten. De aanbevolen dosering is 23,7 mg (drie 7,9 mg zachte capsules), tweemaal daags.

De fabrikant vraagt opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor de behandeling van patiënten met actieve lupus nefritis (LN) van klasse III, IV of V (met inbegrip van gemengde klasse III/V en IV/V) bij wie de standaard eerstelijns immunosuppressieve behandeling onvoldoende effectief was.

Uitkomsten van de inhoudelijke beoordeling

Toets onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Op grond van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid is voclosporine niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen.

Therapeutische waarde

Systemische lupus erythematodes (SLE) is een chronische auto-immuunziekte die zich in verschillende organen kan manifesteren. Wanneer de nieren zijn aangedaan is sprake van Lupus Nefritis (LN). LN is een ongeneeslijke ziekte die permanente nierschade kan veroorzaken en indien onbehandeld een dodelijke afloop kan hebben.

De standaard initiële eerstelijnsbehandeling van lupus nefritis klasse III-V patiënten is mycofenolaat mofetil (MMF) met prednison of laag gedoseerde cyclofosfamide (CY). De volgende stap is het toevoegen van een calcineurineremmer (meestal tacrolimus) of belimumab. Aanvullend worden corticosteroïden toegepast ongeacht de behandelstap.

Voor de voor voclosporine relevante patiëntpopulatie zijn tacrolimus en belimumab de meest relevante vergelijkende behandelingen.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
21 december 2023

Onze referentie
2023049043

Het Zorginstituut concludeert dat voclosporine, als aanvulling op MMF bevattende achtergrondbehandeling in combinatie met een corticosteroïd, als tweedelijns behandeling van patiënten met actieve lupus nefritis van klasse III, IV en V (met inbegrip van gemengde klasse III/V en IV/V), voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van tacrolimus en belimumab.

Budgetimpactanalyse (BIA)

Het aantal patiënten in Nederland met LN van klasse III, IV en V ligt tussen 433 en 630 patiënten. De incidentie van patiënten van klasse III, IV en V ligt tussen 39 tot 44 LN per jaar. Op basis van diverse aannames schat het Zorginstituut in dat 85 tot 121 patiënten behandeld zullen worden met voclosporine in jaar 3 na markt introductie.

De kosten van voclosporine zijn €9.733,33 per patiënt per jaar.

Rekening houdend met de aannames rondom patiëntenaantallen, marktpenetratie en therapietrouw zal opname op lijst 1B van het GVS van voclosporine (Lupkynis®) in combinatie met mycofenolaatmofetil voor de behandeling van volwassen patiënten met actieve lupus nefritis van klasse III, IV of V (met inbegrip van gemengde klasse III/V en IV/V) gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de € 0,2 miljoen en €0,3 miljoen als er geen onderscheid gemaakt wordt tussen het extramurale (farmaceutische zorg) en intramurale (geneeskundige zorg) farmaciebudget.

Omdat de vervangende behandelingen een extramuraal middel (tacrolimus) en een intramuraal middel (belimumab) betreffen, is het ook relevant om inzicht te hebben in de impact van inzet van voclosporine op het extramurale farmaciebudget (farmaceutische zorg) enerzijds en het intramurale farmaciebudget (geneeskundige zorg) anderzijds. Inzet van voclosporine in het derde jaar zorgt voor extra kosten voor het extramurale farmaciebudget tussen de €634.364 en €891.766. Daarnaast wordt tussen de €415.680 en €575.303 bespaard op het intramurale farmaciebudget omdat het extramurale voclosporine het intramurale belimumab vervangt.

Farmaco-economische analyse

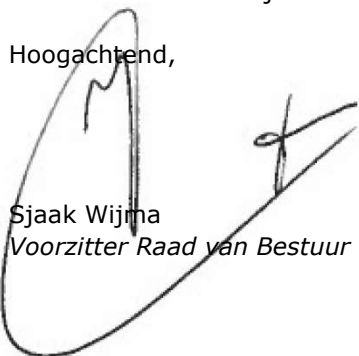
Gezien de gelijke waarde van voclosporine ten opzichte van tacrolimus en belimumab is een farmaco-economische analyse niet van toepassing en mag de (netto)prijs van een behandeling met voclosporine niet hoger zijn dan die van tacrolimus.

Advies

Op basis van bovenstaande overwegingen adviseert het Zorginstituut u om voclosporine op te nemen op bijlage 1B en bijlage 2 in het GVS, mits de (netto)prijs van een behandeling met voclosporine niet hoger is dan die van tacrolimus.

Het Zorginstituut adviseert de volgende nadere voorwaarde:
Uitsluitend voor een verzekerde met actieve lupus nefritis (LN) van klasse III, IV of V (met inbegrip van gemengde klasse III/V en IV/V) bij onvoldoende effect van de standaard eerstelijns immunosuppressieve behandeling.

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Sjaak Wijma', written over a large, light-colored oval shape.

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen

Datum

21 december 2023

Onze referentie

2023049043



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport voclosporine (Lupkynis®)

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 18 december 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022043332
Volgnummer	2023036168
	Dr. E. de Groot, plaatsvervangend secretaris wetenschappelijke adviesraad commissie geneesmiddelen (WAR-CG) Contactgegevens: EdeGroot@zinl.nl
Auteur(s)	T.S. van Rossum M. Calamia
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Voclosporine (Lupkynis®)^[1]—5
- 1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—7
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—7

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
- 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—9
- 3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming—9
- 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B—10

4 Conclusie plaatsing in GVS—11

5 Literatuur—13

1 Inleiding

In de brief van 29 augustus 2023 [CIBG-23-05971] verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel voclosporine (Lupkynis®).

1.1 **Voclosporine (Lupkynis®)**^[1]

Samenstelling

Lupkynis® betreft zachte capsules met 7,9 mg voclosporine per capsule. Lupkynis® wordt geleverd in een verpakking met in totaal 180 stuks, voldoende voor behandeling gedurende een maand.

Geregistreerde indicatie

Voclosporine is geïndiceerd in combinatie met mycofenolaatmofetil (MMF) voor de behandeling van volwassen patiënten met actieve lupus nefritis van klasse III, IV of V (met inbegrip van gemengde klasse III/V en IV/V).

Dosering

De aanbevolen dosering is 23,7 mg (drie 7,9 mg zachte capsules), tweemaal daags.

1.2 **Voorstel registratiehouder opname GVS**

Voclosporine (Lupkynis®) is niet onderling vervangbaar met enig ander geneesmiddel in het geneesmiddelvergoedingssysteem, en kan daarom worden geplaatst op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Er is geen geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie lupus nefritis. De vergelijkende behandelingen voor voclosporine zijn tacrolimus en belimumab. Tacrolimus wordt off-label toegepast en belimumab (Benlysta®) is een specialistisch geneesmiddel. Voclosporine kan dus met geen van beide geclusterd worden.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

n.v.t.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

n.v.t.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

n.v.t.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

n.v.t.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

n.v.t.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan voclosporine. (Lupkynis®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of voclosporine in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Voclosporine voldoet als aanvulling op MMF bevattende achtergrondbehandeling aan de stand van de wetenschap en praktijk, als tweedelijns behandeling van patiënten met actieve lupus nefritis van klasse III, IV en V. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van tacrolimus en belimumab.

Voor uitgebreidere onderbouwing van de beoordeling van de therapeutische waarde wordt verwezen naar het FT-rapport.

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Gezien de gelijke waarde van voclosporine ten opzichte van tacrolimus en belimumab en de geschatte budgetimpact is een farmaco-economische analyse niet van toepassing.

3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming

Rekening houdend met de aannames rondom patiëntenaantallen, marktpenetratie en therapietrouw zal opname op lijst 1B van het GVS van voclosporine (Lupkynis®) in combinatie met mycofenolaatmofetil voor de behandeling van volwassen patiënten met actieve lupus nefritis van klasse III, IV of V (met inbegrip van gemengde klasse III/V en IV/V) gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de € 0,2 miljoen en €0,3 miljoen.

Omdat de vervangende behandelingen een extramuraal middel (tacrolimus) betreft en een intramuraal middel (belimumab), is het ook interessant om inzicht te hebben in de impact van inzet van voclosporine op het extramuraal farmaciebudget enerzijds en het intramuraal farmaciebudget anderzijds. De kosten die bespaard worden door vervanging van het extramuraal middel tacrolimus bedragen tussen de €62.542,80 en €86.531. Inzet van voclosporine in het derde jaar zorgt voor extra kosten voor het extramuraal farmaciebudget tussen de €634.364 en €891.766. Daarnaast wordt tussen de €415.680 en €575.303 bespaard op het intramuraal farmaciebudget omdat het extramuraal voclosporine het intramuraal belimumab vervangt.

Er bestaat onzekerheid over de prevalentie en incidentie van lupus nefritis in Nederland. Hierover is geen literatuur beschikbaar. Op dit moment wordt aangenomen dat de prevalentie en incidentie van lupus nefritis, op basis van literatuur uit het Verenigd Koninkrijk en Denemarken overeenkomt met Nederland. Gezien deze onzekerheid worden beide prevalentie en incidentie cijfers in verschillende scenario's doorgerekend. Naar verwachting zullen er in het derde jaar van de BIA tussen de 75 (VK) en 104 (Denemarken) patiënten behandeld worden met voclosporine (Lupkynis®). De kosten per patiënt per jaar bedragen €9.733,33.

Tot slot bestaat er onzekerheid over de verdeling van de vergelijkende behandelingen. In een scenario wordt een alternatieve verdeling van 75% tacrolimus en 25% belimumab getoetst. Met een dergelijke verdeling zullen de meerkosten uitkomen tussen de €0,4 miljoen en €0,5 miljoen in het derde jaar.

3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Voclosporine (Lupkynis®) kan op bijlage 1B worden geplaatst.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Voclosporine kan op bijlage 1B worden geplaatst.

5 Literatuur

1. EMA / CBG. Samenvatting van de Productkenmerken - voclosporine (Lupkynis®) 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lupkynis-epar-product-information_nl.pdf].



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport voclosporine (Lupkynis®) bij de behandeling van lupus nephritis

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 6 november 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer 2022043332
Volgnummer 2023031027

Dr. E. de Groot, plaatsvervangend secretaris
wetenschappelijke adviesraad commissie geneesmiddelen
(WAR-CG)
edegroot@zinl.nl

Auteur(s) Dhr. T.S. van Rossum,
Dhr. M. Calamia

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 9

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 11

2.1 Vraagstelling 11

2.2 Zoekstrategie 12

2.3 Selectiecriteria 12

3 Resultaten 15

3.1 Resultaten literatuursearch 15

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 15

3.3 Gunstige effecten interventie 20

3.4 Ongunstige effecten 26

3.5 Ervaring 29

3.6 Toepasbaarheid 29

3.7 Gebruiksgemak 30

4 Eindbeoordeling 33

4.1 Bespreking relevante aspecten 33

4.2 Eindconclusie 34

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 35

5.1 Oud advies 35

5.2 Nieuw advies 35

Bijlage 1: Zoekstrategie 37

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 39

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 41

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 42

Bijlage 5: Baseline tabel 43

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 46

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 47

Literatuur 51

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
LN	Lupus nefritis
SLE	Systemische lupus erythematoses
ESRD	End-stage renal disease
ARCH	Autoimmune Research & Collaboration Hub
MMF	Mycofenolaat mofetil
ivCY	intraveneus cyclofosfamide
CRR	Complete renale respons
SOC	Standard of care

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van voclosporine (Lupkynis®) bij de behandeling van lupus nefritis. Voclosporine is daarbij vergeleken met tacrolimus + MMF op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Voclosporine (Lupkynis®) is geïndiceerd in combinatie met mycofenolaatmofetil (MMF) voor de behandeling van volwassen patiënten met actieve lupus nefritis (LN) van klasse III, IV of V (met inbegrip van gemengde klasse III/V en IV/V).

Op basis van de huidige behandelopties in de Nederlandse praktijk zijn de meest relevante vergelijkende behandelingen tacrolimus (off-label) en belimumab. Zowel tacrolimus en belimumab worden in Nederland gebruikt als aanvulling op een MMF bevattende achtergrondbehandeling in combinatie met corticosteroiden.

In een directe vergelijking met placebo resulteerde behandeling met voclosporine in een hogere kans op een klinisch relevante verlaging van de proteïnurie en een gelijke kans op behoud van nierfunctie t.o.v. behandeling met placebo. Qua ongunstige effecten was er geen statistisch significant verschil in incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en stakers door ongunstige effecten. Een onzekerheid hierbij was dat de uitkomsten door het lage aantal events onnauwkeurig waren.

Bij de indirecte vergelijking van voclosporine t.o.v. tacrolimus was er geen statistisch significant verschil in kans op een klinisch relevante daling van de proteïnurie en behoud van nierfunctie. Deze uitkomsten waren zeer onzeker door verschillen in uitkomstdefinitie, follow-up en het open-label design van de tacrolimus studie. Qua ongunstige effecten was er geen statistisch significant verschil in ernstige ongunstige effecten. Wel was er een statistisch significant lagere kans op staken van de behandeling voor voclosporine t.o.v. tacrolimus. Deze uitkomst was door het lage aantal events, de verschillen in follow-up en het open-label design van de tacrolimus studie echter zeer onzeker.

Bij de indirecte vergelijking van voclosporine t.o.v. belimumab was er geen statistisch significant verschil in kans op een klinisch relevante daling van de proteïnurie en behoud van nierfunctie. Het vertrouwen in deze uitkomsten was respectievelijk laag en redelijk. Onzekerheden waren het verschil in follow-up en het brede 95%BI voor de kans op een klinisch relevante daling van de proteïnurie. Qua ongunstige effecten waren er geen statistisch significante verschillen in incidentie van interventiegerelateerde ongunstige effecten en kans op staken van de behandeling tussen voclosporine en belimumab. Onzekerheden hierbij waren het lage aantal events en de verschillen in follow-up duur.

Op basis van deze uitkomsten zijn er geen statistisch significante verschillen in gunstige effecten voor voclosporine t.o.v. tacrolimus als aanvulling op MMF bevattende achtergrondbehandeling, wel was de kans op het staken van de behandeling door ongunstige effecten bij gebruik van voclosporine statistisch significant lager en heeft voclosporine mogelijk een voordeel in gebruiksgemak omdat bij behandeling met tacrolimus aanvullende monitoring geadviseerd wordt. Desondanks brengt de indirecte vergelijking veel onzekerheden met zich mee waardoor het vertrouwen in de conclusies ten opzichte van de cruciale

uitkomstmaten zeer laag is. Deze onzekerheden acht het Zorginstituut als zwaarwegend. Alles tezamen genomen is er op basis van de beschikbare gegevens en met name de zeer lage kwaliteit van bewijs in de indirecte vergelijking niet voldoende vertrouwen dat voclosporine een meerwaarde heeft ten opzichte van tacrolimus. Wel ziet het Zorginstituut grond voor een gelijke waarde ten opzichte van tacrolimus. Toevoeging van tacrolimus is reeds opgenomen in de EULAR/ERA-EDTA richtlijn (2019) op basis van verbeterde effectiviteit t.o.v. CY. Toevoeging van voclosporine t.o.v. placebo resulteerde in een klinisch relevante verbetering van de proteïnurie met behoud van nierfunctie (bewijs van hoge kwaliteit) en gelijkwaardige ongunstige effecten (bewijs van lage kwaliteit). Voor voclosporine t.o.v. belimumab zijn er geen statistisch significante verschillen in gunstige en ongunstige effecten als aanvulling op MMF bevattende achtergrondbehandeling. De zekerheid in deze conclusies was laag tot redelijk. Het Zorginstituut acht de beschikbare gegevens voldoende voor het vaststellen van een gelijke waarde.

Eindconclusie

Voclosporine voldoet als aanvulling op MMF bevattende achtergrondbehandeling in combinatie met een corticosteroïd aan de stand van de wetenschap en praktijk, als tweedelijns behandeling van patiënten met actieve lupus nefritis van klasse III, IV en V (met inbegrip van gemengde klasse III/V en IV/V). Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van tacrolimus en belimumab.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van voclosporine (Lupkynis®).

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 6 november 2023.

2 Inleiding

2.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van voclosporine bij lupus nefritis t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Stofnaam: voclosporine (Lupkynis®) 7,9 mg zachte capsules^[1]

Geregistreerde indicatie:

Lupkynis is geïndiceerd in combinatie met mycofenolaatmofetil voor de behandeling van volwassen patiënten met actieve lupus nefritis (LN) van klasse III, IV of V (met inbegrip van gemengde klasse III/V en IV/V).

Claim van de registratiehouder:

Voor de behandeling van patiënten met actieve lupus nefritis (LN) van klasse III, IV of V (met inbegrip van gemengde klasse III/V en IV/V) bij wie de standaard eerstelijns immunosuppressieve behandeling onvoldoende effectief was heeft voclosporine in combinatie met mycofenolaatmofetil (MMF) een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de huidige gebruikelijke behandeling met MMF in combinatie met een calcineurineremmer (voornamelijk tacrolimus) in aanvulling op behandeling met corticosteroïden en een therapeutische gelijkwaarde ten opzichte van de aanvullende behandeling met belimumab.

Doseringsadvies:

De aanbevolen dosering is 23,7 mg (drie 7,9 mg zachte capsules), tweemaal daags.

Samenstelling:

Elke zachte capsule bevat 7,9 mg voclosporine.

Werkingsmechanisme:

Voclosporine is een calcineurineremmend immunosuppressivum dat calcineurine op een dosisafhankelijke manier remt tot een maximale dosis van 1,0 mg/kg. Bij de activering van lymfocyten is een verhoging van de intracellulaire calciumconcentraties betrokken. Calcineurine is een calcium/calmoduline-afhankelijke fosfatase waarvan de activiteit nodig is voor de inductie van lymfokineproductie door een proliferatie van T-cellen. De immunosuppressieve activiteit leidt tot remming van de lymfocytenproliferatie, cytokineproductie door T-cellen en expressie van T-cel activerende oppervlakte-antigenen

2.2 Achtergronden

2.2.1 Aandoening

Systemische lupus erythematoses (SLE) is een chronische auto-immuunziekte die zich in verschillende organen kan manifesteren ^[2]. Bij patiënten met SLE vertoont het immuunsysteem een abnormale, aanhoudende reactie tegen autologe nucleïne-zuren. Hierbij kunnen schadelijke afzettingen van immuuncellen en autologe cellulaire materialen optreden ^[3]. Indien deze afzettingen in het weefsel van de nieren gevormd worden, wordt gesproken van lupus nefritis (LN). Dit leidt tot ontsteking, nierschade, proteïnurie en verminderde nierfunctie^[4].

Door de subtiele klinische presentatie van LN wordt de diagnose vaak pas gesteld bij

urine- en bloedonderzoek. Het meest kenmerkend is de verhoogde eiwituitscheiding in de urine, proteïnurie. Bij een goede nierfunctie is er geen eiwit of albumine aantoonbaar in de urine, omdat eiwitten de gezonde glomeruli van de nieren niet kunnen passeren^[2, 5].

2.2.2 *Symptomen en ernst*

LN is een ongeneeslijke ziekte die permanente nierschade kan veroorzaken en indien onbehandeld een dodelijke afloop kan hebben^[2, 5]. Bij progressie van LN kunnen patiënten de 5 stadia van chronische nierziekte (CKD 1-5) doorlopen en uiteindelijk *end-stage renal disease* (ESRD) ontwikkelen. Geschat wordt dat ESRD ondanks behandeling zich uiteindelijk bij 10-30% van de patiënten met LN manifesteert^[4]. LN is de vaakst voorkomende ernstige manifestatie van SLE en treft ongeveer een derde van alle patiënten met SLE^[6].

2.2.3 *Prevalentie en incidentie*

Op basis van een onderzoek van Patel et al. in het Verenigd Koninkrijk, is de 10-jaars prevalentie en incidentie bepaald op basis van door biopsie bevestigde gevallen van LN^[7]. De prevalentie kwam neer op 4,4 per 100.000 inwoners en de jaarlijkse incidentie op 0,4 per 100.000 inwoners. In Deens onderzoek van Hermansen et al. werd een prevalentie van LN van 6,4 per 100.000 inwoners en jaarlijkse incidentie van 0,45 per 100.000 inwoners gerapporteerd^[8]. Er zijn geen studies gevonden die de incidentie en prevalentie van LN in Nederland rapporteert. In de Nederlandse richtlijn voor SLE wordt de prevalentie van SLE als 1-3 op de 10.000 mensen geschat, waarvan 80-90% vrouw is^[9].

2.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Informatie over de standaardbehandeling in Nederland is gebaseerd op een statement van de *Autoimmune Research & Collaboration Hub* (ARCH) SLE werkgroep en de EULAR/ERA-EDTA richtlijn (2019) voor de behandeling van lupus nefritis^[5, 10].

De standaard initiële eerstelijnsbehandeling van lupus nefritis klasse III-V patiënten is mycofenolaat mofetil (MMF) met prednison of laag gedoseerde cyclofosfamide (CY). Behandelingsucces wordt gedefinieerd als een klinisch relevante verlaging van de proteïnurie met behoud van nierfunctie. Als de behandeldoelen na 6 maanden niet worden gehaald, kan gewisseld worden van MMF naar CY of andersom.

De volgende stap is het toevoegen van een calcineurineremmer (meestal tacrolimus) of belimumab. Aanvullend worden corticosteroïden toegepast ongeacht de behandelstap.

Voor de voor voclosporine relevante patiëntpopulatie zijn tacrolimus en belimumab de meest relevante vergelijkende behandelingen.

3 Methode systematisch literatuuronderzoek

3.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van voclosporine (Lupkynis®) bij lupus nefritis vergeleken met tacrolimus (off-label) of belimumab (Benlysta®) als aanvulling op de eerstelijnsbehandeling?

3.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	volwassen patiënten met actieve lupus nefritis van klasse III, IV of V (met inbegrip van gemengde klasse III/V en IV/V) bij wie de standaard eerstelijns immunosuppressieve behandeling onvoldoende effectief was.
Interventie	Voclosporine als aanvulling op MMF bevattende eerstelijnsbehandeling in combinatie met corticosteroiden
Controle-interventie	Tacrolimus als aanvulling op MMF bevattende eerstelijnsbehandeling in combinatie met corticosteroiden Belimumab als aanvulling op MMF bevattende eerstelijnsbehandeling in combinatie met corticosteroiden
Cruciale uitkomsten	Daling van de proteïnurie Behoud van de nierfunctie (eGFR) Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten Percentage stakers door ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	12 maanden
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een direct vergelijkende gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie wenselijk en haalbaar is. Gezien de status van calcineurineremmers + MMF als standaardbehandeling in de Nederlandse en Europese richtlijnen (e.g. NFN richtlijn 2014, EULAR/ERA-EDTA 2019) zou een studie die ook direct met tacrolimus vergelijkt gewenst zijn.

3.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Informatie over de meest relevante uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen is gebaseerd op een statement van de *Autoimmune Research & Collaboration Hub* (ARCH) SLE werkgroep en de behandeldoelen als vermeld in de EULAR/ERA-EDTA richtlijn (2019) voor de behandeling van lupus nefritis^[5, 10].

Daling van de proteïnurie

In de EULAR/ERA-EDTA richtlijn (2019) wordt de daling van de proteïnurie na 12 maanden tot 0,5-0,7g/24 uur beschreven als de best beschikbare maat voor het voorspellen van de nierfunctie op lange termijn en het risico op het ontwikkelen van *end-stage renal disease* (ESRD). In het ARCH statement wordt de proteïnurie na 6 en 12 maanden genoemd, en dat de daling idealiter binnen 8 weken op moet treden. Het Zorginstituut neemt de daling van de proteïnurie mee als cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: Daling van proteïnurie tot 0,5-0,7g/24 uur.

De klinische relevantiegrens voor de proteïnurie is vermeld als <0,5-0,7 g/24 uur. In de praktijk wordt echter vaak gebruik gemaakt van de *Urinary Protein to Creatinine Ratio* (UPCR, mg/mg) als maat voor de 24 uren eiwituitscheiding^[5]. In de EULAR/ERA-EDTA richtlijn (2019) wordt de UPCR meting als een valide maat met hoge correlatie tot de 24 uren eiwituitscheiding vermeld.

Behoud of herstel van de nierfunctie (eGFR)

Volgens zowel de EULAR/ERA-EDTA richtlijn (2019) en het ARCH statement moet daling van de proteïnurie gepaard gaan met behoud of herstel van de nierfunctie (eGFR). Het Zorginstituut neemt behoud van nierfunctie ook mee als cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: stabiele eGFR, met niet meer dan 30% achteruitgang t.o.v. de uitgangsnierfunctie.

Ongunstige effecten

Voor de weging van de ongunstige effecten neemt het Zorginstituut de uitkomstmaten 'incidentie van ernstige interventie-gerelateerde bijwerkingen' en het 'percentage stakers vanwege ongunstige effecten' als cruciale uitkomstmaten mee in de beoordeling.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

3.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in Augustus 2023 een literatuursearch gedaan naar publicaties over voclosporine, tacrolimus en belimumab als aanvulling op MMF bevattende achtergrondbehandeling bij lupus nefritis. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

3.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- 1 Gerandomiseerde en geblindeerde klinische studies die voclosporine, tacrolimus of belimumab, als aanvulling op MMF bevattende achtergrondbehandeling, direct met elkaar vergelijken of met placebo.
- 2 Engelstalige artikelen

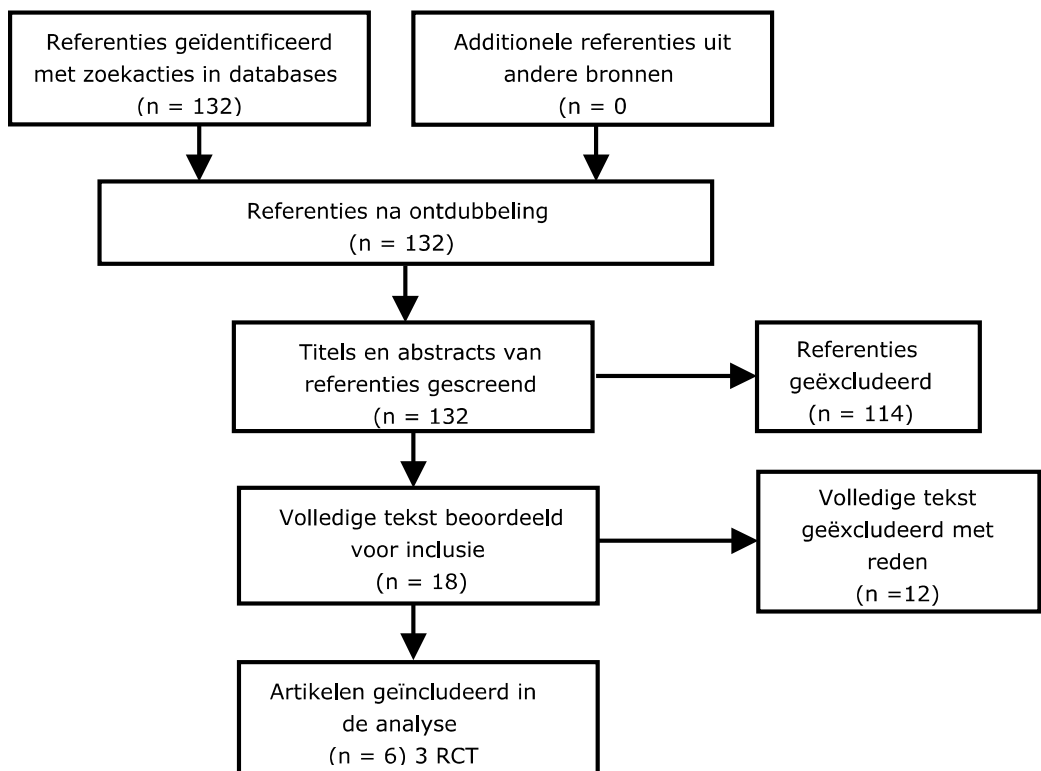
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- 1 Congresbijdragen;
- 2 Beschouwende artikelen

4 Resultaten

4.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 132 referenties, waarvan 6 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

4.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Er waren geen studies beschikbaar die voclosporine direct met tacrolimus en belimumab vergelijken. Er zal een indirecte vergelijking worden gemaakt op basis van klinische studies die voclosporine, tacrolimus en belimumab direct vergelijken met relevante controle-armen. Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

4.2.1 *AURORA-1 en AURORA-2, Rovin et al. (2021)^[11] Saxena et. al (2023)^[12]*

Voclosporine in combinatie met MMF en corticosteroiden t.o.v. MMF en corticosteroiden alleen is onderzocht in de AURORA-1 studie en de AURORA-2 extensiestudie.

Type studie

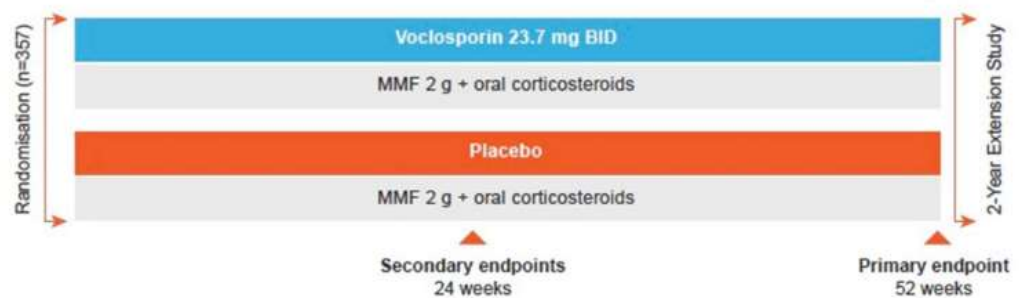
Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase-III studie met een vervolgduur van 52 weken.

Start- en einddatum

13 april 2017 – 10 oktober 2019.

Vergelijkende behandelarm(en):

Tweemaal daags 23,7 mg voclosporine oraal of placebo toegevoegd aan een achtergrondbehandeling van laag gedoseerde MMF (tweemaal daags 1 gram), intraveneus methylprednisolon (0,5 g en 0,25 g voor respectievelijk patiënten met een gewicht boven en onder 45 kg) op dag 1 en 2 gevolgd door een corticosteroid-afbouwschema van prednison vanaf dag 3 tot een dosering van 2,5 mg per dag vanaf week 16.



Figuur 1: opzet AURORA-1 studie

Inclusie criteria

- Leeftijd van 18 tot 75 jaar tijdens de screening
- Eerdere diagnose van SLE
- Diagnose van actieve LN, gedefinieerd als een middels een in de periode van twee jaar voorafgaand aan de screening afgenomen nierbiopt vastgestelde LN-klasse III, IV of V (alleen, of in combinatie met klasse III of IV) met een actuele *Urinary Protein to Creatinine Ratio* (UPCR) van 1,5 mg/mg of meer (≥ 2 mg/mg in geval van pure klasse V LN) zoals bepaald in ochtendurine. Patiënten bij wie het nierbiopt langer dan 6 maanden geleden was afgenomen kwamen uitsluitend in aanmerking indien er in de afgelopen 6 maanden tenminste een verdubbeling in de UPCR was opgetreden.

Exclusie criteria

- Patiënten met een matig tot ernstig afgenomen nierfunctie of slechter (stadium G3B of minder; $eGFR \leq 45$ ml/min/1,73m²).
- Erfelijke of verkregen immuundeficiëntie.
- Historie of aanwezigheid van significant drug- of alcoholmisbruik in de twee jaar voorafgaand aan de studie.
- Historie of aanwezigheid van een maligne aandoening in de vijf jaar voorafgaand aan de studie (m.u.v. middels excisie volledige verwijderde basaalcelcarcinomen of plaveiselcelcarcinomen).
- Historie of aanwezigheid van lymfeklierkanker of eerder bestraling van de lymfeklieren
- Historie of aanwezigheid van een ernstige virale infectie of bekende HIV-infectie.
- Diagnose van actieve tuberculose, of een historie van tuberculose.
- Historie of aanwezigheid van andere klinisch significante aandoeningen die kunnen interfereren met het meten van de uitkomstmaten van de studie.

Primair eindpunt

Complete renale respons (CRR) in week 52 zoals beoordeeld door een centrale

commissie op basis van de volgende parameters:

- UPCR van $\leq 0,5$ mg/mg, én
- eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² (of geen afname van de eGFR van meer dan van 20% ten opzichte van de uitgangswaarde), én
- geen gebruik van noodmedicatie voor LN, én
- geen gebruik van meer dan 10 mg prednison per dag gedurende ≥ 3 opeenvolgende dagen of gedurende ≥ 7 dagen in totaal in de periode van week 44 tot en met 52, net voor de beoordeling van het primaire eindpunt.

Patiënten die zich vóór de beoordeling van week 52 uit het onderzoek terugtrokken, werden gedefinieerd als non-responders.

Belangrijkste secundaire eindpunten

- De duur van de periode tot het bereiken van een UPCR van $\leq 0,5$ mg/mg.
- Partiële renale respons, gedefinieerd als een $\geq 50\%$ reductie van de UPCR ten opzichte van de uitgangswaarde, in week 24 en in week 52
- Tijd tot 50% vermindering van UPCR ten opzichte van de uitgangswaarde.
- Renale response in week 24 (conform de definitie van het primaire eindpunt en beoordeling steroïdedosering vanaf week 16 tot 24).

Extensie Aurora-2

Type studie

Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase-III extensiestudie van AURORA-1 met een vervolgduur van 24 maanden.

Start- en einddatum

Juni 2018 – oktober 2021.

Vergelijkende behandelarm(en):

Voortzetting van de dosering zoals gegeven aan het eind van AURORA-1.

De beoogde doseringen betroffen:

- Tweemaal daags voclosporine 23,7 mg
- Placebo

Beide in aanvulling op tweemaal daags 1 gram MMF en een lage dosering prednison (2,5 mg per dag)

Na 12 maanden behandeling in AURORA-2 was het, na overleg, toegestaan de dosering voclosporine te reduceren tot tweemaal daags 15,8 mg indien de UPCR onder controle was ($< 1,5$ mg/mg).

Uitkomstmaten

Primair eindpunt

Veiligheid

Secundaire eindpunten

- Complete renale respons
- Partiële renale respons
- Renale en niet-renale exacerbaties (geëvalueerd door een centrale beoordelingscommissie)
- Verandering van de SELENA-SLEDAI score ten opzichte van de uitgangswaarde van AURORA-1
- UPCR (verandering ten opzichte AURORA-1 baseline)
- eGFR (verandering ten opzichte AURORA-1 baseline)
- Urinaire eiwitgehalte (verandering ten opzichte AURORA-1 baseline)
- Serumcreatinine-spiegel (verandering ten opzichte AURORA-1 baseline)
- Verandering van de algehele en ziektespecifieke kwaliteit van leven op basis van

respectievelijk de SF-36 en de LupusPRO ten opzichte van de uitgangswaarde van AURORA-1

Inclusie criteria

- Afgeronde deelname aan AURORA-1 gedurende de volledige studieperiode van 52 weken (tijdelijke onderbreking en succesvolle herstart tijdens AURORA-1 was toegestaan).

Exclusie criteria

- Patiënten met een (geanticiperde) behoefte aan dialyse of niertransplantatie gedurende de studieperiode.

4.2.2

MMF + TAC vs. ivCY (Liu et al. 2015 en Zhang et al 2017)^[13, 14]

De behandeling met tacrolimus in combinatie met MMF en corticosteroïden t.o.v. intraveneus cyclofosfamide bij lupus nefritis is onderzocht in de studie van Liu et al. (2015) en Zhang et al. (2017).

Type studie

Gerandomiseerde, open-label, gecontroleerde klinische studie met een duur van 24 weken, gevolgd door een extensiestudie met een vervolgduur van 18 maanden.

Start- en einddatum

Inductiebehandeling: April 2009 – juni 2011

Onderhoudsbehandeling: Oktober 2009 – December 2011

Vergelijkende behandelarm(en):

tacrolimus + MMF

intraveneus cyclofosfamide (ivCY)

Inductiebehandeling (24 weken)

Alle patiënten ontvingen bij aanvang van de studie puls-behandeling met intraveneus methylprednisolon (0,5 gram per dag) gedurende 3 dagen, gevolgd door vier weken oraal prednison van (0,6 mg/kg/dag). Prednison werd schematisch opgebouwd tot een onderhoudsdosis van 10 mg/dag.

Na de puls-behandeling werd behandeld met tacrolimus (tweemaal daags 2 mg) + MMF (tweemaal daags 0,5 gram). Deze doseringen werden gedurende de studie aangepast op geleide van serumconcentratie en bijwerkingen. De naar ivCY gerandomiseerde patiënten ontvingen CY in een dosering van 0,75 g/m², welke gedurende de studie werd aangepast naar een dosering tussen 0,5 en 1,0 g/m² elke 4 weken, voor een totaal van 6 doses.

Onderhoudsbehandeling (18 maanden)

Bij de patiënten die tacrolimus + MMF behandeling hadden ondergaan werd deze behandeling voortgezet. De met ivCY behandelde werden overgezet naar 2 mg/kg azathioprine (AZA) per dag. Van de initiële studiepopulatie van 368 patiënten namen 206 patiënten (n=116 voor tacrolimus + MMF en n=90 voor ivCY) deel aan deze fase van de studie.

Studiepopulatie

Volwassen SLE patiënten (18- 65 jaar) met middels biopsie bevestigde lupus nefritis volgens de ACR-criteria. Alleen patiënten met, middels een in de periode van 6 maanden voorafgaand aan de screening afgenomen nierbiopt vastgestelde LN-klasse III, IV, V, III+V of IV+V I kwamen in aanmerking voor deelname in deze volledig in China uitgevoerde studie. Patiënten dienden proteïnurie van 1,5

gram/dag of meer te hebben en een serumcreatinine van maximaal 3,0 mg/dl.

Primair eindpunt

Complete remissie (CR) in week 24 gedefinieerd als een 24-uurs urinaire eiwituitscheiding van 0,4 gram of minder, én

- Afwezigheid van actief urinair sediment
- Normale serum creatininespiegels (niet meer dan 25% verschil t.o.v. baseline)

Belangrijkste secundaire eindpunten

Overall respons (OR) Gedefinieerd als complete remissie of partiële respons (PR) in week 24. Hierbij was PR gedefinieerd als:

- Reductie in proteinurie van 50% of meer, én
- 24-uurs urinaire eiwituitscheiding van 3,5 gram of minder, én
- Serumalbuminespiegel van tenminste 30 g/L
- Normale serum creatininespiegel of een toename van niet meer dan 25%.

4.2.3

BLISS-LN (Furie et al. 2020 en Furie et al. 2022)^(15, 16)

De effectiviteit van belimumab in combinatie met MMF en corticosteroïden t.o.v. MMF en corticosteroïden alleen is onderzocht in de BLISS-LN studie.

Type studie

Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase-III studie met een duur van 104 weken, gevolgd door een open-label extensiestudie van 28 weken.

Start- en einddatum

Juli 2012 – juli 2017.

Open-label extensie: Februari 2015 – Maart 2020.

Vergelijkende behandelarm(en):

Belimumab IV: 10 mg/kg of placebo om de vier weken; beide in aanvulling op achtergrondbehandeling met een van onderstaande achtergrondbehandelingen:

1. Hoge gedoseerde corticosteroïden en CY voor inductie, gevolgd door AZA als onderhoudsbehandeling.
2. Hoge gedoseerde corticosteroïden + MMF voor inductie, gevolgd door MMF als onderhoudsbehandeling.

Het aanbevolen corticosteroïd behandelingschema bestond uit 0 tot 3 pulsbehandelingen met intraveneus methylprednisolon 500 mg-1000mg/puls, gevolgd door oraal prednisolon 0,5 – 1,0 mg/kg/dag tot een maximum van 60 mg/dag. Het werd aangeraden de corticosteroïden af te bouwen tot een dosering van 10 mg per dag vanaf week 24.

Studiepopulatie

Volwassen patiënten met SLE en LN volgens de ACR-criteria. Patiënten met een 6 maanden voorafgaand aan de screening afgenomen nierbiopt vastgestelde LN-klasse III, IV of V kwamen in aanmerking voor deelname. Er diende sprake te zijn van actieve LN gedefinieerd als een UPCR van 1,0 mg/mg of meer in combinatie met actief urinair sediment. Indien er geen sprake was van actief urinair sediment konden patiënten toch deelnemen indien het biopt minder dan 3 maanden voorafgaand aan de screening was afgenomen en/of er sprake was van proteïnurie van 3,5 gram/dag of meer (UPCR \geq 3,5). Patiënten met een ernstig afgenomen nierfunctie of slechter (eGFR \leq 30 ml/min/1,73m²) werden uitgesloten van deelname.

Primaire uitkomstmaat

primary efficacy renal response (PERR) in week 104 gedefinieerd als een respons in week 100, die bij herhaalde meting in week 104 werd bevestigd en welke was gedefinieerd als :

- - UPCR van $\leq 0,7$ mg/mg, én
- Afwezigheid van een afname in de eGFR van meer dan van 20% ten opzichte van de uitgangswaarde voorafgaand aan de flare of ≥ 60 ml/min/1,73m²), én
- niet beschouwd als 'treatment failure'.

4.3 **Gunstige effecten interventie**

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, redelijk, laag of zeer laag zijn.

4.3.1 *Directe vergelijking voclosporine t.o.v. placebo*

Voor de vergelijking van voclosporine + MMF t.o.v. placebo wordt gebruik gemaakt van gegevens uit de AURORA-1 studie, als gepubliceerd in het artikel van Rovin et. al (2021)^[11].

Daling van de proteïnurie

Met oog op de in 2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen* besproken uitkomstmaten, is de best overeenkomende uitkomst in de AURORA-1 studie die de daling van de proteïnurie weergeeft de UPCR $\leq 0,5$ mg/mg. Deze daling valt binnen de klinische relevantiegrens voor de proteïnurie van $< 0,5-0,7$ g/24 uur. Na een behandelduur van 52 weken hadden 81/179 patiënten (45,3%) in de voclosporine arm en 41/178 patiënten (23%) in de placebo arm deze streefwaarde behaald. Het Zorginstituut heeft voor dit verschil een relatief risico berekend van 1,96 (95%BI: 1,44; 2,69). Dit verschil is statistisch significant.

Gradeconclusie: voclosporine resulteert (bewijs van hoge kwaliteit) in een hogere kans op een klinisch relevante daling van de proteïnurie ten opzichte van placebo.

Behoud van nierfunctie (eGFR)

In de AURORA-1 studie werd behoud van nierfunctie gedefinieerd als een eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² of een afname van de eGFR van ten hoogste 20% ten opzichte van baseline. Deze definitie valt binnen de klinische relevantiegrens voor behoud van nierfunctie van niet meer dan 30% vermindering t.o.v. de uitgangswaarde. Na 52 weken behandeling voldeden 147/179 (82,1%) van de patiënten in de voclosporine arm en 135/178 patiënten (75,8%) in de placebo arm aan dit criterium. Het Zorginstituut heeft voor dit verschil een relatief risico berekend van 1,08 (95%BI: 0,97; 1,21). Dit verschil is niet statistisch significant.

Gradeconclusie: Er is voor voclosporine + MMF t.o.v. placebo (bewijs van hoge kwaliteit) geen verschil in kans op klinisch relevant behoud van de nierfunctie (eGFR).

4.3.2 *Indirecte vergelijking voclosporine t.o.v. tacrolimus.*

Er zijn verschillen tussen de uitkomstmaten die de daling van de proteïnurie en het behoud van nierfunctie beschrijven in de AURORA-1 studie^[11] en studie van Liu et. al (2015)^[13]. Om toch een indirecte vergelijking voor voclosporine t.o.v. tacrolimus te kunnen maken is gebruikgemaakt van de samengestelde primaire renale uitkomstmaten als een maat voor zowel de daling van de proteïnurie als het behoud van nierfunctie. De primaire uitkomstmaten waren de complete renale respons in de AURORA-1 studie en de complete remissie in de tacrolimus t.o.v. ivCY studie (zie sectie 3.2 voor definities en verschillen). De methodologische beperkingen van de indirecte vergelijkingen zijn beschreven in de overige overwegingen (3.3.4).

In de AURORA-1 studie hadden na 52 weken 73/179 (41%) van de patiënten in de voclosporine arm en 40/178 (22,5%) van de patiënten in de placebo arm een complete renale respons. Het relatief risico voor deze directe vergelijking is 1,81 (95%BI: 1,31; 2,51). Overigens hadden na 24 weken respectievelijk 58/179 (32%) en 35/178 (20%) van de patiënten in de voclosporine- en placebo arm een complete renale respons.

In de studie van tacrolimus + MMF t.o.v. ivCY hadden na 24 weken behandeling 83/181 (45,9%) van de patiënten in de tacrolimus arm en 46/181 patiënten (25,6%) in de ivCY arm een complete remissie. Het relatief risico voor deze directe vergelijking is 1,78 (95%BI: 1,33; 2,40).

Het Zorginstituut heeft voor het indirect vergelijken van voclosporine t.o.v. tacrolimus op deze samengestelde uitkomstmaten een RR berekend van 1,006 (95% BI: 0,648; 1,561). Dit verschil is niet statistisch significant. Door de verschillen in uitkomstdefinitie, patiëntkarakteristieken en follow-up duur zijn er zeer ernstige aanwijzingen voor indirectheid. Gezien het open-label design van de studie van Liu et al. (2015) is er ook een ernstig risico op bias.

Gradeconclusie:

Het verschil in kans op een klinisch relevante daling van de proteïnurie en het behoud van de nierfunctie voor voclosporine t.o.v. tacrolimus is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit)

4.3.3 *Indirecte vergelijking voclosporine t.o.v. belimumab*

Daling van de proteïnurie

Met oog op de in 2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen* besproken uitkomstmaten, is de best overeenkomende uitkomst in de AURORA-1^[11] en BLISS-LN^[16] studies die de daling van de proteïnurie weergeeft het aantal patiënten dat de UPCr $\leq 0,5$ mg/mg streefwaarde behaald. Deze daling valt binnen de klinische relevantiegrens voor de proteïnurie van $<0,5-0,7$ g/24 uur. Na een behandelduur van 52 weken hadden in de AURORA-1 studie 81/179 patiënten (45,3%) in de voclosporine arm en 41/178 (23,0%) patiënten in de placebo arm deze streefwaarde behaald. Het relatief risico voor deze directe vergelijking is 1,96 (95%BI: 1,44; 2,69).

In de BLISS-LN studie hadden na 104 weken 88/223 (39,5%) van de patiënten in de belimumab arm en 64/223 (28,7%) van de patiënten in de placebo arm deze streefwaarde bereikt. Het relatief risico voor deze directe vergelijking is 1,38 (95%BI: 1,06; 1,79).

Het Zorginstituut heeft voor het vergelijken van voclosporine t.o.v. belimumab een relatief risico berekend van 1,437 (95%BI: 0,954; 2,163). Gezien de verschillen in follow-up duur en het brede 95%BI zijn er ernstige aanwijzingen voor indirectheid en onnauwkeurigheid.

Gradeconclusie:

Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat voclosporine t.o.v. belimumab resulteert in een verschil in kans op een klinisch relevante daling van de proteïnurie.

Behoud van nierfunctie (EGFR)

In de AURORA-1 en BLISS-LN studies werd behoud van nierfunctie beschreven als een eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² of een afname van de eGFR van ten hoogste 20% ten opzichte van baseline of flare. Deze definitie valt binnen de klinische relevantiegrens voor behoud van nierfunctie van niet meer dan 30% vermindering t.o.v. de uitgangswaarde. Na een behandelduur van 52 weken voldeden in de AURORA-1 studie 147/179 patiënten (82,1%) in de voclosporine arm en 135/178 patiënten (75,8%) in de placebo arm aan deze definitie. Het relatief risico voor deze directe vergelijking is 1,08 (95%BI: 0,97; 1,21).

In de belimumab arm van de BLISS-LN studie voldeden na 104 weken 128/223 (57,4%) van de patiënten in de belimumab arm en 112/223 (50,2%) van de patiënten in de placebo arm aan deze definitie. Het relatief risico voor deze directe vergelijking is 1,14 (95%BI: 0,96; 1,36).

Het Zorginstituut heeft voor het indirect vergelijken van voclosporine t.o.v. belimumab een relatief risico berekend van 0,953 (95% BI: 0,777; 1,168). Dit verschil is niet statistisch significant. Gezien het verschil in follow-up tussen de studies zijn er ernstige aanwijzingen voor indirectheid.

Gradeconclusie:

Er is voor voclosporine t.o.v. belimumab waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen verschil in kans op een klinisch relevant behoud van nierfunctie (eGFR).

4.3.4 *Overige overwegingen*

Netwerk meta-analyse Lee et al. (2021) voclosporine + MMF vs. tacrolimus + MMF

In de netwerk meta-analyse van Lee et al. (2021)^[17] werd voclosporine + MMF indirect vergeleken met tacrolimus + MMF of monotherapie met MMF of CY. Er werd voor voclosporine + MMF t.o.v. monotherapie een statistisch significant hogere odds ratio gerapporteerd (OR: 1,99 (95%BI: 1,35; 2,97)). Voor tacrolimus + MMF t.o.v. monotherapie was de odds ratio ook hoger (2,85 (95%BI: 1,87; 4,39)). Voor de indirecte vergelijking van tacrolimus + MMF t.o.v. voclosporine + MMF werd een odds ratio van 1,43 (95%BI: 0,80; 2,57) gerapporteerd. Dit verschil is niet statistisch significant. Op basis van de puntschatter in het voordeel van tacrolimus + MMF concludeerden de auteurs een betere effectiviteit voor deze combinatie t.o.v. voclosporine + MMF. Gezien het verschil niet statistisch significant is gaat het Zorginstituut niet in deze conclusie mee.

Verschillen in uitkomstdefinitie

De kwaliteit van de door het Zorginstituut gemaakte indirecte vergelijking tussen voclosporine en tacrolimus wordt beperkt door verschillen in uitkomstdefinitie. Beide eindpunten zijn niet volledig in lijn met de richtlijn van de EMA^[18]. De complete renale respons in de AURORA-1 studie werd gedefinieerd als:

- 1 een UPCR van $\leq 0,5$ mg/mg
- 2 eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² (of geen afname van de eGFR van meer dan van 20% ten opzichte van de uitgangswaarde)
- 3 geen gebruik van noodmedicatie voor LN
- 4 geen gebruik van meer dan 10 mg prednison per dag gedurende ≥ 3 opeenvolgende dagen of gedurende ≥ 7 dagen in totaal in de periode van week 44 tot en met 52, net voor de beoordeling van het primaire eindpunt.

In de studie van Liu et al. (2015) werd een complete remissie gedefinieerd als:

- 1 24-uurs urinaire eiwituitscheiding van 0,4 gram of minder
- 2 Afwezigheid van actief urinair sediment
- 3 Normale serum creatininespiegels. (niet meer dan 25% verschil t.o.v. baseline)

Hoewel de daling van de proteïnurie en het behoud van nierfunctie voor beide definities ruim binnen de klinische relevantiegrenzen (proteïnurie <0,7g/24h met achteruitgang nierfunctie niet meer dan 30%) vallen, kan het relatieve effect overschat of onderschat worden door de overige onderdelen van de samengestelde uitkomstmaten. Dit maakt de vergelijking extra onzeker waarvoor afgewaardeerd is in de GRADE beoordeling.

Voor patiënten met een zeer hoge UPCR uitgangswaarde, waarbij de klinische relevantiegrens van 0,5-0,7g/24 uur niet bereikt werd kan een sterke reductie in UPCR mogelijk alsnog gunstig zijn. Het percentage patiënten dat een ≥50% reductie van de UPCR ten opzichte van de uitgangswaarde toonde wel gerapporteerd in AURORA-2 (70% in week 24 en 52 voor voclosporine vergeleken met 50% in week 24 en 52% in week 52 voor placebo), maar niet als dergelijk gerapporteerd in de studie van Zhang et al. (2017) en BLISS-LN. Het is daarom niet duidelijk hoe de behandelingen zich ten opzichte van elkaar verhouden op deze uitkomstmaat.

Verschillen in follow-up

Er waren tussen de gebruikte studies aanzienlijke verschillen in follow-up. Zo was de meest relevante fase in de studie van Liu et al. (2015) 24 weken, de AURORA-1 studie 52 weken en de BLISS-LN studie 104 weken. Hoewel in de methode sectie van de studies gerapporteerd werd dat de proteïnurie en nierfunctie op veel verschillen tijdstippen gemeten werden, waren deze losse uitkomsten alleen bij studie einde gerapporteerd. Door deze gebrekkige publicatie van gegevens is er voor de indirecte vergelijkingen gebruik gemaakt van de uitkomsten als gemeten bij het einde van elke studie. Ook was er geen data om de behandelingen te vergelijken op het optreden van de proteïnurie daling binnen 8 weken. Gezien er verschillen zijn in effect tussen de behandelarm en controlearm kan dit verschil in follow-up duur leiden tot een overschatting of onderschatting van het relatieve effect in de indirecte vergelijkingen. Voor deze onzekerheid is afgewaardeerd in de GRADE vergelijking.

Aanhouden van effect op lange termijn

Voor zowel voclosporine, tacrolimus en belimumab zijn extensiestudies uitgevoerd. Voor voclosporine werd in de AURORA-2 studie^[12] de behandeling placebo-gecontroleerd voortgezet voor 2 jaar. Op basis van deze studie werd geconcludeerd dat het effect van voclosporine t.o.v. placebo stabiel is en er geen nieuwe veiligheidsrisico's optraden. Het verschil in proportie patiënten met een UPCR <0,5mg/mg bij voclosporine t.o.v. placebo wordt na 24 en 36 maanden minder uitgesproken. De proportie die geen verslechtering van nierfunctie heeft is stabiel, al zijn er geen data op verschillende tijdstippen gerapporteerd. De uitkomsten op de lange termijn zijn onzeker omdat slechts 60,5% van de patiënten die AURORA-1 voltooiden deelnamen aan AURORA-2. In AURORA-2 hadden na een behandelduur van 104 weken 65/116 patiënten (56%) in de voclosporine arm en 43/100 patiënten (43%) in de placebo arm een UPCR-waarde van ≤0,5 mg/mg (OR 1.81 [95%BI: 1.04; 3,16]; p=0,035). Het Zorginstituut heeft voor het vergelijken van voclosporine t.o.v. belimumab een relatief risico berekend van 1,055 (95%BI: 0,720; 1,54) na een behandelduur van 104 weken.

Er is een risico op indirect bewijs door de indirecte vergelijking en een risico op onnauwkeurigheid omdat het betrouwbaarheidsinterval de klinische

relevantiegrenzen van 0,75 en 1,25 overschrijdt. Er is daarom sprake van een lage kwaliteit van bewijs.

Voor tacrolimus werd in de studie van Zhang et al. (2017)^[14] de behandeling met tacrolimus als begonnen in Liu et al. (2015)^[13] voortgezet voor 18 maanden. De ivCY controlearm werd overgezet naar azathioprine + prednison. Geconcludeerd werd dat er geen verschillen waren in relapse rate tussen beide armen. Wel waren er in de azathioprine arm meer bijwerkingen. De daling van de proteïnurie en behoud van nierfunctie is op latere tijdstippen niet gerapporteerd. Het percentage patiënten wat de behandeling voortzette na 24 weken is 56,9%, wat de gegevens uit de extensiestudie onzeker maakt.

Voor belimumab werd de BLISS-LN studie als open-label extensie (OLE) voortgezet voor 28 weken^[16]. De patiënten die in de actieve fase placebo ontvingen werden omgezet naar belimumab. Er werd geconcludeerd dat er geen aanwijzingen waren voor nieuwe veiligheidsrisico's met stabiele effectiviteit. De daling van de proteïnurie en behoud van nierfunctie van de OLE baseline tot week 28 was stabiel.

Overigens valt op te merken dat van de geïnccludeerde patiënten respectievelijk 82% en 81% in de voclosporine- en placebo arm (AURORA-2), 80% en 79% in de tacrolimus- en ivCY arm (Liu et al. [2015]) en 85% en 82% in de belimumab- en placebo arm (BLISS-LN) een goede nierfunctie (≥ 60 mL/min per $1,73$ m²) hadden bij aanvang van de studie. Bij langere follow-up tijden wordt een lager percentage behoud van nierfunctie verwacht. Mogelijk is een langere follow-up tijd nodig om een klinisch relevant verschil aan te kunnen tonen.

Verschillen in eerstelijnsbehandeling met MMF of CY

De voclosporine, tacrolimus en belimumab RCT's verschillen van elkaar in immunosuppressieve achtergrondbehandeling. Het meest relevante verschil is behandeling met ofwel MMF of CY. Deze zijn beide in Nederland momenteel eerstelijns behandelopties.

In een meta-analyse van Jiang et al. (2020)^[19] werd MMF direct vergeleken met CY. Er werd een niet statistisch significant voordeel op het behalen van een CR gerapporteerd voor MMF t.o.v. CY, maar niet op de daling van de proteïnurie en het serum creatinine. Overall was de kans op ongunstige effecten niet verschillend tussen MMF en CY. Wel was er een verschil tussen de Kaukasische en Aziatische subgroepen, waarbij er in de Aziatische subgroep een hogere kans op ongunstige effecten was voor CY t.o.v. MMF.

Gezien de verschillen in vergelijkende achtergrondbehandeling voor voclosporine (MMF), tacrolimus (CY) en belimumab (verdeling van beide) is er een kans dat het mogelijke verschil in effect tussen MMF en CY de indirecte uitkomsten heeft vertekend. Gezien er geen statistisch significante verschillen op de daling van de proteïnurie, het behoud van nierfunctie en ongunstige effecten werden geconcludeerd tussen MMF en CY is voor deze onzekerheid niet afgewaardeerd in de GRADE beoordeling.

Terminologie inductie en onderhoudsbehandeling

In het verleden werd er bij de behandeling van lupus nefritis gesproken van een gescheiden inductie- en onderhoudsbehandeling. In de verouderde lupus nefritis richtlijn van de NFN (2014) wordt dit ook nog zo benoemd. In de EPAR van voclosporine^[18] wordt vermeld dat dit momenteel veranderd is naar initiële behandeling en onderhoudsbehandeling. In Nederland is de eerstekeus initiële behandeling vaak MMF of laag gedoseerd CY, met lager gedoseerd MMF als onderhoudsbehandeling. Bij uitblijven van effect wordt toevoeging van tacrolimus of belimumab een optie. Dit is ook de beoogde plek voor voclosporine.

In AURORA-1 en BLISS-LN werden zowel nieuwe LN als recidiverende patiënten behandeld. Om deze reden geeft de ARCH SLE werkgroep geeft aan dat het mogelijk is dat in de toekomst de preferentie verschuift naar de eerste lijn

combinatietherapie prednison + MMF + een derde middel (voclosporine, tacrolimus of belimumab)

4.4 Ongunstige effecten

4.4.1 *Algemeen bijwerkingenprofiel*^[1, 20, 21]

Over het algemeen wordt voclosporine goed verdragen en zijn de optredende bijwerkingen mild tot matig ernstig. De vaakst gemelde bijwerkingen bij voclosporine in AURORA-1 waren een verlaagde eGFR (26,2 %) en hypertensie (19,1 %). De vaakst gemelde ernstige bijwerkingen bij voclosporine in AURORA-1 waren infecties (10,1 %), acuut nierletsel (3 %) en hypertensie (1,9 %). In de eerste 4 weken van behandeling met voclosporine worden vaak hemodynamische eGFR-afnames ervaren, die vervolgens stabiliseren, zelfs als de behandeling wordt voortgezet.

Het bijwerkingsprofiel van tacrolimus wordt als moeilijk vast te stellen beschreven, gezien het vaak gebruikt wordt in patiënten met onderliggende aandoeningen en polyfarmacie. Veel van de in Tabel 2 beschreven bijwerkingen zijn reversibel en/of reageren op dosisverlaging. Orale toediening lijkt met minder bijwerkingen te zijn geassocieerd dan intraveneus gebruik. Specifiek is pijn in extremiteiten geassocieerd met tacrolimus en calcineurine-inhibitoren in het algemeen (Calcineurine-Inhibitor Induced Pain Syndrome, CIPS).

Voor belimumab is informatie over het veiligheidsprofiel bekend uit meerdere placebo-gecontroleerde studies in patiënten met SLE. Bijwerkingen werden gemeld bij 87% van de met belimumab behandelde patiënten en bij 90% van de met placebo behandelde patiënten. De meest frequent gemelde bijwerkingen waren luchtweginfecties van de bovenste luchtwegen, urineweginfecties en herpes zoster. Verder worden in de SmPC enkele bijwerkingen in detail beschreven die van belang zijn bij behandeling met belimumab waaronder infuus- of injectiegerelateerde systemische reacties en overgevoeligheid, infecties, psychische stoornissen, leukopenie en injectieplaatsreacties.

Tabel 2: Ongunstige effecten van voclosporine vergeleken met tacrolimus en belimumab bij patiënten met lupus nefritis

	voclosporine	tacrolimus	belimumab
meest frequent	bovenste luchtweginfectie, anemie, hoofdpijn, hypertensie, hoest, diarree, buikpijn, gestoorde nierfunctie	hypertensie, tremor, hoofdpijn, slapeloosheid, misselijkheid, diarree, gestoorde nierfunctie, hyperglykemie, diabetes mellitus en hyperkaliëmie	bovenste luchtweginfecties, urineweginfecties, herpes zoster, bronchitis, nasofaryngitis, hoofdpijn, misselijkheid, uitslag
ernstig	ernstige infecties, acuut nierletsel, hypertensie	ernstige infecties, acuut nierletsel, hypertensie	ernstige infecties, acuut nierletsel, hypertensie

4.4.2 *Ongunstige effecten van voclosporine t.o.v. placebo*

Voor het bepalen van de ongunstige effecten van voclosporine t.o.v. placebo is gebruik gemaakt van de gegevens uit de AURORA-1 studie, als gepubliceerd in Rovin et al. (2021).

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

Na een behandeling van 52 weken hadden 8 (4,5%) van de patiënten in de voclosporine arm en 8 (4,5%) van de patiënten in de placebo arm een interventiegerelateerd ernstig ongunstig effect doorgemaakt. Het Zorginstituut heeft hiervoor een relatief risico berekend van 0,99 (95%BI: 0,38; 2,59). Gezien het lage

aantal events en het brede 95%BI is er in de GRADE beoordeling tweemaal afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

Gradeconclusie: Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat voclosporine t.o.v. placebo resulteert in een klinisch relevant verschil in incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Na een behandeling van 52 weken hadden 20 (11,2%) van de patiënten in de voclosporine arm en 26 (14,6%) van de patiënten in de placebo arm de behandeling gestaakt als gevolg van ongunstige effecten. Het Zorginstituut heeft hiervoor een relatief risico berekend van 0,76 (95%BI: 0,44; 1,32). Gezien het lage aantal events en het brede 95%BI is er in de GRADE beoordeling tweemaal afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

Gradeconclusie: Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat voclosporine t.o.v. placebo resulteert in een klinisch relevant effect op het staken van de behandeling.

4.4.3 *Indirecte vergelijking voclosporine t.o.v. tacrolimus*

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

In de studie van tacrolimus als beschreven in Liu et al. (2015) zijn de interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten niet gerapporteerd. We beschrijven daarom de ernstige ongunstige effecten ongeacht oorzaak. Na een behandeling van 52 weken hadden 37/179 (21%) van de patiënten in de voclosporine arm en 38/178 (21%) van de patiënten in de placebo arm van de AURORA-1 studie een ernstig ongunstig effect doorgemaakt. Het relatief risico voor deze directe vergelijking is 0,97 (95%BI: 0,65; 1,45). In de studie van tacrolimus vs. ivCY hadden na een behandeling van 24 weken 13/181 (7,2%) van de patiënten in de tacrolimus arm en 5/181 (2,8%) van de patiënten in de ivCY arm een ernstig ongunstig effect doorgemaakt. Het relatief risico voor deze directe vergelijking is 3,33 (95%BI: 0,93; 11,91). Het Zorginstituut heeft voor het indirect vergelijken van voclosporine t.o.v. tacrolimus een relatief risico berekend van 0,372 (95%BI: 0,125; 1,105). Gezien de verschillen in follow-up duur en het gebruiken van de ernstige ongunstige effecten ongeacht oorzaak, het lage aantal events en brede 95%BI en het open-label design van de studie van Liu et al. (2015) zijn ernstige aanwijzingen voor indirectheid, onnauwkeurigheid en risico op bias.

Gradeconclusie: Het verschil in incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten van voclosporine t.o.v. tacrolimus is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Na een behandeling van 52 weken hadden 20/179 (11,2%) van de patiënten in de voclosporine arm en 26/178 (14,6%) van de patiënten in de placebo arm van de AURORA-1 studie de behandeling gestaakt als gevolg van ongunstige effecten. Het relatief risico voor deze directe vergelijking is 0,76 (95%BI: 0,44; 1,32). In de studie van tacrolimus vs. ivCY hadden na een behandeling van 24 weken 10/181 (5,5%) van de patiënten in de tacrolimus arm en 3/181 (1,7%) van de patiënten in de ivCY arm de behandeling gestaakt als gevolg van ongunstige effecten. Het relatief risico voor deze directe vergelijking is 3,33 (95%BI: 0,93; 11,91). Voor het indirect vergelijken van voclosporine t.o.v. tacrolimus heeft het

Zorginstituut een relatief risico berekend van 0,229 (95% BI: 0,057; 0,917). Dit verschil is statistisch significant. Gezien de verschillen in follow-up duur, het lage aantal events en brede 95%BI en het open-label design van de studie van Liu et al. (2015) zijn er ernstige aanwijzingen voor indirectheid, onnauwkeurigheid en risico op bias.

Gradeconclusie: Het verschil in kans op staken van de behandeling van voclosporine t.o.v. tacrolimus is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

4.4.4

Indirecte vergelijking voclosporine t.o.v. belimumab

Voor het bepalen van de ongunstige effecten van voclosporine t.o.v. belimumab is gebruik gemaakt van de AURORA-1 studie en de BLISS-LN studie als gepubliceerd in Rovin et al. (2021) en Furie et al. (2020)

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

In de AURORA-1 studie hadden na een behandeling van 52 weken 8 (4,5%) van de patiënten in de voclosporine arm en 8 (4,5%) van de patiënten in de placebo arm een interventiegerelateerd ernstig ongunstig effect doorgemaakt. Het relatief risico voor deze directe vergelijking is 0,99 (95%BI: 0,38; 2,59). In de BLISS-LN studie hadden na een behandeling van 104 weken 23 (10%) van de patiënten in de belimumab arm en 25 (11%) van de patiënten in de SoC arm een interventiegerelateerd ernstig ongunstig effect doorgemaakt. Het relatief risico voor deze directe vergelijking is 0,92 (95%BI: 0,54; 1,57).

Het Zorginstituut heeft voor het indirect vergelijken van voclosporine en belimumab een relatief risico berekend van 1,087 (95% BI: 0,363; 3,256). Gezien de verschillen in follow-up, het lage aantal events en het brede 95%BI zijn er ernstige aanwijzingen voor indirectheid en onnauwkeurigheid.

Gradeconclusie: Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat er voor voclosporine t.o.v. belimumab een verschil in incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten is.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de AURORA-1 studie hadden na een behandeling van 52 weken 20 (11%) van de patiënten in de voclosporine arm en 26 (15%) van de patiënten in de placebo arm de behandeling gestaakt als gevolg van ongunstige effecten. Het relatief risico voor deze directe vergelijking is 0,76 (95%BI: 0,44; 1,32).

In de BLISS-LN studie hadden na een behandeling van 104 weken 29 (13%) van de patiënten in de belimumab arm en 29 (13%) van de patiënten in de SoC de behandeling gestaakt als gevolg van ongunstige effecten. Het relatief risico voor deze directe vergelijking is 1,00 (95%BI: 0,62; 1,62).

Het Zorginstituut heeft voor het verschil tussen voclosporine en belimumab een relatief risico berekend van 0,769 (95% BI: 0,372; 1,590). Gezien de verschillen in follow-up, het lage aantal events en het brede 95%BI zijn er ernstige aanwijzingen voor indirectheid en onnauwkeurigheid.

Gradeconclusie: Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat er voor voclosporine t.o.v. belimumab een verschil in kans op staken van de behandeling is.

4.4.5

Overige overwegingen

Calcineurineremmers

Zowel voclosporine als tacrolimus zijn calcineurineremmers. In de EPAR van voclosporine wordt besproken dat het veiligheidsprofiel van voclosporine consistent lijkt te zijn met andere calcineurineremmers^[18]. Het belangrijkste veiligheidsrisico is

nefrotoxiciteit, zowel acuut als chronisch. Hoewel calcineurineremmers middels een daling van de proteïnurie behoud van nierfunctie mogelijk maken, zou de nefrotoxiciteit van de calcineurineremmers zelf op de lange termijn toch kunnen leiden tot verdere vermindering van de nierfunctie. Hoewel dit op groepsniveau beperkt lijkt te zijn zou dit voor de individuele patiënt klinisch relevant kunnen zijn. Desondanks werd er in AURORA-2 een goed behoud van de nierfunctie aangetoond op basis van de eGFR gedurende een follow-up van 36 maanden.

Verschillen in follow-up

Zoals beschreven onder gunstige effecten kunnen de verschillen in follow-up duur de zekerheid van de indirecte vergelijkingen vertekend hebben.

Verschillende achtergrondbehandeling

Zoals beschreven onder gunstige effecten was de vergelijkende achtergrondbehandeling MMF, CY of beide. Eventuele verschillen in het optreden van ongunstige effecten voor MMF t.o.v. CY kunnen de uitkomsten van de indirecte vergelijking vertekend hebben.

Corticosteroïdgebruik

In vergelijking met behandeling van tacrolimus en belimumab werd de onderhoudsdosis van prednison bij behandeling van voclosporine in AURORA-1 tot een lagere dosis verlaagd (respectievelijk 10 mg en ≤ 10 mg vs 2,5 mg per dag). In verband met lange termijn ongunstige effecten van corticosteroïden zou het gebruik van lagere dosis prednison mogelijk een voordeel kunnen tonen in de toxiciteit bij een langere follow-up.

Voclosporine vs tacrolimus in niertransplantatiepatiënten

In de fase 2b studie van Busque et al. (2011) werd gebruik van voclosporine vergeleken met tacrolimus in niertransplantatiepatiënten^[22]. Hoewel dit onderzoek een subgroep betreft is het op te merken dat een hogere toxiciteit werd aangetoond in de tacrolimus-arm. Ook werd een hoger percentage nieuwe diabetes na transplantatie gezien in de tacrolimus-arm. Daarentegen is het niet duidelijk hoe deze gegevens zich vertalen naar lupus nefritis patiënten.

4.5

Ervaring

De ervaring met voclosporine is weergegeven in tabel 3. De ervaring met voclosporine, tacrolimus en belimumab als behandeling van lupus nefritis is beperkt.

Tabel 3: Ervaring met voclosporine vergeleken met tacrolimus + MMF

	<i>voclosporine</i>	<i>tacrolimus</i>	<i>belimumab</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	x	x (LN)	x (LN)
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>			
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		x (overig)	x (SLE)

4.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

voclosporine heeft een contra-indicatie voor gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4-remmers. Voor tacrolimus is dit geen contra-indicatie maar is aanvullende monitoring wel aangewezen.

Specifieke groepen

Er zijn verschillen in gebruik in specifieke groepen beschreven. Gezien het off-label gebruik van tacrolimus bij lupus nefritis is het gebruik in specifieke LN groepen minder goed onderzocht.

Interacties

Gemelde interacties voor voclosporine zijn CYP3A4-remmers en -inductoren, p-gp substraten en OATP1B1-/OATP1B3-substraten.

Gemelde interacties voor tacrolimus CYP3A4-remmers en -inductoren, p-gp substraten en fytotherapeutica. Gecombineerde toediening van ciclosporine en tacrolimus dient te worden vermeden.

Er moet bij de start of het staken van de behandeling met belimumab therapeutische controle worden overwogen bij patiënten die worden behandeld met CYP-substraten met een smalle therapeutische index, waarbij de dosering individueel wordt aangepast (bijv. warfarine).

Waarschuwingen en voorzorgen

Voor voclosporine wordt gewaarschuwd voor lymfomen en andere maligniteiten, ernstige infecties, nefrotoxiciteit, 'pure red cell aplasia', hyperkaliëmie, hypertensie, QT-verlenging, neurotoxiciteit, leverfunctiestoornis en vaccinatie.

Voor tacrolimus zijn medicatiefouten gemeld, welke geleid hebben tot ernstige ongewenste voorvallen. Ook wordt gewaarschuwd voor nefrotoxiciteit, maagdarfstelselaandoeningen, hartaandoeningen, lymfoproliferatieve afwijkingen en maligniteiten, posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom (PRES), oogaandoeningen, opportunistische infecties en 'pure red cell aplasia'.

Voor belimumab wordt gewaarschuwd voor gelijktijdig gebruik met een op B-cellen gerichte therapie, overgevoeligheid, infecties, depressie en suïcidaliteit, progressieve multifocale leuko-encefalopathie, immunisatie, maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen en natriumgehalte.

4.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van voclosporine is weergegeven in tabel 4. Voclosporine en tacrolimus worden tweemaal daags oraal toegediend. Belimumab wordt eenmaal per week via intraveneuze infusie of subcutaan toegediend. Voor tacrolimus is extra monitoring geadviseerd, waarin de bloedspiegels vastgesteld worden, om medicatiefouten te voorkomen.

Tabel 4: Gebruiksgemak van voclosporine vergeleken met tacrolimus en belimumab

	<i>voclosporine</i>	<i>tacrolimus</i>	<i>belimumab</i>
Toedieningswijze	oraal	oraal	parenteraal (IV of SC)
Toedieningsfrequentie	tweemaal daags	tweemaal daags, mogelijk ook eenmaal daags	IV: eenmaal per 4 weken SC: eenmaal per week

5

6 Eindbeoordeling

6.1 Bespreking relevante aspecten

Voclosporine (Lupkynis®) is geïndiceerd in combinatie met mycofenolaatmofetil voor de behandeling van volwassen patiënten met actieve lupus nefritis (LN) van klasse III, IV of V (met inbegrip van gemengde klasse III/V en IV/V).

Op basis van de huidige behandelopties in de Nederlandse praktijk zijn de meest relevante vergelijkende behandelingen tacrolimus (off-label) en belimumab. Zowel tacrolimus en belimumab worden in Nederland gebruikt als aanvulling op een MMF bevattende achtergrondbehandeling in combinatie met corticosteroiden.

Voclosporine resulteerde in een hogere kans op een klinische relevante verlaging van de proteïnurie en een gelijke kans op behoud van nierfunctie t.o.v. placebo. Qua ongunstige effecten was er geen statistisch significant verschil in incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en stakers door ongunstige effecten. Een onzekerheid hierbij was dat de uitkomsten door het lage aantal events onnauwkeurig waren.

Bij de indirecte vergelijking van voclosporine t.o.v. tacrolimus was er geen statistisch significant verschil in kans op een klinisch relevante daling van de proteïnurie en behoud van nierfunctie. Deze uitkomsten waren zeer onzeker door verschillen in uitkomstdefinitie, follow-up en het open-label design van de tacrolimus studie. Qua ongunstige effecten was er geen statistisch significant verschil in ernstige ongunstige effecten. Wel was er een statistisch significant lagere kans op staken van de behandeling voor voclosporine t.o.v. tacrolimus. Deze uitkomst was door het lage aantal events, de verschillen in follow-up en het open-label design van de tacrolimus studie echter zeer onzeker.

Bij de indirecte vergelijking van voclosporine t.o.v. belimumab was er geen statistisch significant verschil in kans op een klinisch relevante daling van de proteïnurie en behoud van nierfunctie. Het vertrouwen in deze uitkomsten was respectievelijk laag en redelijk. Onzekerheden waren het verschil in follow-up en het brede 95%BI voor de kans op een klinisch relevante daling van de proteïnurie. Qua ongunstige effecten waren er geen statistisch significante verschillen in incidentie van interventiegerelateerde ongunstige effecten en kans op staken van de behandeling tussen voclosporine en belimumab. Onzekerheden hierbij waren het lage aantal events en de verschillen in follow-up duur.

Op basis van deze uitkomsten zijn er geen statistisch significante verschillen in gunstige effecten voor voclosporine t.o.v. tacrolimus als aanvulling op MMF bevattende achtergrondbehandeling. Wel was de kans op het staken van de behandeling door ongunstige effecten bij gebruik van voclosporine statistisch significant lager en heeft voclosporine mogelijk een voordeel in gebruiksgemak omdat bij behandeling met tacrolimus aanvullende monitoring geadviseerd wordt. Desondanks brengt de indirecte vergelijking veel onzekerheden teweeg waardoor het vertrouwen in de conclusies ten opzichte van de cruciale uitkomstmaten zeer laag is. Deze onzekerheden acht het Zorginstituut als zwaarwegend. Alles tezamen genomen is er op basis van de beschikbare gegevens en met name de zeer lage kwaliteit van bewijs in de indirecte vergelijking niet voldoende vertrouwen dat voclosporine een meerwaarde heeft ten opzichte van tacrolimus. Wel ziet het Zorginstituut grond voor een gelijke waarde ten opzichte van tacrolimus.

Toevoeging van tacrolimus is reeds opgenomen in de EULAR/ERA-EDTA richtlijn (2019) op basis van superieure effectiviteit t.o.v. CY. Toevoeging van voclosporine t.o.v. placebo resulteerde in een klinisch relevante verbetering van de proteïnurie met behoud van nierfunctie (bewijs van hoge kwaliteit) en gelijkwaardige ongunstige effecten (bewijs van lage kwaliteit).

Voor voclosporine t.o.v. belimumab zijn er geen statistisch significante verschillen in gunstige en ongunstige effecten als aanvulling op MMF bevattende achtergrondbehandeling. De zekerheid in deze conclusies was laag tot redelijk. Het Zorginstituut acht de beschikbare gegevens voldoende voor het vaststellen van een gelijke waarde.

6.2 Eindconclusie

Voclosporine voldoet als aanvulling op MMF bevattende achtergrondbehandeling in combinatie met een corticosteroïd aan de stand van de wetenschap en praktijk, als tweedelijns behandeling van patiënten met actieve lupus nefritis van klasse III, IV en V (met inbegrip van gemengde klasse III/V en IV/V). Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van tacrolimus en belimumab.

7

8 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

8.1 Oud advies

Geen

8.2 Nieuw advies

Bij de behandeling van patiënten met actieve lupus nefritis van klasse III, IV of V (met inbegrip van gemengde klasse III/V en IV/V) bij wie de standaard eerstelijns immunosuppressieve behandeling onvoldoende effectief was heeft voclosporine als aanvulling op mycofenolaatmofetil bevattende achtergrondbehandeling in combinatie met een corticosteroid een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van tacrolimus en belimumab.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in Augustus 2023 met de volgende zoektermen:

(lupus nephritis[Title/Abstract] AND (voclosporin[Title/Abstract] OR tacrolimus[Title/Abstract] OR belimumab[Title/Abstract])) AND (randomized[Title/Abstract] or randomly[Title/Abstract] or trial[Title/Abstract])

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Rovin 2021	Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, multicenter fase 3 studie	357	actieve lupus nefritis van klasse III, IV of V (met inbegrip van gemengde klasse III/IV en IV/V)	voclosporine 23,7 mg BID + MMF vs. placebo + MMF	Primair: complete renale respons Secundair: UPCR ≤ 0,5 Stabiele eGFR Ongunstige effecten	
Saxena, 2023	Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, multicenter fase 3 extensiestudie	216	patiënten die AURORA-1 voltooid hebben	voclosporine 23,7 mg BID + MMF vs. placebo + MMF	Primair: complete renale respons Secundair: UPCR ≤ 0,5 Stabiele eGFR Ongunstige effecten	
Liu, 2015	Open-label, gerandomiseerde, multicenter fase 3 studie	368	Volwassen patiënten met SLE en LN klasse III-V	Tacrolimus 2 mg BID en MMF (0,5 gram BID) vs. ivCY (6 doses tussen 0,5 en 1,0 g/m ²)	Primair: complete remissie Secundair: proteïnurie <0,4g/24h stabiele serum creatinine Ongunstige effecten	
Zhang, 2017	Open-label, gerandomiseerde, multicenter fase 3 studie	206	patiënten die de studie van Liu et al. (2015) voltooid hebben	Tacrolimus 2 mg BID en MMF (0,5 gram BID) vs. azathioprine (2 mg/kg per day)	Primair: renal relapse rate Ongunstige effecten	

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport voclosporine (Lupkynis®) bij de behandeling van lupus nefritis | 6 november 2023

Furie, 2020 BLISS-LN	Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde fase 3 studie	448	Volwassen patiënten met SLE en LN klasse III-V	Belimumab IV: 10 mg/kg of placebo om de vier weken; beide in aanvulling op CY bevattende achtergrondbehandeling of MMF bevattende achtergrondbehandeling	Primair: renale response Secundair: UPCR ≤ 0,5 Stabiele eGFR Ongunstige effecten	
Furie, 2022 BLISS-LN extensie	Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde fase 3 extensie studie	257	Patiënten die BLISS- LN voltooid hebben	Belimumab IV: 10 mg/kg	Renale respons Ongunstige effecten	

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Anders, 2023 ^[23]	secondary analysis van de BLISS-LN studie.
Zhang, 2023 ^[24]	meta-analyse die belimumab vergelijkt met de standaardbehandeling
Li, 2023 ^[25]	netwerk meta-analyse die focust op biologicals
Lee, 2023 ^[26]	netwerk meta-analyse die de relatieve effectiviteit van CNI, MMF en azathioprine monotherapie onderzoekt
Lee, 2023 ^[27]	netwerk meta-analyse die focust op biologicals
Chen, 2023 ^[28]	meta-analyse die focust op biologicals
Arriens, 2023 ^[29]	pooled analysis van de AURA-LV en AURORA-1 voclosporine studies
Rovin, 2022 ^[30]	secondary analysis van de belimumab trial
Lee, 2022 ^[31]	meta-analyse die multitarget therapie vergelijkt met monotherapie
Lee, 2021 ^[17]	netwerk meta-analyse die voclosporine en tacrolimus vergelijkt na 24 weken
Mok, 2020 ^[32]	klinische studie die tacrolimus en MMF met elkaar vergelijkt
Rovin, 2019 ^[33]	klinische studie die dose-rangings voclosporine met placebo vergelijkt

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2022	Samenvatting van de productkenmerken voclosporine ^[1]
EMA	2022	European Public Assessment Report (EPAR) voclosporine ^[18]
EMA / CBG	2021	Samenvatting van de productkenmerken: belimumab ^[21]
EMA	2021	European Public Assessment Report (EPAR) belimumab ^[34]
EMA / CBG	2022	Samenvatting van de productkenmerken tacrolimus (Prograf®) ^[20]
NFN	2014	NFN richtlijn lupus nefritis ^[35]
EULAR	2019	EULAR/ERA-EDTA Europese richtlijn Lupus Nefritis ^[5]

Bijlage 5: Baseline tabel

Tabel 1: baseline karakteristieken bij aanvang van AURORA-1

Kenmerk	Voclosporine n=179	Placebo n=178
Leeftijd, mediaan (range), jaren	31 (18-62)	32 (18-72)
Man n (%)	18 (10)	26 (15)
Vrouw,	161 (90)	152 (85)
Gewicht, gemiddeld (SD), kg	66,49 (17,07)	66,55 (16,11)
Regio, n (%)		
Azië en de Stille Oceaan	52 (29)	52 (29)
Europa en Zuid-Afrika	52 (29)	52 (29)
Latijns-Amerika	49 (27)	48 (27)
Noord-Amerika	26 (15)	26 (15)
Ras, n (%)		
Wit	68 (38)	61 (34)
Zwart	26 (15)	19 (11)
Aziatisch	53 (30)	56 (31)
Overig	32 (18)	42 (24)
Tijd sinds initiële LN-diagnose, gemiddeld (SD), jaren	4,6 (5,1)	4,7 (4,9)
Tijd sinds initiële SLE-diagnose, gemiddeld (SD), jaren	6,6 (6,4)	6,9 (6,1)
LN klasse, n (%)		
Pure klasse III	20 (11)	29 (16)
Pure klasse IV	91 (51)	77 (43)
Pure klasse V	25 (14)	25 (14)
klasse II en V	0	1 (<1)
klasse III en V	24 (13)	20 (11)
klasse IV en V	19 (11)	26 (15)
eGFR		
Gemiddeld (SD), ml/min/1.73 m ²	92,1 (30,6)	90,4 (29,0)
Hoog (≥60 ml/min/1.73 m ²), n (%)	146 (82)	144 (81)
Gemiddelde (SD) UPCR, mg/mg	4,14 (2,71)	3,87 (2,36)
Concentratie complement-3		
Gemiddelde (SD), mg/dl	81,6 (34,73)	86,9 (36,42)
Laag (<90 mg/dl), n (%)	105 (59)	99 (55)
Concentratie Complement-4		
Gemiddelde (SD), mg/dl	16,6 (11,5)	16,8 (9,7)
Laag (<10 mg/dl), n (%)	50 (28)	45 (25)
Concentratie Anti-dsDNA		
Gemiddelde (SD), IU/ml	105,2 (127,7)	94,7 (124,4)
Hoog (>10 IU/ml), n (%)	133 (74)	118 (66)
SELENA-SLEDAI, gemiddelde (SD); n	13,2 (6,5); n=177	11,8 (6,1); n=177
Gebruik van MMF op het moment van screening (%)		
Ja	100 (56)	96 (54)
Nee	79 (44)	82 (46)

Tabel 2: baseline karakteristieken bij aanvang van de studie van Liu et al. (2015)

Kenmerk	Tacrolimus + MMF n=181	intraveneus cyclofosfamide n=181
Leeftijd, mediaan (range), jaren	30,3 (23,3; 38,6)	33,6 (24,2;41,5)
Vrouw n (%)	168 (92,8%)	161 (89,0%)
Duur van huidige lupus nefritis, maanden	2 (1, 12)	3 (1, 13)
Eerste diagnose van lupus nefritis, n (%)	102 (56,4)	87 (48,1)
LN klasse, n (%)		
klasse III	10 (5,5)	9 (5,0)
klasse IV	74 (40,9)	76 (42,0)
klasse V	32 (17,7)	37 (20,4)
klasse III en V	19 (10,5)	7 (3,9)
klasse IV en V	46 (25,4)	52 (28,7)
SLEDAI	16,0 (12,0, 18,0)	15,0 (12,0, 18,0)
Ziekte activiteitsindex	7,0 (4,0, 10,0)	7,0 (4,0, 9,0)
Ziekte chroniciteits index	1,0 (0,0, 2,0)	1,0 (0,0, 2,0)
Urine eiwit, g/d	3,44 (2,24, 5,49)	3,68 (2,41, 5,38)
serum albumine, g/L	26,0 (21,5, 30,7)	25,1 (20,1, 31,0)
serum creatinine, µmol/L	69,0 (56,0, 92,0)	72,5 (57,0, 95,4)
eGFR, n (%)§		
≥90 mL/min/1,73 m ²	99 (54,7)	93 (51,4)
≥60 and <90 mL/min/1,73 m ²	46 (25,4)	49 (27,1)
≥30 and <60 mL/min/1,73 m ²	32 (17,7)	34 (18,8)
<30 mL/min/1,73 m ²	4 (2,2)	5 (2,8)
Hypertension, n (%)	50 (27,6)	59 (32,6)
Mean hemoglobine (SD), g/L	101,75 (17,35)	102,99 (18,87)
Anti-dsDNA positive, n (%)¶	106 (59,2)	113 (63,1)
Serum C3, g/L	0,44 (0,34, 0,62)	0,43 (0,34, 0,63)
Serum C4, g/L	0,08 (0,05, 0,14)	0,10 (0,05, 0,14)

Tabel 3: baseline kenmerken bij aanvang van de BLISS-LN studie

Kenmerk	Belimumab n=223	Placebo n=223
Leeftijd, mediaan	33,7 ($\pm 10,7$)	33,1 ($\pm 10,6$)
Vrouw n (%)	197 (88)	196 (88)
Regio, n (%)		
Azië en de Stille Oceaan	106 (48)	105 (47)
Europa	41 (18)	45 (20)
Latijns-Amerika	38 (17)	38 (17)
Noord-Amerika	38 (17)	35 (16)
Ras, n (%)		
Wit	73 (33)	75 (34)
Zwart	30 (13)	31 (14)
Aziatisch	114 (51)	109 (49)
Overig	6 (3)	8 (4)
Tijd sinds initiële LN-diagnose, mediaan (IQR), jaren	0,2 (0,1 -3,3)	0,2 (0,1 -3,4)
Tijd sinds initiële SLE-diagnose, gemiddeld (SD), jaren	3,3 (0,3 -8,1)	3,3 (0,2 - 8,0)
LN klasse, n (%)		
III of IV	126 (56)	132 (59)
III en V / IV en C	61 (27)	55 (25)
klasse V	36 (16)	36 (16)
eGFR		
Gemiddeld (SD), ml/min/1.73 m ²	100,0 (37,7)	101,0 (42,7)
- ≥ 60 ml/min/1.73 m ² , n (%)	190 (85)	182 (82)
- ≥ 60 ml/min/1.73 m ² , n (%)	131 (59)	133 (60)
Gemiddelde (SD) UPCR, mg/mg	3,2 (2,7)	3,5 (3,6)
- UPCR > 3 n (%)	91 (41)	92 (41)
Concentratie complement-3		
Laag (<90 mg/dl), n (%)	134 (60)	133 (60)
Concentratie Complement-4		
Laag (<10 mg/dl), n (%)	65 (29)	58 (26)
Anti-dsDNA antilichamen n (%)	173 (78)	169 (76)
SLEDAI-S2K score, gemiddelde (SD)	12,2 (4,81)	12,5 (5,26)
Eerder gebruik van MMF n (%)	34 (15,2)	31 (13,9)
Eerder gebruik van CYC n (%)	47 (21,1)	43 (19,3)

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
AURORA 1	+	+	+	+	?	-	?
BLISS-LN	+	+	+	?	?	-	?
Liu 2015	+	+	-	+	?	-	?

Bijlage 7: GRADE evidence profielDirecte*Indirecte

Directe vergelijking voclosporine versus placebo bij lupus nefritis: GRADE evidence profiel.

Aantal studies	Studieopzet	Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Voclosporine + MMF	MMF + placebo	Relatief (95% CI)	Absoluit (95% CI)				
UPCR \leq 0,5 mg/mg														
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	81/179 (45,3%)	41/178 (23,0%)	RR 1,96 (1,44 tot 2,69)	221 meer per 1.000 (from 101 meer tot 389 meer)		Hoog	CRUCIAAL	
Stabiele eGFR														
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	147/179 (82,1%)	135/178 (75,8%)	RR 1,08 (0,97 tot 1,21)	61 meer per 1.000 (from 23 minder tot 159 meer)		Hoog	CRUCIAAL	
Interventierelateerde ernstige ongunstige effecten														
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	niet ernstig	zeer ernstig ¹	niet gevonden	8/179 (4,5%)	8/178 (4,5%)	RR 0,99 (0,38 tot 2,59)	0 minder per 1.000 (from 28 minder tot 71 meer)		Laag	CRUCIAAL	
Percentage stakers door ongunstige effecten														
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	niet ernstig	zeer ernstig ¹	niet gevonden	20/179 (11,2%)	26/178 (14,6%)	RR 0,76 (0,44 tot 1,32)	35 minder per 1.000 (from 82 minder tot 47 meer)		Laag	CRUCIAAL	

1: Het 95%BI doorkruist de klinische relevantiegrens en het aantal events is laag.

Directe relatieve risico's zijn berekend met Review Manager 5.4.1.^[36]

Indirecte vergelijking voclosporine versus tacrolimus bij lupus nefritis: GRADE evidence profile.

Aantal studies	Studieopzet	Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect Relatief (95% CI)	Certainty	Importantie
		Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Omhoogkeurigheid	Andere factoren	Voclosporine + MMF t.o.v. MMF	Tacrolimus + MMF t.o.v. IVCY			
Daling proteinurie en behoud nierfunctie											
2	Indirecte vergelijking	ernstig ¹	nvt	zeer ernstig ²	ernstig ³	niet gevonden	73/179 (40,8%) v 40/178 (22,5%)	83/181 (45,9%) v 46/181 (25,6%)	RR 1,006 (0,648 tot 1,561)	⊕○○○ Zeër laag	CRUCIAAL
Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten*											
2	Indirecte vergelijking	ernstig ¹	nvt	zeer ernstig ²	ernstig ³	niet gevonden	37/179 (20,7%) v 38/178 (21%)	13/181 (7,2%) v 5/181 (2,8%)	RR 0,372 (0,125 tot 1,105)	⊕○○○ Zeër laag	CRUCIAAL
Stakers door ongunstige effecten											
2	Indirecte vergelijking	ernstig ¹	nvt	zeer ernstig ²	ernstig ³	niet gevonden	20/179 (5,5%) v 26/178 (15%)	10/181 (5,5%) v 3/181 (1,7%)	RR 0,229 (0,057 tot 0,917)	⊕○○○ Zeër laag	CRUCIAAL

1: De studie van Liu et al. (2015) heeft een open-label design

2: Er zijn verschillen in patiëntkarakteristieken, uitkomstdefinitie, follow-up en vergelijkende behandeling

3: Het 95%BI is breed en/of het aantal events is laag

*: door ontbreken van gegevens zijn de ernstige ongunstige effecten gebruikt ipv de interventiegerelateerde

Indirecte relatieve risico's zijn berekend met de CINEMA tool^[37]

Indirecte vergelijking voclosporine versus belimumab bij lupus nefritis: GRADE evidence profile.

Aantal studies	Certainty assessment				Aantal patiënten		Effect	Certainty	Importantie		
	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Omnuwkeurigheid	Andere factoren	Voclosporin + MMF t.o.v. MMF				Belimumab + MMF t.o.v. MMF	
UPCR \leq 0,5 mg/mg											
2	Indirecte vergelijking	niet ernstig	nvt	ernstig ¹	ernstig ²	niet gevonden	81/179 (45,3%) v 41/178 (23,0%)	88/223 (39,5%) v 64/223 (28,7%)	RR 1,437 (0,954 tot 2,163)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
Stabiele eGFR											
2	Indirecte vergelijking	niet ernstig	nvt	ernstig ¹	niet ernstig	niet gevonden	147/179 (82,1%) v 135/178 (75,8%)	128/223 (75,8%) v 112/223 (50,2%)	RR 0,953 (0,777 tot 1,168)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Interventierelateerde ernstige ongunstige effecten											
2	Indirecte vergelijking	niet ernstig	nvt	ernstig ¹	ernstig ²	niet gevonden	8/179 (4,5%) v 8/178 (4,5%)	23/223 (10,3%) 25/223 (11,2%)	RR 1,087 (0,363 tot 3,256)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
Stakers door ongunstige effecten											
2	Indirecte vergelijking	niet ernstig	nvt	ernstig ¹	ernstig ²	niet gevonden	20/179 (11,2%) v 26/178 (14,6%)	29/223 (13,0%) v 29/223 (13,0%)	RR 0,769 (0,372 tot 1,590)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL

1: Er is verschil in follow-up duur

2: Het 95%BI doorkruist de klinische relevantiegrens en/of het aantal events is laag

Indirecte relatieve risico's zijn berekend met de CINEMA tool^[37]

Literatuur

1. EMA / CBG. Samenvatting van de Productkenmerken - voclosporine (Lupkynis®) 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lupkynis-epar-product-information_nl.pdf].
2. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):825-35.
3. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):14-25.
4. Mahajan A, Amelio J, Gairy K, Kaur G, Levy RA, Roth D, et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus*. 2020;29(9):1011-20.
5. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 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. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):713-23.
6. Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):e1-e45.
7. Patel M, Clarke AM, Bruce IN, Symmons DP. The prevalence and incidence of biopsy-proven lupus nephritis in the UK: Evidence of an ethnic gradient. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2963-9.
8. Hermansen ML, Lindhardtsen J, Torp-Pedersen C, Faurschou M, Jacobsen S. Incidence of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis in Denmark: A Nationwide Cohort Study. *J Rheumatol*. 2016;43(7):1335-9.
9. NVR. Medicamenteuze behandeling en monitoren van Systemische Lupus Erythematoses (SLE) 2023 [Available from: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/medicamenteuze_behandeling_en_monitoren_van_systemische_lupus_erythematoses].
10. ARCH. Statement en antwoorden op vragen vanuit de ARCH SLE werkgroep. 2022.
11. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2070-80.
12. Saxena A, Ginzler EM, Gibson K, Satirapoj B, Zuta Santillán AE, Levchenko O, et al. Safety and efficacy of long-term voclosporin treatment for lupus nephritis in the Phase 3 AURORA 2 clinical trial. *Arthritis Rheumatol*. 2023.
13. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):18-26.
14. Zhang H, Liu Z, Zhou M, Liu Z, Chen J, Xing C, et al. Multitarget Therapy for Maintenance Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(12):3671-8.
15. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2020;383(12):1117-28.
16. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Contreras G, Teng YKO, Curtis P, et al. Safety and Efficacy of Belimumab in Patients with Lupus Nephritis: Open-Label Extension of BLISS-LN Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(11):1620-30.
17. Lee YH, Song GG. A network meta-analysis of randomized controlled trials

- comparing the effectiveness and safety of voclosporin or tacrolimus plus mycophenolate mofetil as induction treatment for lupus nephritis. *Z Rheumatol*. 2021.
18. EMA. Assessment report Lupkynis - International non-proprietary name: voclosporin 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lupkynis-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 19. Jiang YP, Zhao XX, Chen RR, Xu ZH, Wen CP, Yu J. Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(38):e22328.
 20. EMA/CBG. Samenvatting van de productkenmerken - tacrolimus (Prograf®) 2022 [Available from: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h18108_smpc.pdf.
 21. EMA/CBG. Samenvatting van de productkenmerken: belimumab (Benlysta®) 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/benlysta-epar-product-information_nl.pdf.
 22. Busque S, Cantarovich M, Mulgaonkar S, Gaston R, Gaber AO, Mayo PR, et al. The PROMISE study: a phase 2b multicenter study of voclosporin (ISA247) versus tacrolimus in de novo kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2011;11(12):2675-84.
 23. Anders HJ, Furie R, Malvar A, Zhao MH, Hiromura K, Weinmann-Menke J, et al. Effect of belimumab on kidney-related outcomes in patients with lupus nephritis: post hoc subgroup analyses of the phase 3 BLISS-LN trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2023.
 24. Zhang H, Chen J, Zhang Y, Zhao N, Xu D. Efficacy and safety of belimumab therapy in lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*. 2023;45(1):2207671.
 25. Li F, Cui W, Huang G, Tian Y, Zhang X, He W, et al. Efficacy and safety of novel biologics in the treatment of lupus nephritis based on registered clinical trials: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2023.
 26. Lee YH, Song GG. Relative efficacy and safety of calcineurin inhibitor, mycophenolate mofetil, and azathioprine as maintenance therapies for lupus nephritis: a network meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2023.
 27. Lee YH, Song GG. Comparative Efficacy and Safety of Biological Agents in the Treatment of Lupus Nephritis: A Network Meta-Analysis. *Pharmacology*. 2023;108(1):17-26.
 28. Chen P, Zhou Y, Wu L, Chen S, Han F. Efficacy and Safety of Biologic Agents for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2023;29(2):95-100.
 29. Yu X, Chen N, Xue J, Mok CC, Bae SC, Peng X, et al. Efficacy and Safety of Belimumab in Patients With Lupus Nephritis: Subgroup Analyses of a Phase 3 Randomized Trial in the East Asian Population. *Am J Kidney Dis*. 2023;81(3):294-306.e1.
 30. Rovin BH, Furie R, Teng YKO, Contreras G, Malvar A, Yu X, et al. A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney Int*. 2022;101(2):403-13.
 31. Lee YH, Song GG. Multitarget therapy versus monotherapy as induction treatment for lupus nephritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Lupus*. 2022;31(12):1468-76.
 32. Mok CC, Ho LY, Ying SKY, Leung MC, To CH, Ng WL. Long-term outcome of a randomised controlled trial comparing tacrolimus with mycophenolate mofetil as induction therapy for active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):1070-6.

33. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF, 3rd, Dooley MA, Tumlin J, Romero-Diaz J, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int.* 2019;95(1):219-31.
34. EMA. Assessment report Benlysta, international non-proprietary name: belimumab 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/benlysta-h-c-2015-ii-0080-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
35. NFN. Richtlijn Lupus Nefritis 2014 [Available from: <https://www.nefro.nl/sites/www.nefro.nl/files/richtlijnen/NfN-Lupus%20Nefr.febr%202014.definitief.pdf>].
36. Cochrane. Review Manager [Available from: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software/revman>].
37. Universität Bern. CINeMA [Available from: <https://cinema.ispm.unibe.ch/>].



Budgetimpactanalyse van voclosporine
(Lupkynis®) in combinatie met
mycofenolaatmofetil voor de behandeling van
volwassen patiënten met actieve lupus nefritis
van klasse III, IV of V (met inbegrip van
gemengde klasse III/V en IV/V)

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 7 december 2023

Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022043332
Volgnummer	2022043798
	Dr. E. de Groot, plaatsvervangend secretaris wetenschappelijke adviesraad commissie geneesmiddelen (WAR-CG) Contactgegevens: EdeGroot@zinl.nl
Auteur(s)	Mevr. L.M. Huis in 't Veld, Mevr. Dr. S.M.C. Vijgen
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Inhoud

	Colofon—1
	1 Inleiding—5
	1.1 Geregistreerde indicatie—5
5	1.2 Plaats in het behandelalgoritme—5
	2 Uitgangspunten—7
	2.1 Aantal patiënten—7
	2.2 Substitutie—10
	2.3 Kosten per patiënt per jaar—10
10	2.4 Aannames—12
	3 Budgetimpactanalyse—13
	4 Conclusie—17
	5 Referenties—19
15	6 Bijlage: scenario verdeling tacrolimus:belimumab—21

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als voclosporine (Lupkynis®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandelingen.

1.1 Geregistreerde indicatie

Voclosporine (Lupkynis®) is geregistreerd in combinatie met mycofenolaatmofetil (MMF) voor de behandeling van volwassen patiënten met actieve lupus nefritis van klasse III, IV of V (met inbegrip van gemengde klasse III/V en IV/V). ^[1]

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Systemische lupus erythematoses (SLE) is een chronische en complexe auto-immuunziekte die elk orgaan in het lichaam kan aantasten. Als gevolg hiervan worden schadelijke immuuncomplexafzettingen gevormd. Indien de nieren worden aangedaan is er sprake van lupus nefritis (LN). ^[2-4] De immuuncomplexafzettingen in het nierweefsel leiden tot onder andere ontsteking van de nieren, nierschade, proteinurie en een verminderde nierfunctie.

LN is ongeneeslijk en kan potentieel levensbedreigend zijn door het veroorzaken van permanente nierschade. Bij klinische verdenking van LN wordt een biopt van het nierweefsel genomen, waarbij een indeling wordt gemaakt van LN klasse I tot en met VI. Het classificatiesysteem van de international society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) wordt in de Nederlandse klinische praktijk gehanteerd. Zo behoeven patiënten in klasse I en II over het algemeen geen behandeling in de vorm van intensieve immuunsuppressie. Patiënten in klasse III, IV en V hebben wel baat bij een intensieve immuunsuppressie. Bij patiënten in klasse VI kan niertransplantatie worden overwogen door de irreversibele schade van het nierweefsel. ^[5] In enkele gevallen kan het ook zijn dat er sprake is van een combinatie van classificaties (bijvoorbeeld klasse III/V of IV/V).

Over het algemeen worden de EULAR/ERA-EDTA (Europees)^[6] en KDIGO (wereldwijd)^[7] richtlijnen voor de behandeling van LN in de Nederlandse klinische praktijk gevolgd. De huidige initiële behandeling in Nederland bestaat uit mycofenolaatmofetil (MMF; immunosuppressieve achtergrondtherapie) of intraveneus cyclofosfamide (CYC) met corticosteroiden voor patiënten met klasse III of IV. Patiënten met klasse V worden primair hetzelfde behandeld als klasse III en IV.

Voor patiënten met LN klasse III, IV en V met proteïnurie in het nefrotisch bereik (actieve ziekte) ziet het gebruikelijke stappenplan na start met MMF/prednison of EuroLupus (laag gedoseerd CYC) en een eventuele switch van MMF naar CYC of andersom er als volgt uit:

Stap 1: Bij goede nierfunctie: toevoegen calcineurineremmer (CNI) (meestal tacrolimus off-label) of belimumab

Stap 2: CYC ophogen volgens National Institute of Health protocol (vooral bij problemen met therapietrouw of bij agressieve ziekte).

Stap 3: Toevoegen rituximab ^[5, 8]

Voclosporine is een CNI en er wordt een plek gezien bij patiënten met actieve LN van klasse III, IV of V (inclusief gemengde klasse III/V en IV/V) bij wie de standaard initiële (eerstelijns) immunosuppressieve behandeling onvoldoende effectief was of waar een bijwerking optrad gerelateerd aan de immunosuppressieve behandeling (stap 1).

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Totale aantal patiënten met LN

LN is een zeldzame aandoening, wat in dit geval betekent dat er weinig (Nederlandse) studies beschikbaar zijn om een inschatting te maken van de prevalentie en incidentie.

Op basis van een onderzoek van Patel et al. in het Verenigd Koninkrijk, is de prevalentie en incidentie bepaald op basis van door biopsie bevestigde gevallen van LN. De prevalentie kwam neer op 4,4 per 100.000 inwoners en de jaarlijkse incidentie op 0,4 per 100.000 inwoners. ^[12] In Deens onderzoek van Hermansen et al. werd een prevalentie van LN van 6,4 per 100.000 inwoners en jaarlijkse incidentie van 0,45 per 100.000 inwoners gerapporteerd. ^[13] Beide studies includeerden alleen volwassen personen (18 jaar en ouder). Er zijn geen studies bekend waarin Nederlandse prevalentie en incidentie van LN patiënten worden gerapporteerd.

Op basis van de bovengenoemde cijfers wordt aangenomen dat de prevalentie van LN in Nederland tussen de 4,4 en 6,4 per 100.000 inwoners bedraagt. De incidentie van LN in Nederland ligt tussen de 0,40 en 0,45 per 100.000 inwoners. Op 1 januari 2022 waren er 14.072.000 volwassen inwoners in Nederland. ^[14] Daarmee bedraagt het totaal aantal patiënten met LN in Nederland tussen de 619 (op basis van VK prevalentie en incidentie) en 901 (op basis Deense prevalentie en incidentie) patiënten. Dit zijn 56 tot 63 incidentie LN patiënten per jaar.

LN klasse III, IV en V (met inbegrip gemengde klasse III/V en IV/V)

Van alle patiënten met LN heeft naar schatting 70% LN van klasse III, IV en V (met inbegrip van gemengde klasse III/V en IV/V). Dit baseert de registratiehouder op een studie van Mahajan et al. Het is voor het Zorginstituut niet goed te achterhalen hoe deze 70% uit de studie tot stand is gekomen. ^[15] De registratiehouder heeft dit percentage gevalideerd bij klinische experts van de ARCH werkgroep. Zij geven aan dat dit een goede inschatting is, mogelijk in sommige gevallen nog hoger. ^[8] Het Zorginstituut baseert de schatting van het aantal patiënten in de bovengenoemde klassen op de studie van Mahajan et al. Dit houdt in dat er tussen de 433 en 630 (= 619 of 901 * 70%) prevalentie en 39 tot 44 (=56 of 63 * 70%) incidentie LN patiënten zijn met bovengenoemde specifieke klassen.

Onvoldoende effect huidige behandeling

Niet alle patiënten zullen in aanmerking komen voor een behandeling met voclosporine. Met name patiënten met actieve LN die onvoldoende effect hebben op de bestaande initiële (eerstelijns) medicatie zullen de behandeling met voclosporine overwegen. De ARCH-SLE werkgroep geeft aan dat niet uitgesloten kan worden dat patiënten ook in de eerste lijn met voclosporine behandeld zullen worden. Cijfers hierover zijn echter onbekend. De registratiehouder baseert de inschatting op de studie van Moroni et al. waarin wordt aangegeven dat 10% tot 30% van de patiënten met nierschade binnen 15 jaar eindstadium nierziekte bereikt. ^[16] Gezien het ontbreken van specifieke cijfers wordt aangenomen dat 20% van de patiënten (gemiddelde van 10% tot 30%) jaarlijks onvoldoende effect heeft op de bestaande

behandeling waardoor zij in aanmerking komen voor multitarget therapie met voclosporine. De registratiehouder heeft dit percentage gevalideerd bij klinische experts en zij geven aan het eens te zijn met een percentage van 20%.^[8] Dit komt neer op 87 tot 126 prevalentie patiënten (= 433 of 630 * 20%) en 8 á 9 incidentie patiënten (= 39 of 44 * 20%) met bovengenoemde klassen met onvoldoende effect op de huidige behandeling.

Niet in aanmerking voor behandeling

Tot slot kan het zijn dat een patiënt niet in aanmerking komt voor een CNI. Deze middelen gaan gepaard met enkele beperkingen en voorzorgen, zoals een minimale nierfunctie, overgevoeligheid, interacties, co-morbiditeiten en het gebruik bij zwangerschap, borstvoeding of bij ouderen. De registratiehouder neemt aan dat 10% van de patiënten om bovenstaande redenen niet in aanmerking komt voor een behandeling met voclosporine. Na validatie bij klinische experts blijkt het percentage van 10% representatief te zijn.^[8] Dit resulteert in 78 tot 113 prevalentie patiënten (= 87 of 126 * 90%) en 7 tot 8 incidentie patiënten (= 8 of 9 * 90%) die in aanmerking komen voor behandeling met voclosporine. Zie tabel 1 voor een overzicht van bovengenoemde getallen.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met voclosporine

	Op basis VK prevalentie/ incidentie	Op basis Deense prevalentie/ incidentie
Aantal patiënten met LN -prevalent	619	901
incident	56	63
Waarvan LN klasse III-V (inclusief gemengde klasse III/V en IV/V) (70%) - prevalent	433	630
incident	39	44
Waarvan onvoldoende effect huidige behandeling (20%) - prevalent	87	126
incident	8	9
Waarvan geschikt voor behandeling (90%) - prevalent	78	113
incident	7	8
Totaal	85	121

Marktpenetratie

De registratiehouder schat de marktpenetratie in op 50% in jaar 1, 75% in jaar 2 en 90% in jaar 3. Als onderbouwing geeft de registratiehouder aan dat zij verwachten dat gezien het gebruiksgemak van voclosporine, de off-label status van tacrolimus en de intramurale toediening van belimumab, vrijwel in alle gevallen voclosporine de voorkeur krijgt. Deze inschatting van het marktaandeel heeft de registratiehouder tevens voorgelegd aan klinische experts. Zij gaven aan dat het moeilijk in te schatten is maar mogelijk plausibel kan zijn.^[8] In afwezigheid van verdere nauwkeurige schattingen en bronnen gaat het Zorginstituut mee in de redenering van de registratiehouder. Het aantal patiënten komt daarmee uit op respectievelijk 43, 68 en 85 (op basis VK prevalentie en incidentie) tot 61, 95 en 119 (op basis Deense prevalentie en incidentie) voor jaar 1, 2 en 3. Zie tabel 2 voor de patiëntenaantallen na toepassing van de marktpenetratie.

Tabel 2: Toepassing van marktpenetratie

	Op basis VK prevalentie/incidentie			Op basis Deense prevalentie/incidentie		
	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Totale prevalentie groep	78	78	78	113	113	113
Totale incidentie groep	7	7	7	8	8	8
Marktpenetratie	50%	75%	90%	50%	75%	90%
Aantal prevalentie patiënten na marktpenetratie	39	59 + 4 = 63*	70 + 5 = 75	57	85 + 4 = 89	102 + 6 = 108
Aantal incidentie patiënten na marktpenetratie	4	5	6	4	6	7
	43	68	85	61	95	119

*voorbeeld: 63 prevalentie patiënten jaar 2 (59 prevalentie patiënten jaar 2 + 4 incidentie patiënten jaar 1)

Stakers

Het wordt aangenomen dat patiënten gedurende het hele jaar behandeld worden met voclosporine. Op basis van de AURORA-1 fase 3 studie waarin het effect van voclosporine wordt onderzocht, is te zien dat 91% van de patiënten (163/179) de behandeling in het eerste jaar voltooit. ^[17] Van de 163 patiënten die AURORA-1 hebben voltooid, zetten 116 patiënten (116/179 = 64,8%) de behandeling voort in de AURORA-2 extensiestudie naar de lange termijn effecten. In AURORA-2 is te zien dat 87,1% van met voclosporine behandelde patiënten de behandeling voltooiden na 2 jaar. ^[18] Grofweg is er een afname van het aantal met voclosporine behandelde patiënten te zien van 10% per jaar. Het wordt in de BIA aangenomen dat per jaar 90% van de patiënten de behandeling voortzet. Klinische experts die zijn geraadpleegd door de registratiehouder geven aan het eens te zijn met dit percentage.^[8] Het aantal patiënten die voclosporine per jaar gebruiken wordt inzichtelijk gemaakt in tabel 3.

Tabel 3: Geschatte aantal patiënten met actieve lupus nefritis van klasse III, IV of V (met inbegrip van gemengde klasse III/V en IV/V) dat jaarlijks voclosporine gebruikt

	Op basis VK prevalentie/incidentie			Op basis Deense prevalentie/incidentie		
	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Startende gebruikers totaal	43	25	17	61	34	24
Waarvan startende prevalentie patiënten	39	20	11	57	28	17
Waarvan startende incidentie patiënten	4	5	6	4	6	7
Voortgezette gebruikers (90%)		39	58		55	80
Totaal	43	64*	75	61	89	104

*voorbeeld: prevalentie patiënten: 59 prevalentie patiënten na marktpenetratie - 39 prevalentie patiënten na marktpenetratie = 20 + 5 incidentie patiënten = 25 startende patiënten + 43 patiënten * 90% voortgezette behandeling = 39 voortgezette patiënten. Totaal: 25 + 39 = 64 patiënten.

Indicatieverbreding en off-label gebruik

Op de website horizonscan geneesmiddelen wordt aangegeven dat voor voclosporine de indicatie wordt uitgebreid naar focale segmentale glomerulosclerose (FSGS). De studie voor indicatieverbreding voor dry eye syndroom (DES) is gestaakt. Er wordt daarnaast aangegeven dat er niets bekend is over eventueel off-label gebruik.^[19] Ook geeft de ARCH-SLE werkgroep aan dat, zoals eerder vermeld,

de toepassing van voclosporine eventueel zal verschuiven naar de eerste lijn in de behandeling van bij lupus nefritis. Overigens geeft de werkgroep aan dat patiënten met een niertransplantatie mogelijk een populatie zou zijn waar uitbreiding voor zou kunnen komen.

2.2 Substitutie

De registratiehouder neemt aan dat de huidige standaard multitarget therapie: MMF + corticosteroïden + tacrolimus, volledig wordt vervangen door de multitarget therapie van MMF + corticosteroïden + voclosporine bij patiënten met actieve LN van klasse III tot en met V (inclusief gemengde klasse III/V en IV/V).

Klinische experts bevestigen in het stappenplan dat tacrolimus en belimumab de twee gebruikte behandelingen zijn voor patiënten met actieve LN van klasse III tot en met V (inclusief gemengde klasse III/V en IV/V). De behandeling met tacrolimus is off-label wat het moeilijk maakt om in te schatten hoeveel patiënten dit precies gebruiken en wat de dosering is. Dit wordt ook bevestigd door klinische experts die zijn geraadpleegd door de registratiehouder. Om deze reden schatten de klinische experts, in afwezigheid van robuuste data, grofweg in dat beide middelen een gelijke marktverdeling kennen: 50% tacrolimus en 50% belimumab.^[8] Hoewel het niet uit te sluiten is dat dit percentage mogelijk hoger is voor tacrolimus en lager voor belimumab (zoals een marktverdeling van bijvoorbeeld 75% tacrolimus en 25% belimumab) zijn er geen data beschikbaar die een dergelijke verdeling zouden onderbouwen. Gezien de onzekerheid rondom de verdeling van de vergelijkende behandeling wordt in bijlage 1 een scenario getoetst waarbij de verdeling van 75% tacrolimus en 25% belimumab wordt aangehouden. Het wordt aangenomen dat door gebruiksgemak van voclosporine, de off-label status van tacrolimus en intramurale toediening van belimumab, beide middelen volledig worden vervangen door voclosporine. Een limitatie van deze aanname is dat het niet uit te sluiten is dat in de klinische praktijk de vervanging minder dan 100% zal zijn. Het is in deze situatie belangrijk om inzichtelijk te maken wat de invloed is van toepassing van voclosporine op het extramurale farmaciebudget enerzijds en wat de invloed is op het intramurale farmaciebudget anderzijds. Dit is als extra analyse toegevoegd aan de budgetimpact schatting.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Voclosporine

De apotheekinkoopprijs (AIP) van een verpakking met 180 capsules met 7,9 mg voclosporine (Lupkynis®) per capsule bedraagt €800. Dit is niet de prijs waarop voclosporine momenteel is geregistreerd in de Z-index (augustus 2023). De registratiehouder heeft middels een reactiebrief op het concept beoordelingsrapport aangegeven de lijstprijs te hebben aangepast naar €800. Deze verandering is per 1 november 2023 ingaan.

De aanbevolen hoeveelheid per dag bedraagt 3 capsules van 7,9mg tweemaal daags. In totaal heeft een patiënt 6 capsules per dag nodig, wat neerkomt op 180 capsules (één verpakking) per 30 dagen. De kosten per dag bedragen €26,67 en per jaar €9.733,33.

Tacrolimus

In Nederland worden twee tacrolimus spécialité preparaten voorgeschreven (Prograft® en Advagraf®). Op basis van GIP databank wordt inzichtelijk dat de verdeling tussen deze twee preparaten 45% Prograft® en 55% Advagraf®

bedraagt.^[20] Omdat het patent verlopen is zijn er ook generieke preparaten beschikbaar, die vrijwel dezelfde prijs de hebben als de spécialité preparaten. De AIP wordt gebaseerd op een gewogen gemiddelde van Prograft® en Advagraf® gebruikers. Beide preparaten zijn beschikbaar in capsules van 0,5 mg, 1 mg en 5 mg. De gewogen kosten van een capsule(1mg) Prograft® en Advagraf® bedraagt €1,29 (= €1,291*45% + €1,286*55%) (Z-index augustus 2023).

Gezien tacrolimus voor deze indicatie off-label wordt gebruikt wordt de dosering gebaseerd op de studie van Liu et al. Dit betreft een open-label RCT in meerdere Chinese behandelcentra. In deze studie wordt het effect van tacrolimus in combinatie met MMF + corticosteroiden onderzocht. De dosering in deze studie was 4 mg per dag, wat neerkomt op tweemaal daags 2 capsules van 1 mg (totaal 4 capsules per dag).^[9] De kosten per dag bedragen €5,15, per **half jaar €940,55** en **per jaar €1.881,09**.

Belimumab

Patiënten kunnen tevens behandeld worden met belimumab (Benlysta®), dit kan zowel subcutaan als intraveneus worden toegediend. In deze BIA wordt ervan uitgegaan dat alle patiënten subcutaan behandeld worden. De AIP van een pen met 200 mg belimumab (Benlysta®) bedraagt €235,78 (taxe augustus 2023). De aanbevolen dosering van belimumab bedraagt 400 mg eenmaal per week voor vier weken lang, gevolgd door 200 mg eenmaal per week.^[21] De eerste vier weken zijn twee pennen nodig, wat neerkomt op €471,56 per toediening. Voor deze periode van vier weken bedragen de kosten €1.886,24. Voor de overige 48 weken is één pen per toediening nodig, wat neerkomt op €11.317,44 voor deze periode. De totale kosten voor het eerste jaar bedragen daarmee €13.203,68. Waarvan **€7.073,40 voor het eerste half jaar**.

Voor jaar 2 en verder is één pen per toediening nodig, wat voor 52 weken neerkomt op **€12.260,56**.

Het wordt aangenomen dat tacrolimus en belimumab een gelijke marktverdeling kennen: 50% tacrolimus en 50% belimumab. Dit komt neer op een gemiddelde prijs voor het eerste half jaar van: (€940,55 + €7.073,40) * 50% = €4.006,97. De gemiddelde prijs voor een heel jaar bedraagt: (€1.881,09 + €12.260,56) * 50% = €7.070,83.

Voor de berekening wordt uitgegaan van 100% therapietrouw. Er wordt geen rekening gehouden met het eigen risico of eigen bijdragen.

2.4

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Prevalentie- en incidentiecijfers van LN uit het Verenigd Koninkrijk en Denemarken zijn representatief voor Nederland.
- De prevalentie van LN ligt tussen de 4,4-6,4/100.000.
- De incidentie van LN ligt tussen de 0,4-0,45/100.000.
- 70% van de LN patiënten bevindt zich in klasse III tot V (met inbegrip van gemengde klasse III/V en IV/V).
- 20% van de LN patiënten heeft onvoldoende effect van de huidige eerstelijnsbehandeling.
- 10% van de LN patiënten komt niet in aanmerking voor de multitarget therapie van voclosporine in combinatie met MMF + corticosteroïden.
- Marktpenetratie bedraagt 50% in jaar 1, 75% in jaar 2 en 90% in jaar 3.
- 10% van de LN patiënten zullen per jaar de behandeling met voclosporine staken.
- Voclosporine zal het gebruik van tacrolimus en belimumab volledig vervangen.
- De marktverdeling van tacrolimus en belimumab is gelijk verdeeld, het wordt aangenomen dat op dit moment 50% van de patiënten met tacrolimus worden behandeld en 50% met belimumab.
- Patiënten zijn 100% therapietrouw.
- Voor tacrolimus geldt dat behandeling doorgaans gepaard gaat met 'therapeutic drug monitoring'. De kosten die verbonden zijn aan deze spiegelbepaling van tacrolimus worden niet meegenomen, omdat deze kosten niet deel uitmaken van het farmaciebudget. Ook worden om dezelfde reden mogelijke kosten voor de eerste toediening en instructies voor wekelijkse toediening van belimumab niet meegenomen.

3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 4 tot en met 9 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer voclosporine in combinatie met mycofenolaatmofetil en corticosteroïden aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd voor de behandeling van volwassen patiënten met actieve lupus nefritis van klasse III, IV of V (met inbegrip van gemengde klasse III/V en IV/V). Er wordt gerekend met twee scenario's op basis van VK en Deense prevalentie en incidentie gegevens. Alleen de geneesmiddelenkosten zijn in de tabellen meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Scenario: op basis van VK gegevens

Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van voclosporine in combinatie met mycofenolaatmofetil en corticosteroïden aan het bestaande behandelingsarsenaal voor de behandeling van volwassen patiënten met actieve lupus nefritis van klasse III, IV of V (met inbegrip van gemengde klasse III/V en IV/V) - Scenario op basis VK prevalentie en incidentie

Voclosporine	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Startende patiënten (totaal)	43	25	17
Waarvan startende prevalentie patiënten	39	20	11
Waarvan startende incidentie patiënten	4	5	6
Voortgezette behandeling	0	39	58
Totaal	43	64	75
Behandelkosten half jaar (startende incidentie patiënt)	€4.866,67		
Behandelkosten heel jaar (startende prevalentie en voortgezette patiënt)	€9.733,33		
budgetimpact	€ 399.067	€ 598.600	€ 696.907

Tabel 5: substitutie van tacrolimus en belimumab – scenario op basis VK prevalentie en incidentie

Tacrolimus en belimumab	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Startende patiënten (totaal)	43	25	17
Waarvan startende prevalentie patiënten	39	20	11
Waarvan startende incidentie patiënten	4	5	6
Voortgezette behandeling	0	39	58
Totaal	43	64	75
Behandelkosten half jaar (startende incidentie patiënt)	Gemiddeld: €4.006,97		
Behandelkosten heel jaar (startende prevalentie en voortgezette patiënt)	Gemiddeld: €7.070,83		
budgetimpact	€ 291.790	€ 437.214	€ 509.101

Tabel 6: Meerkosten

	VK prevalentie en incidentie		
	jaar 1	jaar 2	jaar 3

Voclosporine	€ 399.067	€ 598.600	€ 696.907
Tacrolimus en belimumab	€ 291.790	€ 437.214	€ 509.101
Meerkosten	€ 107.277	€ 161.386	€ 187.806

De meerkosten zoals geraamd in tabel 6 laten geen onderscheid zien in de consequenties voor het extramurale farmaciebudget enerzijds en het intramurale farmaciebudget anderzijds. Dit is de standaard aanpak in BIA's van het Zorginstituut. Omdat voclosporine een GVS middel is dat een intramuraal middel zal vervangen, is het interessant om ook inzichtelijk te maken wat de besparing zal zijn specifiek voor het intramurale farmaciebudget en voor het extramurale farmaciebudget als voclosporine beschikbaar zal komen. De aanname is dat in het derde jaar 37,5 patiënten (50% van 75) niet meer intramuraal met belimumab behandeld zullen worden. Van die 37,5 starten er 8,5 in het derde jaar (50% van 17) en worden 29 patiënten (50% van 58) het hele jaar behandeld. Kosten voor de 8,5 startende patiënten met belimumab zijn dan €60.123,90 (8,5 x €7.073,40). Kosten voor de 29 doorbehandelde patiënten zijn dan €355.556,24 (29 x €12.260,56). Inzet van het extramurale middel voclosporine leidt dus tot een besparing op het intramurale farmaciebudget van €415.680,14 (als er uitgegaan wordt van de VK prevalentie en incidentiecijfers).

De kosten van het extramurale middel tacrolimus bedragen €7.991,19 (8,5 x €940,55) + €54.551,61 (29 x €1.881,09) = €62.542,80. Dit is dus de besparing die gemaakt wordt op het extramurale farmaciebudget door inzet van voclosporine. Samenvattend betekent (uitgaande van de VK prevalentie en incidentie cijfers) dat inzet van voclosporine in het derde jaar extra kosten voor het extramurale farmaciebudget van €634.364 (€ 696.907 minus €62.542,80). Daarnaast wordt €415.680 bespaard op het intramurale farmaciebudget.

Scenario: op basis van Deense gegevens

Tabel 7: Raming van de totale kosten van de toevoeging van voclosporine in combinatie met mycofenolaatmofetil en corticosteroiden aan het bestaande behandelingsarsenaal voor de behandeling van volwassen patiënten met actieve lupus nefritis van klasse III, IV of V (met inbegrip van gemengde klasse III/V en IV/V) - Scenario op basis van Deense prevalentie en incidentie

Voclosporine	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Startende patiënten (totaal)	61	34	24
Waarvan startende prevalentie patiënten	57	28	17
Waarvan startende incidentie patiënten	4	6	7
Voortgezette behandeling	0	55	80
Totaal	61	89	104
Behandelmkosten half jaar (startende incidentie patiënt)	€4.866,67		
Behandelmkosten heel jaar (startende prevalentie en voortgezette patiënt)	€9.733,33		
Budgetimpact	€ 574.267	€ 836.093	€ 978.297

Tabel 8: substitutie met tacrolimus en belimumab –scenario op basis van Deense prevalentie en incidentie

Tacrolimus en belimumab	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Startende patiënten (totaal)	61	34	24
Waarvan startende prevalentie patiënten	57	28	17

<i>Waarvan startende incidentie patiënten</i>	4	6	7
Voortgezette behandeling	0	55	80
Totaal	61	89	104
Behandelkosten half jaar (startende incidentie patiënt)	Gemiddeld: €4.006,97		
Behandelkosten heel jaar (startende prevalentie en voortgezette patiënt)	Gemiddeld: €7.070,83		
Budgetimpact	€ 419.065	€ 610.213	€ 713.990

Tabel 9: Meerkosten

	Deense prevalentie en incidentie		
	jaar 1	jaar 2	jaar 3
Voclosporine	€ 574.267	€ 836.093	€ 978.297
Tacrolimus en belimumab	€ 419.065	€ 610.213	€ 713.990
Meerkosten	€ 155.202	€ 225.880	€ 264.308

Ook hier is het interessant om inzichtelijk te maken wat de besparing zal zijn specifiek voor het intramurale farmaciebudget en voor het extramurale farmaciebudget als voclosporine beschikbaar zal komen. De aanname is dat in het derde jaar 52 patiënten (50% van 104) niet meer intramuraal met belimumab behandeld zullen worden. Van die 52 starten er 12 in het derde jaar (50% van 24) en worden 40 patiënten (50% van 80) het hele jaar behandeld. Kosten voor de 12 startende patiënten met belimumab zijn dan €84.881 (12 x €7.073,40). Kosten voor de 40 doorbehandelde patiënten zijn dan €490.422 (40 x €12.260,56). Inzet van het extramurale middel voclosporine leidt dus tot een besparing op het intramurale farmaciebudget van €575.303 (als er uitgegaan wordt van de Deense prevalentie en incidentiecijfers).

De kosten van het extramurale middel tacrolimus bedragen € 11.287 (12 x €940,55) + €75.244 (40 x €1.881,09)= €86.531. Dit is dus de besparing die gemaakt wordt op het extramurale farmaciebudget door inzet van voclosporine. Samenvattend betekent (uitgaande van de Deense prevalentie en incidentie cijfers) dat inzet van voclosporine in het derde jaar extra kosten voor het extramurale farmaciebudget van €891.766 (€ 978.297 minus €86.531). Daarnaast wordt €575.303 bespaard op het intramurale farmaciebudget.

4 Conclusie

Rekening houdend met de aannames rondom patiëntenaantallen, marktpenetratie en therapietrouw zal opname op lijst 1B van het GVS van voclosporine (Lupkynis®) in combinatie met mycofenolaatmofetil voor de behandeling van volwassen patiënten met actieve lupus nefritis van klasse III, IV of V (met inbegrip van gemengde klasse III/V en IV/V) gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de € 0,2 miljoen en €0,3 miljoen als er geen onderscheid gemaakt wordt tussen het extramurale en intramurale farmaciebudget.

Omdat de vervangende behandelingen een extramuraal middel (tacrolimus) betreft en een intramuraal middel (belimumab), is het ook interessant om inzicht te hebben in de impact van inzet van voclosporine op het extramurale farmaciebudget enerzijds en het intramurale farmaciebudget anderzijds. De kosten die bespaard worden door vervanging van het extramurale middel tacrolimus bedragen tussen de €62.542,80 en €86.531. Inzet van voclosporine in het derde jaar zorgt voor extra kosten voor het extramurale farmaciebudget tussen de €634.364 en €891.766. Daarnaast wordt tussen de €415.680 en €575.303 bespaard op het intramurale farmaciebudget omdat het extramurale voclosporine het intramurale belimumab vervangt.

Er bestaat onzekerheid over de prevalentie en incidentie van LN in Nederland. Hierover is geen literatuur beschikbaar. Op dit moment wordt aangenomen dat de prevalentie en incidentie van LN, op basis van literatuur uit het Verenigd Koninkrijk en Denemarken overeenkomt met Nederland. Gezien deze onzekerheid worden beide prevalentie en incidentie cijfers in verschillende scenario's doorgerekend. Naar verwachting zullen er in het derde jaar van de BIA tussen de 75 (VK) en 104 (Denemarken) patiënten behandeld worden met voclosporine (Lupkynis®). De kosten per patiënt per jaar bedragen €9.733,33.

Tot slot bestaat er onzekerheid over de verdeling van de vergelijkende behandelingen. In een scenario wordt een alternatieve verdeling van 75% tacrolimus en 25% belimumab getoetst. Met een dergelijke verdeling zullen de meerkosten uitkomen tussen de €0,4 miljoen en €0,5 miljoen in het derde jaar.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 6 november 2023.

5 Referenties

1. EMA. Samenvatting van de productkenmerken Lupkynis. pagina's. Geraadpleegd op via.
2. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, et al. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases* 2021; 80: 14-25.
3. Rovin BH and Parikh SV. Lupus nephritis: the evolving role of novel therapeutics. *American Journal of Kidney Diseases* 2014; 63: 677-90.
4. Almaani S, Meara A and Rovin BH. Update on lupus nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2017; 12: 825-35.
5. ARCH- SLE/APS werkgroep. Statement: de plaats van voclosporine bij behandeling van lupus nefritis 2022.
6. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2012; 71: 1771-82.
7. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney international* 2021; 100: S1-S276.
8. Otsuka. Vragenlijst voor de ARCH SLE werkgroep 2023.
9. Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2015; 162: 18-26.
10. Mok CC, Ying KY, Yim CW, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Annals of the rheumatic diseases* 2016; 75: 30-6.
11. Yap DY, Yu X, CHEN XM, et al. Pilot 24 month study to compare mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome. *Nephrology* 2012; 17: 352-7.
12. Patel M, Clarke AM, Bruce IN, et al. The prevalence and incidence of biopsy-proven lupus nephritis in the UK: Evidence of an ethnic gradient. *Arthritis & rheumatism* 2006; 54: 2963-9.
13. Hermansen M-LF, Lindhardsen J, Torp-Pedersen C, et al. Incidence of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis in Denmark: a nationwide cohort study. *The Journal of rheumatology* 2016; 43: 1335-9.
14. CBS (2022). Dashboard bevolking Nederland. Retrieved 10-01, 2022, from <https://www.cbs.nl/nl-nl/visualisaties/dashboard-bevolking>.
15. Mahajan A, Amelio J, Gairy K, et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus* 2020; 29: 1011-20.
16. Moroni G, Gatto M, Tamborini F, et al. 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* 2020; 79: 1077-83.
17. Rovin BH, Teng YO, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2021; 397: 2070-80.
18. Samir Parikh, Christopher M Mela and Matt Truman. Final Clinical Study Report – AUR-VCS-2016-02 (AURORA 2)
A Randomized, Controlled Double-blind Continuation Study Comparing the

- Long-term Safety and Efficacy of Voclosporin (23.7 mg Twice Daily) with Placebo in Subjects with Lupus Nephritis. 2022: pagina's. Geraadpleegd op via.
19. Horizontscan Geneesmiddelen (2022). Voclosporine (Lupkynis). from <https://www.horizontscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/voclosporin-chronische-immuunziekten>.
 20. GIP databank (2022). Aantal gebruikers 2017-2021 voor ATC-subgroep L04AD02 : Tacrolimus. from <https://www.gipdatabank.nl/databank>.
 21. EMA. Summary of product characteristics belimumab (Benlysta). 2023: pagina's. Geraadpleegd op via.

6 Bijlage: scenario verdeling vergelijkende behandeling (tacrolimus:belimumab)

Gezien de onzekerheid rondom de verdeling van de vergelijkende geneesmiddelen tacrolimus en belimumab wordt een alternatieve verdeling van 75% tacrolimus: 25% belimumab getoetst. In tabel 10 tot en met 13 geven deze kosten weer.

Tabel 10: substitutie van tacrolimus en belimumab – scenario op basis VK prevalentie en incidentie

Tacrolimus en belimumab	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Startende patiënten (totaal)	43	25	17
Waarvan startende prevalentie patiënten	39	20	11
Waarvan startende incidentie patiënten	4	5	6
Voortgezette behandeling	0	39	58
Totaal	43	64	75
Behandelkosten half jaar (startende incidentie patiënt)	Gewogen (75% TAC: 25% BEL): €2.473,76		
Behandelkosten heel jaar (startende prevalentie en voortgezette patiënt)	Gewogen: €4.475,96		
budgetimpact	€ 106.372	€ 236.406	€ 299.869

Tabel 11: Meerkosten

	VK prevalentie en incidentie		
	jaar 1	jaar 2	jaar 3
Voclosporine (zie tabel 4)	€ 399.067	€ 598.600	€ 696.907
Tacrolimus en belimumab	€ 106.372	€ 236.406	€ 299.869
Meerkosten	€ 292.695	€ 362.194	€ 397.037

Tabel 12: substitutie met tacrolimus en belimumab –scenario op basis van Deense prevalentie en incidentie

Tacrolimus en belimumab	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Startende patiënten (totaal)	61	34	24
Waarvan startende prevalentie patiënten	57	28	17
Waarvan startende incidentie patiënten	4	6	7
Voortgezette behandeling	0	55	80
Totaal	61	89	104
Behandelkosten half jaar (startende incidentie patiënt)	Gewogen (75% TAC: 25% BEL): €2.473,76		
Behandelkosten heel jaar (startende prevalentie en voortgezette patiënt)	Gewogen: €4.475,96		
Budgetimpact	€ 150.899	€ 329.838	€ 417.492

Tabel 13: Meerkosten

	Deense prevalentie en incidentie		
	jaar 1	jaar 2	jaar 3

Voclosporine (zie tabel 7)	€ 574.267	€ 836.093	€ 978.297
Tacrolimus en belimumab	€ 150.899	€ 329.838	€ 417.492
Meerkosten	€ 423.367	€ 506.255	€ 560.806