

# Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2022\_010 Voklosporin (Lupkynis) i kombinasjon med mykofenolatmofetil for behandling av aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkl. blandede klasser III/V og IV/V)

Vurdering av innsendt dokumentasjon

31.08.2023

Statens legemiddelverk

## Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no).

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

# Innholdsfortegnelse

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>INNHOLDSFORTEGNELSE</b> .....	<b>3</b>
<b>LOGG</b> .....	<b>5</b>
<b>ORDLISTE</b> .....	<b>7</b>
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>9</b>
<b>1.1 Problemstilling</b> .....	<b>9</b>
<b>1.2 Lupusnefritt</b> .....	<b>9</b>
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	11
<b>1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap</b> .....	<b>11</b>
<b>1.4 Behandling av aktiv lupusnefritt klasse III, IV eller V (inkl. blandede klasser III/V og IV/V)</b> .....	<b>12</b>
1.4.1 Behandling med voklosporin .....	12
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	14
1.4.3 Plassering av voklosporin i behandlingstilbudet .....	16
1.4.4 Komparator .....	17
<b>2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON</b> .....	<b>18</b>
<b>2.1 Oppsummering av klinisk dokumentasjon for voklosporin</b> .....	<b>18</b>
2.1.1 AURORA 1.....	19
2.1.2 AURORA 2.....	22
<b>2.2 Effekterresultater</b> .....	<b>23</b>
2.2.1 AURORA 1.....	23
2.2.2 AURORA 2.....	23
<b>2.3 Sikkerhet</b> .....	<b>25</b>
<b>2.4 Legemiddelverkets vurdering av innsendt dokumentasjon</b> .....	<b>26</b>
2.4.1 Pasientpopulasjon .....	26
2.4.2 Utfallsmål .....	26
<b>3 ØKONOMISK ANALYSE</b> .....	<b>29</b>
3.1.1 Legemiddelkostnader pr. pasient.....	29
3.1.2 Antall pasienter aktuelle for behandling med voklosporin og budsjettberegninger.....	30
<b>4 OPPSUMMERING OG VURDERING</b> .....	<b>31</b>
<b>REFERANSER</b> .....	<b>34</b>

**VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)..... 35**

## Logg

<b>Bestilling:</b>	<i>ID 2022_010: Voklosporin i kombinasjon med mykofenolatmofetil til behandling av aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkl. blandede klasser III/V og IV/V)</i>
<b>Bestillingsordlyd:</b>	En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for voklosporin i kombinasjon med mykofenolatmofetil til behandling av aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkl. blandede klasser III/V og IV/V). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
<b>Legemiddelfirma:</b>	Otsuka Pharma Scandinavia AB
<b>Preparat:</b>	Lupkynis
<b>Virkestoff:</b>	Voklosporin
<b>Indikasjon:</b>	Lupkynis er indisert i kombinasjon med mykofenolatmofetil for behandling av voksne pasienter med aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkludert blandede klasser III/V og IV/V).
<b>ATC-nr:</b>	L04A D03
<b>Prosess</b>	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	15-09-2022
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	17-01-2022
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	04-10-2022
Saken tildelt saksutreder(e):	07-03-2023
Klinikere kontaktet for første gang	18-04-2023
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	12-04-2023
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma:	23 dager
Rapport ferdigstilt:	31-08-2023

Saksbehandlingstid:	308 dager. Dette innebærer 175 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e).
Saksutredere:	Heidi Werner Holter
Medisinske fageksperter:	Ingegjerd Sekse Marius Altern Øvrehus
<p>Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

## Ordliste

A2-blokker	Angiotensin II-blokker (eller antagonist)
ACE-hemmer	[Angiotensin Converting Enzyme]-hemmer
ACR	American College of Rheumatology
ACR-kriteriene	Internasjonalt aksepterte klassifikasjonskriterier for SLE fra 1982 og med en modifisering i 1997
ALMS	Aspreva Lupus Management Study
AUP	Apotekenes utsalgspris
CNI	Kalsinevrinhemmer
eGFR	Estimert glomerulær filtrasjonsrate
EMA	European Medicines Agency
ERA-EDTA	European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association
ESRD	End-stage renal disease
EULAR	European League Against Rheumatism
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
LN	Lupusnefritt
MFF	Mykofenolatmofetil
MVA	Merverdiavgift
OCS	Orale kortikosteroider
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SLE	Systemisk Lupus Erythematosus

UPCR	Urin-protein/kreatinin-ratio
------	------------------------------



# 1 Bakgrunn

## 1.1 Problemstilling

Legemiddelverket har i denne metodevurderingen gjort en forenklet vurdering av effekt og sikkerhet ved bruk av voklosporin i kombinasjon med mykofenolatmofetil for behandling av aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkl. blandede klasser III/V og IV/V i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum (ID2022\_010) (1).

Vurderingen tar utgangspunkt i innsendt dokumentasjon fra Otsuka Pharma Scandinavia AB (heretter kalt Otsuka Pharma) samt godkjent preparatomtale. Voklosporin (Lupkynis) fikk markedsføringstillatelse 15.09.2022 med indikasjonen «Lupkynis er indisert i kombinasjon med mykofenolatmofetil for behandling av voksne pasienter med aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkludert blandede klasser III/V og IV/V)». Preparatet har ingen andre godkjente indikasjoner (2).

I henhold til bestilling ID2022\_010, har Otsuka Pharma sendt inn dokumentasjon fra kliniske studier for voklosporin, en alvorlighetsberegning og en budsjettanalyse.

En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av voklosporin (Lupkynis) i kombinasjon med mykofenolatmofetil for behandling av voksne pasienter med aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkludert blandede klasser III/V og IV/V), vil i henhold til bestillingen beskrives i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF (LIS).

## 1.2 Lupusnefritt

Systemisk lupus erythematosus (SLE) er en kronisk, autoimmun inflammatorisk sykdom med et vidt spekter av manifestasjoner. SLE kan affisere nesten alle organsystemer og 20-30 % av pasientene med SLE utvikler lupusnefritt (3). De fleste pasientene med SLE som utvikler lupusnefritt, gjør dette innen 5 år etter SLE-diagnosen og i mange tilfeller er lupusnefritt årsaken til at SLE diagnostiseres (4). Ved sykdomsdebut har omtrent 16 % en manifest nefritt (3).

Lupusnefritt er en av de mest alvorlige organmanifestasjonene ved SLE og karakteriseres vanligvis som en glomerulonefritt (inflammasjon i nyrenes karnøster). Som ved alle typer glomerulonefritt er diagnostikken av lupusnefritt først og fremst basert på urinfunn. De fleste med SLE er uten kliniske symptomer tidlig i utviklingen av nefritt og bør rutinemessig kontrolleres minst to ganger årlig med urinstiks og urinmikroskopi de første årene fordi de vil dra nytte av tidlig oppstart av behandling. Tegn på aktiv glomerulonefritt er proteinuri (protein i urinen) og hematuri (blod i urinen). Den endelige diagnosen glomerulonefritt kan kun stilles ved nyrebiopsi (vevsprøve av nyren). Lupusnefritt kan forårsake nyreskade slik som nefrittisk syndrom og nefrotisk syndrom, men i tidlig fase vil glomerulonefritter ofte være asymptomatiske. Fremskreden nyresykdom kan gi uspesifikke symptomer som tretthet (fatigue), hodepine, kvalme og kløe. Nyrefunksjonen kan være normal eller nedsatt og det kan foreligge perifere eller sentrale (hevelse rundt øynene) ødemer og hypertensjon (5).

Det er stor variasjon i symptomer og progresjon for lupusnefritt, og det er ofte vanskelig å forutsi hvilke pasienter som vil få et alvorlig forløp. Biopsi av nyren vil være til hjelp for å vurdere alvorlighetsgrad og valg av behandling.

Lupusnefritt klassifiseres etter type glomerulær skade og omfanget av denne. Særlig vurderes tilstedeværelse og lokalisasjon av proliferativ aktivitet og immunkompleksnedslag, se Tabell 1.

Tabell 1 Lupusnefritt klassifisering. Kilde: innsendt dokumentasjon og SLE metodebok (3)

Klasse	Manifestasjon/patologi	Kjennetegn
Klasse I	Minimal mesangial lupusnefritt	De fleste glomeruli (karnøster) er uaffisert
Klasse II	Mesangial proliferativ lupusnefritt	Minimale immunkompleks-nedslag
Klasse III	Fokal lupusnefritt	Et økende antall karnøster er ødelagt sammenlignet med klasse I og II, men >50 % av karnøstene er friske  Immunkompleks-nedslag i ytre lag av vevet i karnøstene
Klasse IV	Diffus segmental eller global lupusnefritt	Et mer betydelig antall (≥50 %) karnøster er ødelagt  Immunkompleks-nedslag i dypere lag av vevet i karnøstene og man kan se strukturelle endringer i ytre lag
Klasse V	Membranøs lupusnefritt	Omfattende Immunkompleks-nedslag er dypt infiltrert i nyrevevet  Strukturelle uregelmessigheter kan være synlige
Klasse VI	Avansert sklerotisk lupusnefritt	Færre enn 10 % av karnøstene er funksjonelle Omfattende ødeleggelse og tap av nyrefunksjon

Pasienter med lupusnefritt klasse I og II har en mild form for glomerulonefritt med mikroskopisk hematuri og/eller proteinuri. Pasienter med lupusnefritt klasse III og IV kan være representert ved nefrittisk syndrom karakterisert ved blod i urinen (hematuri), albumin i urinen (albuminuri), høyt blodtrykk og redusert nyrefunksjon (5). Av pasientene med lupusnefritt klasse IV har omtrent halvparten nefrotisk syndrom, mens hele 70-90 % av pasientene med lupusnefritt klasse V har det. Ved nefrotisk syndrom er det proteinuri > 3 g i døgnutskillelse, dvs. urin-protein/kreatinin-ratio (UPCR) >300 mg/mmol, hypoalbuminemi (< 30 g/l) samt ødemer. Nefrotisk syndrom er ikke typisk for lupusnefritt klasse 1 og 2 (1).

### 1.2.1 Pasientgrunnlag

Forekomsten av SLE er høyere blant personer som opprinnelig kommer fra ikke-europeiske land (særlig Asia og Afrika), og sykdommen er mest alvorlig hos afroamerikanere og latinamerikanere.

Av de pasientene som er diagnostisert med SLE er det 20-30 % som utvikler lupusnefritt, men insidensen har vært fallende. Ved sykdomsdebut har omtrent 16 % en manifest nefritt (3, 6).

Ifølge medisinske fagekspertter som Legemiddelverket har konsultert, er prevalensen av lupusnefritt i Norge i dag nærmere 14/100 000, altså 728 pasienter i henhold til Norsk Nyrebiopsiregister. Insidens på biopsiverifisert lupusnefritt (alle klasser slått sammen) i Norge er 0,48/100 000, altså 25 nye lupusnefrittpasienter per år.

I denne metodevurderingen vurderes voklosporin i kombinasjon med mykofenolatmofetil for behandling av aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkl. blandede klasser III/V og IV/V). (3).

Ifølge medisinsk fagekspert som Legemiddelverket har vært i kontakt med, viser tall fra Norsk Nyrebiopsiregister (tall fra 2018-2021) ca. 20 nye årlige tilfeller av lupusnefritt klasse 3-5 (og 4-6 tilfeller av lupusnefritt i andre klasser).

Ifølge medisinske fagekspertter som Legemiddelverket har konsultert, er det vanskelig å anslå hvor mange pasienter som vil få behandling med voklosporin dersom legemiddelet blir innført. De estimerer at 5-10 nye pasienter per år de neste 5 årene vil få behandling med voklosporin. Estimater er svært usikkert og avhenger veldig av hvordan voklosporindataene vil bli tolket i nyre- og revmatolog-miljøene og hvordan dataene vil bli inkorporert i internasjonale retningslinjer.

## 1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom Otsuka dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse. Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å vurdere effekt og sikkerhet av voklosporin, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

SLE rammer hovedsakelig kvinner i alderen 20-40 år og lupusnefritt er den mest vanlige alvorlige manifestasjonen av SLE. Bedre behandling og tidligere diagnostikk av lupusnefritt har i de senere år gitt betydelig bedret nyrefunksjon og overlevelse hos pasientene. Likevel ser man at omkring 10-15 % av lupusnefrittpasientene til slutt får nyresvikt med behov for nyreerstattende behandling (dialyse eller nyretransplantasjon) (7).

En norsk studie fra 2017 av pasienter med biopsiverifisert lupusnefritt, viste at disse pasientene hadde en mortalitetsrate som var 5,6 ganger høyere enn i en frisk befolkning (3).

## 1.4 Behandling av aktiv lupusnefritt klasse III, IV eller V (inkl. blandede klasser III/V og IV/V)

### 1.4.1 Behandling med voklosporin

- **Indikasjon**

Lupkynis er indisert i kombinasjon med mykofenolatmofetil for behandling av voksne pasienter med aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkludert blandede klasser III/V og IV/V)

- **Virkningsmekanisme**

Voklosporin er et kalsineurinhemmende immunsuppressivum som hemmer kalsineurin på en doseavhengig måte opp til en maks. dose på 1 mg/kg. Hemmer lymfocytproliferasjon, T-celle-cytokinproduksjon og uttrykking av overflateantigener som aktiverer T-cellene.

- **Dosering**

Anbefalt dose er 3 kapsler (23,7 mg) 2 ganger daglig med 12 timers mellomrom (minimum 8 timer mellom hver dose). Skal brukes i kombinasjon med mykofenolatmofetil. Legen skal vurdere behandlingseffekten etter minst 24 uker, og foreta egnet nytte-/risikoanalyse for fortsatt behandling.

Det anbefales å fastsette en estimert baseline glomerulær filtreringshastighet (eGFR) før behandlingen med voklosporin starter, og vurdere annenhver uke den første måneden, og deretter hver fjerde uke. Dosejusteringer kreves for personer med bekreftet redusert eGFR (dvs. to etterfølgende målinger innen 48 timer) og under 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Hvis eGFR forblir  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, kreves ingen dosejustering.

For dosejustering basert på eGFR, se egen tabell i preparatomtalen (2).

Det anbefales at pasienter som trenger dosereduksjon vurderes for gjenopprettet eGFR innen 2 uker. For pasienter som har hatt en dosereduksjon pga. redusert eGFR, skal det vurderes å øke dosen med 1 kapsel (7,9 mg) 2 ganger daglig for hver eGFR-måling som er  $\geq$ 80% av baseline. Startdosen skal ikke overskrides.

Når voklosporin gis samtidig med moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. verapamil, flukonazol, diltiazem), må daglig dose reduseres til 2 kapsler (15,8 mg) om morgenen og 1 kapsel (7,9 mg) om kvelden.

Glemt dose skal tas så snart som mulig, men dersom det er gått > 4 timer skal neste dose tas til planlagt tid. Den neste dosen skal ikke doubles.

- **Bivirkninger**

De hyppigst rapporterte bivirkningene med bruk av voklosporin er redusert eGFR (26,2 %) og hypertensjon (19,1 %).

De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene med bruk av voklosporin var infeksjoner (10,1 %), akutt nyreskade (3 %) og hypertensjon (1,9 %).

I de første fire ukene med voklosporinbehandling er det vanlig å oppleve hemodynamiske reduksjoner i eGFR, som deretter stabiliseres, også om behandlingen fortsetter.

For mer utfyllende informasjon henvises det til godkjent preparatomtale for voklosporin (Lupkynis) (2).

For oppsummering av klinisk dokumentasjon for voklosporin (Lupkynis), se kapittel 2.

### **1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis**

Ifølge medisinske fagekspertter som Legemiddelverket har konsultert, er KDIGO-retningslinjene fra 2021 (primært nyre-retningslinjer(8)) og ERA-EDTA/EULAR-retningslinjene fra 2019 (nyre- og revmatolog retningslinjer(9)) de viktigste internasjonale behandlingsretningslinjene som er relevante for behandling av lupusnefritt. Det foreligger ingen nasjonale faglige behandlingsretningslinjer for SLE eller lupusnefritt i regi av Helsedirektoratet. Norsk revmatologisk forening har imidlertid utarbeidet en metodebok med behandlingsanbefalinger for SLE (siste versjon ble publisert i 2021 på metodebok.no. Heretter kalt SLE metodebok). I SLE metodebok er det et eget kapittel som omhandler diagnostisering og behandling av lupusnefritt (10). Ifølge medisinske fagekspertter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, er klinisk praksis for behandling av lupusnefritt i Norge i tråd med de internasjonale og nasjonale behandlingsanbefalingene som er nevnt ovenfor.

Det overordnede målet for behandlingen av lupusnefritt er å redusere proteinuri for å bevare og forbedre nyrefunksjonen til pasientene samt forhindre utvikling av kronisk nyresykdom og ESRD (End-stage renal disease) som krever dialyse eller nyretransplantasjon.

Alle pasienter med lupusnefritt bør stå på grunnbehandling med angiotensinkonverterende enzymhemmer (ACE hemmer) eller Angiotensin II-reseptorblokker (A2-blokker) for god kontroll av proteinuri og blodtrykk. Det å senke proteinuri er et mål i seg selv, fordi det beskytter mot nyreskade på sikt. I tillegg vil immundempende basisbehandling med hydroksyklorokin være indisert ved alle klasser av lupusnefritt (3).

#### **Induksjonsbehandling**

Behandling av lupusnefritt er avhengig av biopsiverifisert klassifikasjon av nefritten.

Denne metodevurderingen gjelder behandling av aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkludert blandede klasser III/V og IV/V). Ifølge medisinske fagekspertter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, vil man for denne pasientgruppen starte med en intensiv induksjonsterapi med høydose prednisolon i kombinasjon med mykofenolatmofetil (MMF) i 6 måneder (etter «ALMS-protokollen»(11)), eller prednisolon i kombinasjon med intravenøs syklofosamid hver 2. uke i 3 måneder (6 ganger, etter «EuroLupus-protokollen»). Ifølge de medisinske fagekspertene, er disse behandlingsregimene likestilte med hensyn på effekt. I Norge brukes hovedsakelig MMF som førstevalg, da denne behandlingen vanligvis tolereres godt, er enkel å administrere, samt har mindre alvorlige bivirkninger enn syklofosamid. Syklofosamid vurderes imidlertid som førstevalg ved aggressiv nyresykdom. For lupusnefritt klasse V kan induksjonsbehandling med prednisolon i kombinasjon med ciklosporin A vurderes som et tredje alternativ. I henhold til SLE metodebok, vil azatioprin være en alternativ induksjonsbehandling ved svangerskapsønske (3).

I henhold til SLE metodebok kan kalsineurinhemmerne (CNI) takrolimus eller ciklosporin A være et godt behandlingsalternativ ved høygradig proteinuri (sees ofte ved lupusnefritt klasse IV og V), forutsatt at nyrefunksjonen er normal. Man vil som regel velge en kombinasjonsbehandling med MMF 500 mg x 2/dag og takrolimus 2 mg x 2/dag i tillegg til adekvate doser med prednisolon og hydroksyklorokin for å gi en «multitarget effekt». Denne behandlingen settes ikke inn før etter minst 3-6 måneders induksjonsbehandling med MMF uten tilfredsstillende effekt på proteinurien (3). Medisinske fagekspertter som Legemiddelverket har konsultert, bekrefter at kombinasjonsbehandling med prednisolon + MMF + takrolimus eller ciklosporin A benyttes dersom pasientene opplever manglende respons på 3-6 måneders

induksjonsbehandling. De bekrefter også at takrolimus vanligvis er førstevalg blant kalsineurinhemmerne i norsk klinisk praksis. Norsk «Key Opinion Leader» som Otsuka Pharma har konsultert, oppgir at ca. 75 % av pasientene i Norge som får kalsineurinhemmer får takrolimus og at ca. 25 % av pasientene får ciklosporin. Alternativt vil man kunne bruke syklofosfamid i et mer intenst regime (etter «NIH-protokollen»).

Belimumab er innført i Norge, i kombinasjon med immunsuppressiv behandling, til behandling av voksne pasienter med aktiv lupus nefritt og inngår i TNF-BIO-anbudet. Ifølge medisinske fagekspertter som Legemiddelverket har konsultert, er belimumab et relativt nytt medikament innen lupusnefritt-feltet og brukes hovedsakelig som tilleggshandling ved resistent SLE og/eller lupusnefritt som responderer dårlig på vanlig behandling. Det antas at antallet pasienter med lupusnefritt i Norge som får behandling med belimumab er lavt. Rituksimab vil også kunne være et aktuelt behandlingsalternativ i noen svært alvorlige og sjeldne tilfeller av lupusnefritt.

Tabell 2 Oversikt over induksjonsbehandling av lupusnefritt

Klassifisering	Hovedbehandling	Tilleggsbehandling
Klasse I	Hydroksyklorokin, ellers ingen	Ingen
Klasse II	Hydroksyklorokin, ellers ingen	ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorblokker ved proteinuri
Klasse III	Hydroksyklorokin, steroider, + en av følgende: · MMF 1.5-3.0 g/døgn · Syklofosfamid etter Euro-Lupus protokoll <sup>1</sup> · Azatioprin ≤ 2 mg/kg /dag ved svangerskapsønske	ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorblokker ved proteinuri
Klasse IV	Som klasse III I tillegg vurdere "multitarget" MMF + tacrolimus (el ciklosporin A)	ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorblokker
Klasse V	Som klasse IV	ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorblokker
Klasse VI	Ingen spesifikk, nyreerstatning	

Kilde (3)

<sup>1</sup> Syklofosfamid etter «Euro-Lupus protokoll»: 500 mg intravenøst hver 2. uke i 3 måneder (6 ganger) i kombinasjon med prednisolon

### **Vedlikeholdsbehandling**

Ifølge SLE metodebok, er MMF og azatioprin de to aktuelle legemidlene for vedlikeholdsbehandling av lupusnefritt. Dersom pasienten har hatt god behandlingsrespons av MMF i induksjonsfasen, vil man oftest fortsette vedlikeholdsfasen med samme legemiddel, men man vil forsøke å trappe ned dosen til 2 g per dag. Dersom pasienten har hatt induksjonsbehandling med syklofosamid, er MMF og azatioprin likestilte som valg av vedlikeholdsbehandling. Takrolimus kan brukes som vedlikeholdsbehandling ved lupusnefritt klasse V ved vedvarende proteinuri, men i lavest effektive dose og med nøye monitorering grunnet fare for utvikling av nyresvikt ved langtidsbehandling. Ved svangerskapsønske er azatioprin et viktig behandlingsalternativ (3).

Behandlingsvarighet ved lupusnefritt er noe omdiskutert. I SLE metodebok står det at EULAR/ERA-EDTA anbefalingene skisserer en behandlingsvarighet opp til 5-6 år. I Norge har det vært tradisjon for å fortsette vedlikeholdsbehandling i 36 måneder, forutsatt remisjon ved induksjonsbehandlingen (3). Ved nedtrapping av behandling er det i første omgang ønskelig å redusere prednisolon til 5 mg og etter hvert til 2,5 mg daglig med mål om full seponering etter 18-24 måneder ved remisjon. Videre beholdes vedlikeholdsbehandlingen i 36 måneder. Ved nedtrapping reduseres MMF dosen til 500 mg x 2 og dersom man ikke ser noen økning av proteinuri etter 3 måneder kan seponering forsøkes. For takrolimus reduseres dosen til 1 mg x 2 i 3 måneder før full seponering. Ved kombinasjonsbehandling er det oftest takrolimus som seponeres først (3).

De medisinske fagekspertene bekrefter overfor Legemiddelverket at førstevalgene for vedlikeholdsbehandling i norsk klinisk praksis er MMF eller azatioprin. MMF eller azatioprin gis sammen med lavdose prednisolon i 24-30 måneder med gradvis nedtrapping. Vanlig behandlingstid ved lupusnefritt er minst 3 år, men behandlingen kan ofte vare i 5-6 år og av og til lenger.

### **1.4.3 Plassering av voklosporin i behandlingstilbudet**

Voklosporin er en ny kalsineurinhemmer (CNI) som er strukturelt lik kalsineurinhemmeren ciklosporin A. Otsuka Pharma hevder at voklosporin har flere fordeler versus de tradisjonelle kalsineurinhemmerne takrolimus og ciklosporin som brukes off-label i dag; en forutsigbar farmakokinetikk og farmakodynamikk som gir mulighet for fast dosering uten behov for monitorering av serumkonsentrasjon slik som for andre CNI, fire ganger økt potens versus ciklosporin, og en gunstig metabolsk profil assosiert med færre CNI-assosierte bivirkninger knyttet til lipider og glukose enn for takrolimus og ciklosporin. Det finnes imidlertid ingen direkte sammenliknende studier som kan bekrefte denne påstanden. Det er også utfordrende å gjennomføre indirekte sammenligninger av kliniske studier da det er betydelige forskjeller i studiene tilgjengelig for voklosporin og de tradisjonelle kalsineurinhemmerne med hensyn til f.eks. pasientkarakteristika og utfallsmål.

Medisinske fageeksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, sier at det er bra med et nytt alternativ til standardbehandlingen av lupusnefritt. De sier imidlertid at voklosporin ikke ser ut til å representere noe vesentlig nytt innen behandlingen av lupusnefritt da det ikke er snakk om et nytt behandlingsprinsipp eller en ny medikamentklasse. Ifølge preparatomtalen gis voklosporin i fast dosering, og det vil dermed ikke være nødvendig med monitorering av serumkonsentrasjon. For



kalsineurinhemmeren takrolimus, som er den vanligste tilleggsbehandlingen etter MMF i behandlingen av lupusnefritt i Norge i dag, brukes det en fast dosering i kombinasjon med MMF. De medisinske fagekspertene sier derfor at de ikke tror det vil ha stor klinisk betydning at man ikke trenger konsentrasjonsmålinger for dosering av voklosporin.

De medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har konsultert, antar at voklosporin i første omgang vil bli brukt som andrelinjebehandling etter 3-6 måneders induksjonsbehandling med MMF (eller evt. syklofosamid) uten tilfredsstillende effekt. Dersom voklosporin blir tatt i bruk som andrelinjebehandling av lupusnefritt, vil kalsineurinhemmerne takrolimus og ciklosporin være aktuelle komparatorer i norsk klinisk praksis. Siden takrolimus er førstevalg av kalsineurinhemmerne i norsk klinisk praksis, vil takrolimus være den mest relevante komparator.

Medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har konsultert, mener imidlertid det er vanskelig å si noe sikkert om hvordan voklosporin vil bli tatt i bruk i norsk klinisk praksis dersom legemiddelet blir innført. De antar at «voklosporin-protokollen» (prednisolon + MMF + voklosporin) også har potensiale til å bli en ny standard eller 1. valg både som induksjons- og vedlikeholdsbehandling fremfor behandling med prednisolon og MMF alene. Dette basert på resultatene fra AURORA-studien som viser bedre effekt (flere i komplett remisjon ved uke 52) og tilsvarende bivirkningsprofil for «voklosporin-protokollen». Dette vil være avhengig av hvordan voklosporindataene vil bli tolket i nyre- og revmatolog-miljøene og hvordan dataene vil bli inkorporert i internasjonale retningslinjer. Dersom voklosporin blir tatt i bruk som førstelinjebehandling av lupusnefritt, vil MMF + prednisolon være relevant komparator i norsk klinisk praksis.

Medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har konsultert, antar at voklosporin vil bli brukt i henhold til gjeldende preparatomtale og at det er naturlig å behandle i 52 uker (som i AURORA 1) før man tar stilling til videre behandling. De sier videre at dersom data fra AURORA-2 studien blir publisert i et fagfellelvurdert tidsskrift og viser at behandling med voklosporin er effektiv og trygg, vil det kunne bli aktuelt med 3 års voklosporinbehandling.

#### **1.4.4 Komparator**

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at mest relevante komparator for denne metodevurderingen er kalsineurinhemmerne takrolimus (12) og ciklosporin (13), og hovedsakelig takrolimus siden denne kalsineurinhemmeren er førstevalg i norsk klinisk praksis.

Takrolimus og ciklosporin brukes utenfor godkjent indikasjon (off-label) til behandling av lupusnefritt. Disse behandlingene er imidlertid ansett som etablert praksis over en lengre periode og behandlingstkosten er lav.

## 2 Innsendt klinisk dokumentasjon

### 2.1 Oppsummering av klinisk dokumentasjon for voklosporin

Den pivotale studien AURORA 1 og oppfølgingsstudien AURORA 2 utgjør det viktigste dokumentasjonsgrunnlaget for markedsføringstillatelsen til voklosporin og er sendt inn som dokumentasjon på effekt og sikkerhet for denne metodevurderingen. I studiene fikk alle pasientene bakgrunnsbehandling med MMF (1g x 2 daglig) og kortikosteroider (opptil totalt 1 g intravenøs (iv) metylprednisolon over dag 1 og 2, etterfulgt av en startdose med orale kortikosteroider på 25 mg/dag (eller 20 mg/dag hvis kroppsvekten var < 45 kg), trappet ned til 2,5 mg/dag innen uke 16 (14).

Tabell 3 Oversikt over relevante innsendte studier (4, 14)

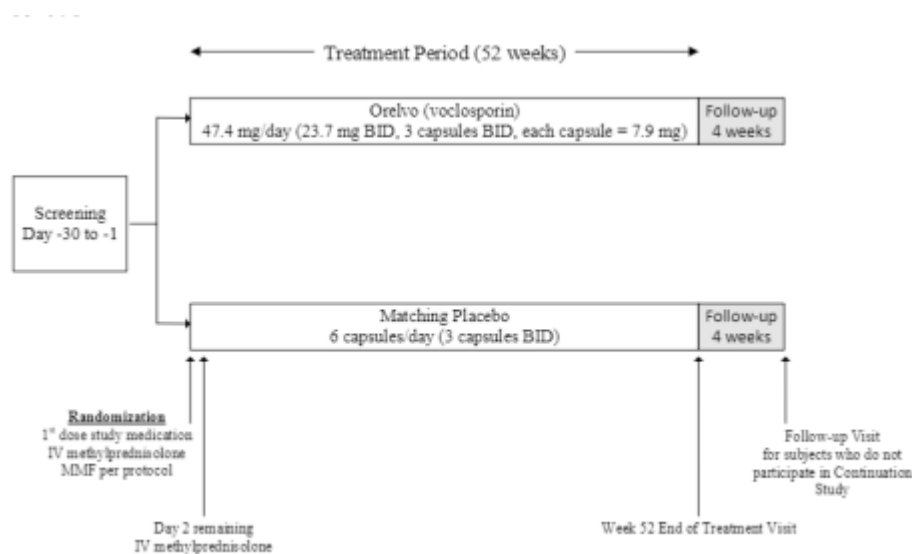
Studie	Studiedesign	Intervensjon	Komparator	Studiepopulasjon	Endepunkter
AURORA 1 NCT03021499	Fase III, randomisert, dobbelblindet, multisenter	Voklosporin 23,7 mg N=179	Placebo N= 178	357 pasienter med aktiv lupusnefritt	Renal respons ved uke 52: <ul style="list-style-type: none"> <li>UPCR <math>\leq</math>0,5 mg/mg</li> <li>eGFR <math>\geq</math> 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> eller ingen bekreftet reduksjon fra baseline i eGFR &gt;20 %</li> <li>Ikke mottatt akuttmedisin for LN</li> <li>Ikke stått på mer enn 10 mg prednisolon <math>\geq</math> 3 påfølgende dager eller <math>\geq</math>7 dager totalt i løpet av uke 44-52</li> </ul>
AURORA 2 NCT03597464	Fase III, randomisert, dobbelblindet, multisenter	Voklosporin 23,7 mg N=116	Placebo N=100	216 pasienter med aktiv lupusnefritt som fullførte AURORA-1	Bivirkningsprofil og biokjemiske og hematologiske rutinevurderinger måned 12 (AURORA 2 baseline) til 36 måneder Renal respons hver 6. måned frem til måned 36: <ul style="list-style-type: none"> <li>UPCR <math>\leq</math>0,5 mg/mg</li> <li>eGFR <math>\geq</math> 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> eller ingen bekreftet reduksjon fra baseline i eGFR &gt;20 %</li> <li>Ikke mottatt akuttmedisin for LN</li> <li>Ikke stått på mer enn 10 mg prednisolon <math>\geq</math> 3 påfølgende dager eller <math>\geq</math>7 dager totalt 8 uker før vurdering av renal respons</li> </ul>

MMF= Mykofenolatmofetil, UPCR= urin-protein/kreatinin ratio, eGFR = Estimert glomerulær filtrasjonsrate. LN= Lupusnefritt

### 2.1.1 AURORA 1

AURORA 1-studien var en prospektiv, randomisert, dobbeltblind fase 3-studie som sammenlignet 23,7 mg voklosporin to ganger daglig (n = 179) vs. placebo (n = 178) over en 52-ukers behandlingsperiode.

Pasientene hadde SLE diagnose med lupusnefritt i henhold til ACR-kriteriene og hadde gjennomført en nyrebiopsi innen to år før screening som viste lupusnefritt klasse III, IV, V (alene eller i kombinasjon med klasse III eller IV). Pasientene måtte ha aktiv lupusnefritt definert ved UPCR  $\geq 1,5$  mg/mg (eller  $\geq 2$ mg/mg for klasse V). Pasienter som hadde tatt en nyrebiopsi over 6 måneder før screening måtte ha en dobling eller større økning i UPCR i de 6 månedene før screening. Pasientene ble ekskludert fra studien dersom eGFR var 45 ml/min per  $1,73\text{m}^2$  eller lavere ved screening (15).



Figur 1 AURORA1 studiedesign

De demografiske egenskapene til pasientene i studien var godt balansert mellom de to behandlingsgruppene. Gjennomsnittsalderen var 33 år (18 til 72 år), og flertallet av pasientene var kvinner (87,7 %), hvorav 81,8 % var i fertil alder. Omtrent en tredjedel av pasientene var henholdsvis kaukasiske (36,1 %), asiatiske (30,5 %), eller latinamerikanske. Gjennomsnittsvekten var 66,5 kg (36 kg til 142 kg). Median tid siden systemisk lupus erythematosus (SLE)-diagnose var 5,0 år, og median tid siden LN-diagnose var 2,0 år.

Før inklusjon i AURORA 1-studien hadde de fleste pasientene (98 %) fått behandling for LN (tatt ved et hvilket som helst tidspunkt før første dose med behandling) og disse behandlingene var godt balansert mellom behandlingsarmene. Den vanligste lupusnefrittbehandlingen i begge grupper var kortikosteroider, antimalarialelegemidler og MMF som ble brukt av henholdsvis 94 %, 67 % og 63 % av pasientene. Syklofosamid og azatioprin ble brukt av henholdsvis 34,6 % og 30,1 % av pasientene. Omtrent 55 % av pasientene fikk MMF ved screening. Andelen LN-behandlingsnaive pasienter var svært lav (2 %). Studien ble gjennomført i 27 land i Nord- og Latin-Amerika, Europa, Sør-Afrika og Asia (14, 15).

Det primære utfallsmålet for AURORA 1-studien var antall pasienter med renal respons ved uke 52.

Renal respons er et kompositt endepunkt definert som:

- $UPCR \leq 0,5$  mg/mg
- $eGFR \geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> eller ingen bekreftet reduksjon fra baseline i  $eGFR > 20$  %
- Ikke mottatt akuttmedisin for LN
- Ikke stått på mer enn 10 mg prednisolon per dag  $\geq 3$  påfølgende dager eller  $\geq 7$  dager totalt i løpet av uke 44-52

Sentrale sekundære utfallsmålet for AURORA 1- studien var:

- Antall pasienter med renal respons ved uke 24
- Antall pasienter med delvis renal respons (definert som en 50 % reduksjon i UPCR fra baseline) ved uke 24 og 52.
- Tid til  $UPCR \leq 0,5$  mg/mg (antall dager)
- Tid til 50 % reduksjon i UPCR (antall dager)
- Endring fra baseline i pasientrapporterte utfall (helse relatert livskvalitet) ved uke 24 og 52.

**TABLE 4. PATIENT DEMOGRAPHICS AND BASELINE CHARACTERISTICS IN THE AURORA 1 STUDY. ADAPTED FROM ROVIN ET AL. 2021.**

	<b>Voclosporin, n = 179</b>	<b>Placebo, n = 178</b>
Age, median (range), years	31 (18–62)	32 (18–72)
Female, no. (%)	161 (90)	152 (85)
Weight, mean (SD), kg	66.49 (17.07)	66.55 (16.11)
Race, no. (%)		
White	68 (38)	61 (34)
Black	26 (15)	19 (11)
Asian	53 (30)	56 (31)
Other	32 (18)	42 (24)
Ethnicity, no. (%)		
Hispanic or Latino	57 (32)	59 (33)
Non-Hispanic or non-Latino	122 (68)	118 (66)
Unknown	0	1 (1)
Region, no. (%)		
Asia	52 (29)	52 (29)
Europe and South Africa	52 (29)	52 (29)
North and Latin America	75 (42)	74 (42)
Time since initial LN diagnosis, mean (SD), years	4.6 (5.1)	4.7 (4.9)
Time since SLE diagnosis, mean (SD), years	6.6 (6.4)	6.9 (6.1) <sup>c</sup>
Biopsy class, no. (%)		
Pure class III	20 (11)	29 (16)
Pure class IV	91 (51)	77 (43)
Pure class V	25 (14)	25 (14)
Class II and V only	0	1 (<1)
Class III and V only	24 (13)	20 (11)
Class IV and V only	19 (11)	26 (15)
Baseline eGFR		
Mean (SD), mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>	92.1 (30.6)	90.4 (29.0)
High (≥60 mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> ), no. (%)	146 (82)	144 (81)
Mean (SD) baseline UPCR, mg/mg	4.14 (2.71)	3.87 (2.36)
Complement 3		
Mean (SD), mg/dL	81.6 (34.73)	86.9 (36.42)
Low (<90 mg/dL), no. (%)	105 (59)	99 (55)
Complement 4		
Mean (SD), mg/dL	16.6 (11.5)	16.8 (9.7)
Low (<10 mg/dL), no. (%)	50 (28)	45 (25)
Anti-double-stranded DNA		
Mean (SD), IU/mL	105.2 (127.7)	94.7 (124.4)
High (>10 IU/mL), no. (%)	133 (74)	118 (66)
SELENA-SLEDAI, mean (SD); n	13.2 (6.5); n = 177	11.8 (6.1); n = 177
MMF use at screening, no. (%)		
Yes	100 (56)	96 (54)
No	79 (44)	82 (46)
SELENA-SLEDAI, Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; UPCR, urine protein creatinine ratio.		

### 2.1.2 AURORA 2

AURORA 2-studien var en fortsettelsesstudie for å evaluere langtidssikkerheten og -effekten av voklosporin hos pasienter som fullførte behandlingen i AURORA 1-studien. Pasientene forble på samme behandling og dose av voklosporin (n = 116) eller placebo (n = 100) som på slutten av AURORA 1, og fortsatte behandlingen i opptil 2 år (3 år totalt i AURORA 1 + 2). Over 85 % av pasientene fullførte studien (voklosporin: 87,1 %, placebo 85,0 %); 79,3 % av voklosporin-pasientene og 73 % av placebopasientene var fremdeles på studielegemidlet ved slutten av studien (14).

Det primære utfallsmålet for AURORA 2- studien var å studere bivirkningsprofil og rutine biokjemiske og hematologiske vurderinger (måned 12 (AURORA 2 baseline) til 36 måneder) (16).

Sentrale sekundære utfallsmål for AURORA 2- studien:

Antall pasienter som oppnådde renal respons ble analysert ved 6 måneders intervaller ved hjelp av en logistisk regresjonsmodell:

- Antall pasienter med renal respons<sup>2</sup> (Måned 12 (AURORA 2-baseline), 18, 24, 30 og 36)
- Antall pasienter med delvis respons (Måned 12 (AURORA 2-baseline), 18, 24, 30 og 36)
- Endring i UPCR fra AURORA-1 baseline (Måned 12 (AURORA 2-baseline), 18, 24, 30 og 36)

TABLE 7. AURORA-2: BASELINE DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS.

	Voclosporin, n = 116	Placebo, n = 100
Age, mean (SD), years	32.3 (10.3)	35.4 (11.6)
Female, no. (%)	105 (90.5)	88 (88.0)
Race, no. (%)		
White	44 (37.9)	40 (40.0)
Asian	30 (25.9)	30 (30.0)
Black	18 (15.5)	7 (7.0)
Other	24 (20.7)	23 (23.0)
Region, no. (%)		
Asia	29 (25.0)	27 (27.0)
Europe and South Africa	38 (32.8)	37 (37.0)
North and Latin America	49 (42.2)	36 (36.0)
eGFR, mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>		
Mean (SD)	94.1 (31.4)	92.0 (28.0)
Median (range)	92.5 (39.0-168.0)	99.0 (25.0-140.0)
UPCR, mg/mg		
Mean (SD)	3.9 (2.6)	3.9 (2.5)
Median (range)	2.8 (0.2, 13.1)	3.0 (0.8, 14.5)

Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; UPCR, urine protein creatinine ratio.

<sup>a</sup> Patient characteristics are from pre-treatment baseline of AURORA-1

Source: (AURORA 2 CSR 2022)

<sup>2</sup> Tilsvarende definisjon som i AURORA 1

## 2.2 Effekresultater

### 2.2.1 AURORA 1

Flere pasienter i voklosporingruppen (40,8 %) enn i placebogruppen (22,5 %) oppnådde det primære endepunktet med renal respons (Oddsratio, OR, 2,65; 95% KI, 1,64-4,27;  $p < 0.001$ ). Flere pasienter i intervensjonsarmen (64,8 %) enn i kontrollarmen (43,8 %) oppnådde UPCR  $\leq 0,5$  mg/mg, og tid til UPCR  $\leq 0,5$  mg/mg var signifikant kortere ved voklosporinbehandling, median tid 169 dager vs. 372 dager for placebobehandling (Hasardratio, HR, 2,02; 95% KI, 1,51-2,70;  $p < 0.001$ ). Den tiden som kreves for å oppnå en 50 % reduksjon i UPCR var kortere for voklosporingruppen (median tid 29 dager) enn for placebogruppen (median tid 63 dager). Over 80 % av pasientene i AURORA 1-studien oppnådde en reduksjon i dose av oralt kortikosteroid til  $\leq 2,5$  mg/dag i uke 24, og denne dosen ble opprettholdt av over 75 % av pasientene i uke 52 (4, 14, 15).

Tabell 4 AURORA 1 -Oppsummering av effektendepunkter(2)

	Voklosporin (n = 179) n (%)	Placebo (n = 178) n (%)	Oddsratio vs. placebo (95 % KI)	p-verdi
Nyrerespons ved uke 52	73 (40,8)	40 (22,5)	2,65 (1,64, 4,27)	< 0,001
Nyrerespons ved uke 24	58 (32,4)	35 (19,7)	2,23 (1,34, 3,72)	= 0,002
Partiell nyrerespons* ved uke 24	126 (70,4)	89 (50,0)	2,43 (1,56, 3,79)	< 0,001
Partiell nyrerespons* ved uke 52	125 (69,8)	92 (51,7)	2,26 (1,45, 3,51)	< 0,001

\*Partiell nyrerespons definert som en 50 % reduksjon i UPCR  
KI = konfidensintervall; UPCR = urin-protein/kreatinin-ratio

Informasjon om pasientrapportert helse relatert livskvalitet (HRQoL) ble samlet inn ved hjelp av spørreskjemaet SF-36 (Short Form Health Survey) og LupusPRO (versjon 1.7). Forbedring (økning) i totalskår i uke 24 og 52 versus baseline ble sett i begge behandlingsarmene, men det ble ikke identifisert noen signifikant forskjell i graden av forbedring for pasientene som fikk behandling med voklosporin versus pasientene som fikk behandling med placebo (14).

### 2.2.2 AURORA 2

Det ble ikke observert noen uventede nye bivirkninger hos pasientene som fortsatte med voklosporinbehandling i AURORA-2 vs. de pasientene som fortsatte på placebobehandling. 86,2 % av pasientene som fikk voklosporin opplevde bivirkninger (AE), mens 80 % av pasientene som fikk placebo opplevde bivirkninger (AE). Se mer om sikkerhet av voklosporin i kapittel 2.3 (16).

Andelen pasienter med renal respons ved måned 36 var 33 % (59/179) i voklosporingruppen og 22 % (39/178) i placebogruppen (ITT, AURORA 1) og 51 % (59/116) i voklosporingruppen og 39 % (39/100) i placebogruppen (ITT, AURORA 2) (2).

Gjennomsnittlig UPCR ved AURORA-2baseline var 3,9 mg/mg både i voklosporinarmen (n=116) og i kontrollarmen (placebo) (n=100). Minste kvadraters gjennomsnittlig endring i UPCR fra AURORA-1 baseline til måned 36 var -3,17 mg/mg for voklosporin-armen og -2,52 mg/mg for kontrollarmen.

Tabell 5 Logistisk regresjonsanalyse av renal respons (14)

	Placebo (N=100)	Voklosporin (N=116)	Odds Ratio vs. Placebo (95 % KI)	p-verdi
Måned 6 (AURORA 1)			2,19 (1,19, 4,04)	0,012
Ja n (%)	26 (26,0)	47 (40,5)		
Nei n (%)	74 (74,0)	69 (59,5)		
Måned 12 (avslutning AURORA 1)			2,30 (1,30, 4,05)	0,004
Ja n (%)	34 (34,0)	61 (52,6)		
Nei n (%)	66 (66,0)	55 (47,4)		
Måned 18 (AURORA 2)			2,19 (1,25, 3,83)	0,006
Ja n (%)	46 (46,0)	74 (63,8)		
Nei n (%)	54 (54,0)	42 (36,2)		
Måned 24 (AURORA 2)			1,81 (1,04, 3,16)	0,035
Ja n (%)	43 (43,0)	65 (56,0)		
Nei n (%)	57 (57,0)	51 (44,0)		
Måned 30 (AURORA 2)			2,24 (1,28, 3,92)	0,005
Ja n (%)	42 (42,0)	69 (59,5)		
Nei n (%)	58 (58,0)	47 (40,5)		
Måned 36 (avslutning AURORA 2)			1,74 (1,00, 3,03)	0,051
Ja n (%)	39 (39,0)	59 (50,9)		
Nei n (%)	61 (61,0)	57 (49,1)		

Informasjon om pasientrapportert helse relatert livskvalitet (HRQoL) ble ifølge Otsuka Pharma samlet inn ved hjelp av spørreskjemaet SF-36 (Short Form Health Survey) ved måned 18, 24, 30 og 36. Det ble ikke identifisert noen klinisk signifikant forskjell i totalskår mellom de to behandlingsgruppene.



## 2.3 Sikkerhet

Den totale forekomsten av bivirkninger var 91,4 % i voklosporingruppen og 87,2 % i placebogruppen. De hyppigst rapporterte bivirkningene med bruk av voklosporin er redusert eGFR (26,2 % vs. 9,4 % for placebo), hypertensjon (19,1 % vs. 8,6 % for placebo), diare (18,7 % vs. 13,2 % for placebo), hodepine (15,0 % vs. 8,3% for placebo), anemi (12,4 % vs. 6,0 % for placebo), hoste (10,9 % vs. 2,3 % placebo) og urinveisinfeksjon (9,7% vs. 6,4 % for placebo). Insidens av bivirkninger som førte til doseendring, midlertidig avbrudd i studiebehandlingen og seponering av studiebehandling var 46,1 % i voklosporingruppen sammenlignet med 25,2 % i placebogruppen. Andelen pasienter som seponerte studiebehandling på grunn av bivirkninger var 13,5 % i voklosporingruppen og 13,2 % i placebogruppen (2, 14).

De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene med bruk av voklosporin var infeksjoner (10,1 %), akutt nyreskade (3 %) og hypertensjon (1,9 %) (14).

I de første fire ukene med voklosporinbehandling er det vanlig å oppleve hemodynamiske reduksjoner i eGFR, som deretter stabiliseres, også om behandlingen fortsetter (14).

### *Infeksjoner*

Den totale forekomsten av infeksjoner var 62,2 % i voklosporingruppen og 54,9 % i placebogruppen. Infeksjoner som oppsto hos minst 5 % av pasienter som fikk voklosporin og minst 1 % hyppigere enn hos pasienter som fikk placebo, var urinveisinfeksjon, virusinfeksjon i øvre luftveier, herpes zoster og gastroenteritt. Alvorlige infeksjoner oppsto hos 10,1 % av pasienter som fikk voklosporin og 10,2 % hos pasienter som fikk placebo. De vanligste var pneumoni (voklosporin 4,1 %, placebo 3,8 %), gastroenteritt (voklosporin 1,5 %, placebo 0,4 %) og urinveisinfeksjon (voklosporin 1,1 %, placebo 0,4 %). Alvorlige opportunistiske infeksjoner oppsto hos 1,1 % av pasienter behandlet med voklosporin og 0,8 % av pasienter behandlet med placebo. Fatale infeksjoner oppsto hos 0,7 % av pasienter behandlet med voklosporin og 0,8 % av pasienter som fikk placebo (14).

### *Nyretoksisitet*

Bivirkninger som tydet på nyretoksisitet, som oppsto med en hyppighet  $\geq 1$  % høyere med voklosporin sammenlignet med placebo, var redusert eGFR (26,2 % vs. 9,4 %), nedsatt nyrefunksjon (5,6 % vs. 2,6 %), akutt nyreskade (3,4 % vs. 0,8 %), og hyperkalemi (1,9 % vs. 0,8 %). Alvorlige nyrebivirkninger ble rapportert hos 5,2 % av pasienter behandlet med voklosporin og 3,4 % av pasienter behandlet med placebo. De vanligste bivirkningene som førte til doseendring (redusert dose eller midlertidig seponering) var redusert eGFR (voklosporin 23,6 %, placebo 6,8 %), nedsatt nyrefunksjon (voklosporin 3,0 %, placebo 0,8 %) og akutt nyreskade (voklosporin 0,7 %, placebo 0). De vanligste bivirkningene som førte til permanent seponering av legemidlet, var redusert eGFR (voklosporin 3,7 %, placebo 1,9%) og nedsatt nyrefunksjon (voklosporin 1,9 %, placebo 1,5 %)(14).

### *Hypertensjon*

Hypertensjon ble rapportert hos 19,1 % av pasienter behandlet med voklosporin og 8,6 % av pasienter behandlet med placebo. Forekomsten av hypertensjon var høyest i de fire første behandlingsukene med

voklosporin, og gikk deretter ned. Hypertensjon var alvorlig hos 1,1 % av pasienter behandlet med voklosporin og 0,8 % av pasienter behandlet med placebo. Alvorlig hypertensjon oppsto hos 1,9 % av pasienter behandlet med voklosporin og 0,4 % av pasienter behandlet med placebo.

Mønsteret for bivirkninger ved fortsatt behandling (fra 12 til 36 måneder) samsvarte med det som ble sett i det første behandlingsåret. Forekomst av det store flertallet av hendelser var imidlertid lavere i påfølgende år (14).

## 2.4 Legemiddelverkets vurdering av innsendt dokumentasjon

### 2.4.1 Pasientpopulasjon

Medisinske fageksperter som Legemiddelverket har konsultert, mener at studiepopulasjonen i AURORA-studiene i det store og hele er representativ for norsk pasientpopulasjon. 90 % kvinner som i studiene er representativt for norsk klinisk praksis.

Pasientene i AURORA-studiene som er definert som «white» er den største gruppen med i underkant av 40 % av pasientene. Ifølge medisinske fageksperter som Legemiddelverket har konsultert, er dette et viktig poeng siden tidligere studier på kombinasjonsbehandling med prednisolon, MMF og kalsineurinhemmere nesten utelukkende har vært begrenset til kinesiske populasjoner. Legemiddelverket mener det er en styrke at studiepopulasjonen i AURORA-studiene er vesentlig mer representativ for den norske pasientpopulasjonen enn i tidligere studier. Etnisk fordeling av studiedeltakerne er imidlertid betydelig mer variert i AURORA-studiene enn i norsk klinisk praksis. Dette kan være av betydning da det er vist at SLE pasienter definert som «black» og «hispanic» kan utvikle lupusnefritt tidligere og med et mer alvorlig utfall (inkludert ESRD og død) enn pasienter som er definert som «white»(14).

Ifølge medisinske fageksperter som Legemiddelverket har konsultert, vil sannsynligvis nærmere 100 % av norske pasienter stå på MMF i 3-6 måneder før man starter med annen behandling ved utilstrekkelig respons på MMF. Hos noen kan det bli aktuelt med tilleggsbehandling tidligere (f.eks. ved dårlig toleranse for MMF). Det var bare 56 % i behandlingsgruppen og 54 % i placebogruppen som brukte MMF ved screening i AURORA-studiene og som dermed fikk tilsvarende induksjonsbehandling som majoriteten av pasientene i norsk klinisk praksis. For de resterende pasientene har man ikke testet ut effekten av initial behandling med MMF og steroider alene før introduksjon av kalsineurinhemmer.

39,5 % av pasientene fra AURORA 1-studien ble ikke inkludert i AURORA 2-studien. Det er derfor risiko for at det vil være systematiske forskjeller mellom gruppen som ønsket å fortsette i AURORA 2- studien og den gruppen som ønsket å avslutte deltakelse etter AURORA 1. Et slikt brudd på randomisering gir økt risiko for bias i resultatene fra AURORA 2.

### 2.4.2 Utfallsmål

De kliniske studiene som har undersøkt effekt og sikkerhet av voklosporin, viser at voklosporin, sammen med MMF og kortikosteroider, gir raskere og mer effektiv reduksjon av proteinuri sammenlignet med MMF og kortikosteroider alene. Studieresultatene er ifølge EMA statistisk signifikante og kliniske relevante (14).

Ifølge medisinske fagekspertter som Legemiddelverket har konsultert, er utfallsmålene (nyre-respons definert av proteinuri og fall i eGFR) i AURORA-1 og AURORA-2 klinisk og prognostisk relevante. Med en oppfølgingstid på kun 52 uker og 357 pasienter i AURORA-1 studien, er det ikke realistisk med harde endepunkter som endestadium nyresvikt (dialyse eller transplantasjon) eller død. Antakelig gjelder det samme for AURORA-2 studien, til tross for 3 års oppfølgingstid. Legemiddelverket støtter denne vurderingen.

De medisinske fagekspertene sier videre at det er sider ved designet på AURORA studien som gjør det vanskelig å konkludere med at «voklosporin-protokollen» er bedre enn behandling med prednisolon og MMF som kombinert induksjons- og vedlikeholdsbehandling. For å kunne svare godt på dette spørsmålet, burde man gjennomført en «head-to-head» studie hvor nydiagnostiserte lupusnefrittpasienter ble randomisert enten til behandling med «voklosporin-protokollen» eller til behandling med prednisolon + MMF alene.

Det sies ikke eksplisitt i studieprotokollen hvorvidt «voklosporin-protokollen» er ment som induksjons- eller vedlikeholdsbehandling, men medisinske fagekspertter som Legemiddelverket har konsultert, tolker det som begge deler: *«Deltakerne inkludert i AURORA 1 (og AURORA 2) måtte ha høy proteinuri (>1,5 mg/mg i u-PKR) og en relativt nylig nyrebiopsi (< 6mnd), eller kunne ha en inntil 2 år gammel nyrebiopsi med minst en dobling av proteinurien. Videre ble det målt responsrate i form av komplett eller partiell remisjon etter 52 uker, som er rimelig ved vurdering av kombinert induksjons- og vedlikeholdsbehandling med en follow-up på 3 år. Til å være en studie på induksjonsbehandling, er det også overraskende at deltakerne i gjennomsnitt hadde hatt lupusnefritt i cirka 4,5 år, og at cirka 55 % av dem stod på MMF på inklusjonstidspunktet.»*

I forbindelse med søknad om markedsføringstillatelse, gjorde EMA det klart for Otsuka Pharma at det ikke var tydelig hvorvidt pasientene inkludert i studien tidligere har respondert på standardbehandling for lupusnefritt og fått tilbakefall (relaps) eller om pasientene ikke har oppnådd effekt av behandling (refraktære pasienter). Otsuka Pharma klargjorde i den forbindelse at det ikke har blitt samlet inn data i studien som gjelder pasienters respons eller tilbakefall på tidligere lupusnefrittbehandling (14). Ifølge medisinske fagekspertter som Legemiddelverket har konsultert, reduserer dette generaliserbarheten og den praktiske nytten av AURORA-dataene.

Før innmelding i AURORA 1-studien hadde de fleste pasientene (98 %) fått behandling for LN (tatt ved et hvilket som helst tidspunkt før første dose med behandling) og disse behandlingene var godt balansert mellom behandlingsarmene. Den vanligste lupusnefrittbehandlingen i begge grupper var kortikosteroider, antimalarialegemidler og MMF som ble tatt av henholdsvis 94 %, 67 % og 63 % av pasientene. I AURORA-studien var det kun få pasienter (4 i placeboarmen og 3 i voklosporinarmen) som ikke hadde fått tidligere behandling for lupusnefritt. Antallet behandlingsnaive pasienter er dermed for lite til å trekke noen konklusjoner vedrørende effekt for denne gruppen. Man kan ifølge EMA argumentere for at manglende data på behandlingsnaive pasienter kan implisere at voklosporin bør brukes som andrelinjebehandling i tillegg til behandling med MMF for pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig behandlingseffekt på denne behandlingen. Voklosporinbehandling er imidlertid indisert for voksne pasienter med aktiv

lupusnefritt i kombinasjon med MMF, og det er forventet at respons, med redusert proteinuri og tilsvarende sikkerhetsprofil, også vil oppnås ved behandling av første aktive lupusnefritt episode (14).

Et annet moment som, ifølge de medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har konsultert, gjør tolkningen av AURORA-dataene vanskelig, er at steroid-regimet brukt i AURORA-studiene var nytt og med raskere nedtrapping enn standardbehandlingen tilsier. I AURORA ble prednisolon trappet ned til 2,5 mg/dag etter 4 måneder. De vanligste retningslinjene sier enten nedtrapping til prednisolon < 7,5 mg/dag etter 3 måneder (KDIGO 2021) eller nedtrapping til < 7,5 mg/dag etter 3- 6 måneder (EULAR/ERA-EDTA). Når AURORA-studiene ikke har noen direkte sammenlikning av rask versus standard nedtrapping, gjør dette det enda vanskeligere å tolke dataene.

Tatt i betraktning de kjente bivirkningene av langtids kortikosteroidbehandling, blir det ansett som et viktig funn at renal respons ved uke 52 for pasienter som fikk lav dose kortikosteroid også favoriserte behandling med voklosporin med en respons på 35, 8 % for voklosporingruppen og 20,2 % for placebogruppen i AURORA-studien. Majoriteten av pasientene i begge behandlingsgrupper var i stand til å redusere dosene av kortikosteroider til 2,5 mg/dag (81.1 % i voklosporinarmen og 80.7 % i placeboarmen). I tillegg stod 74,7 % av pasientene i voklosporingruppen og 73,5 % av pasientene i placeboarmen fortsatt på denne dosen ved uke 52 (14).

Bruk av kortikosteroider/akuttbehandling inngår i definisjonen av endepunktet renal respons i AURORA-studien: «Ikke mottatt akuttmedisin for LN + Ikke stått på mer enn 10 mg prednisolon  $\geq$  3 påfølgende dager eller  $\geq$  7 dager totalt i løpet av uke 44-52». For de pasientene (ca. 20 %) som ikke klarte å redusere dosen av kortikosteroider i henhold til AURORA-protokollen, kan en for rask nedtrapping av kortikosteroider kanskje ha ført til at enkelte pasienter fikk behov for steroider/akuttbehandling og dermed ikke oppfylte kravet til respons. Dette kan potensielt ha bidratt til ubalanse mellom armene.

### 3 Økonomisk analyse

Otsuka har levert en budsjettanalyse som belyser konsekvensene på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, dersom voklosporin innføres. Otsuka har primært benyttet belimumab som komparator i sine beregninger av legemiddelkostnader og budsjett. Imidlertid har Legemiddelverket vurdert at de mest relevante komparatorer for denne metodevurderingen er kalsineurinhemmerne takrolimus og ciklosporin. Hovedsakelig anses takrolimus som komparator siden denne kalsineurinhemmeren er førstevalg i norsk klinisk praksis. Vi beregner derfor legemiddelkostnader og budsjett for disse, samt voklosporin.

#### 3.1.1 Legemiddelkostnader pr. pasient

Den anbefalte dosen med voklosporin for den godkjente indikasjonen er 3 kapsler (23,7 mg) 2 ganger daglig. Voklosporin kommer i en pakning med 180 kapsler, noe som tilsvarer 30 dagers forbruk ved anbefalt dosering.

Bruken av takrolimus til behandling av LN er utenfor indikasjon, og det foreligger derfor ingen godkjent preparatomtale eller dosering. I følge SLE metodebok benyttes det en dosering av takrolimus på 2 mg 2 ganger daglig. Det er generisk konkurranse på takrolimus, og det finnes flere leverandører.

Legemiddelverket har brukt legemiddelpris for Prograf (1 mg hard kapsel) fra Astellas Pharma.

Bruken av ciklosporin til behandling av LN er utenfor indikasjon, og det foreligger derfor ingen godkjent preparatomtale eller dosering. Anbefalt dosering i henhold til EULAR-retningslinjene er 1-3 mg/kg/dag eller 100-400 mg/dag i 2 doser. Legemiddelverket benytter 3 mg/kg/dag i beregningene og avrunder til nærmeste hele pakning.

Det er knyttet usikkerhet til fordelingen mellom bruken av takrolimus og ciklosporin, men medisinske fagekspertene Legemiddelverket har snakket med forteller at det oftest benyttes takrolimus hos den aktuelle pasientgruppen i Norge. Otsuka har anslått fordelingen til å være 75 %/25 % mellom takrolimus og ciklosporin, når det gjelder bruk av kalsineurinhemmere.

Tabell 6. Legemiddelkostnader pr. pasient - oppgitt pr. pakning, dag, måned (30 dager) og årskostnaden. Alle legemiddelpriser er basert på maksimal AUP med mva.

	Pakningspris (stk)	Dagskostnad	Månedskostnad (30 dager)	Årskostnad (365 dager)
Voklosporin (7,9 mg)	12 148,8 (180 stk)	404,96	12 148,8	147 810
Takrolimus (Prograf) (1 mg)	902,5 (50 stk)	72,2	2 166	26 353
Ciklosporin (100 mg)	1360,3 (50 stk)	54,4*	1 632*	19 856*

\*Beregning av kostnad for ciklosporin: Antatt vekt 73 kg. Basert på en dosering 3 mg/kg/dag tilsvarer dette 219 mg daglig. Ciklosporindosen må gis to ganger daglig, noe som tilsvarer ca. 110 mg 2 ganger daglig. Ettersom det kun foreligger 25 mg, 50 mg og 100 mg styrke, runder Legemiddelverket ned til 100 mg to ganger daglig.

### **3.1.2 Antall pasienter aktuelle for behandling med voklosporin og budsjettberegninger**

Prevalensen av lupusnefritt er i dag nærmere 14/100 000, dette betyr at omtrent 730 pasienter i Norge lever med SLE med lupusnefritt. Av disse antar Otsuka at omtrent 90 % er i klasse III-V, noe som tilsvarer omtrent 655 pasienter. Ifølge medisinsk fagekspert som Legemiddelverket har vært i kontakt med, viser tall fra Norsk Nyrebiopsiregister (tall fra 2018-2021) ca. 20 nye årlige tilfeller av lupusnefritt klasse 3-5.

Medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har konsultert estimerer at 5-10 nye pasienter per år de neste 5 årene vil kunne få behandling med voklosporin. Legemiddelverket legger til grunn et snitt av dette i beregningene, 7 nye pasienter hvert år.

Hva som vil bli behandlingsvarighet med voklosporin i klinisk praksis har betydning for budsjettet, men dette er foreløpig ikke avklart (se kapittel 1.4.3). Legemiddelverket har derfor sett på to mulige scenarier:

- De medisinske fagekspertene mener det vil være naturlig å behandle med voklosporin i 52 uker (som i AURORA 1) før man tar stilling til videre behandling. Dersom de 7 nye årlige pasientene som er aktuelle for behandling behandles med voklosporin istedenfor en annen kalsineurinhemmer (takrolimus eller ciklosporin), vil de årlige budsjettvirkningene være på omtrent 850 000 NOK (maks AUP inkl. mva.). Dette estimatet forutsetter at pasientantallet og insidensen holdes stabilt, samt at behandlingsvarighet er begrenset til ett år for samtlige kalsineurinhemmere.
- Medisinsk fagekspert forteller at det vil kunne bli aktuelt med lengre behandlingsvarighet, men at dette avhenger av hvordan voklosporindataene vil bli tolket i nyre- og revmatolog-miljøene og hvordan dataene vil bli inkorporert i internasjonale retningslinjer. Dersom disse årlig 7 nye pasientene fortsetter voklosporinbehandling over lengre tid og pasientantallet akkumulerer seg, vil de årlige budsjettvirkningene øke fra omtrent 850 000 NOK i år 1, til omtrent 4,3 millioner NOK i år 5 (maks AUP inkl. mva.). Dette tilsvarer et akkumulert pasientantall på 35 pasienter i år 5.

#### **Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett**

De totale budsjettvirkningene ved innføring av voklosporin er estimert til mellom 850 000 NOK til 4,3 millioner NOK (maksimal AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret. Spredningen skyldes hvorvidt behandling med voklosporin begrenses til ett år, eller om behandlingsvarigheten blir lengre og antall pasienter derfor akkumuleres over tid. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## 4 Oppsummering og vurdering

Legemiddelverket har i denne metodevurderingen gjort en forenklet vurdering av effekt og sikkerhet ved bruk av voklosporin i kombinasjon med mykofenolatmofetil for behandling av aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkl. blandede klasser III/V og IV/V).

Hos pasienter med lupusnefritt, vil nyreskade resultere i proteinuri og/eller hematuri og reduksjon i nyrefunksjon, som viser seg ved redusert utskillelse av kreatinin («kreatinin-clearance») og redusert estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR). En rask reduksjon i proteinuri er derfor et viktig mål i behandlingen av lupusnefritt (14).

### **Vurdering av alvorlighet:**

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å vurdere effekt og sikkerhet av voklosporin, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Bedre behandling og tidligere diagnostikk har i de senere år gitt betydelig bedret nyrefunksjon og overlevelse hos pasientene med lupusnefritt. Likevel ser man at omkring 10-15 % av lupusnefrittpasientene til slutt får nyresvikt med behov for nyreerstattende behandling (dialyse eller nyretransplantasjon) (7). En norsk studie av biopsiverfiserte lupusnefritt, viste at pasienter med lupusnefritt har en mortalitetsrate på 5.6 ganger høyere enn en frisk befolkning (3).

### **Vurdering av nytte:**

Dagens behandling av lupusnefritt har i all hovedsak vært uendret de siste 10 årene og har bestått av høye doser kortikosteroider i kombinasjon med off-label behandling med immundempende legemidler som mykofenolatmofetil (MMF), syklofosamid, azatioprin, takrolimus og ciklosporin (14).

Voklosporin er en ny kalsineurinhemmer som har fått markedsføringstillatelse i Norge for behandling av aktiv lupusnefritt klasse III, IV eller V (inkludert blandede klasser III/V og IV/V). Voklosporin har en immundempende effekt som fører til hemming av lymfocytproliferasjon, T-celle cytokinproduksjon og uttrykking av overflateantigener som aktiverer T-cellene.

De kliniske studiene som har undersøkt effekt og sikkerhet av voklosporin, viser at voklosporin, sammen med MMF og kortikosteroider, gir raskere og mer effektiv reduksjon av proteinuri sammenlignet med MMF og kortikosteroider alene. Studieresultatene er ifølge EMA statistisk signifikante og kliniske relevante (14).

Som for andre kalsineurinhemmere, kan sikkerhetsprofilen til voklosporin karakteriseres som alvorlig og kompleks. Det viktigste sikkerhetshensynet ved voklosporinbehandling er risiko for nefrotoksisitet, men denne vurderes å være håndterbar gjennom regelmessig monitorering av eGFR, og dosereduksjoner eller behandlingsstopp dersom eGFR reduseres (14).

De hyppigst rapporterte bivirkningene med bruk av voklosporin er redusert eGFR (26,2 %) og hypertensjon (19,1 %). Den totale forekomsten av infeksjoner var 62,2 % i voklosporingruppen og 54,9 % i placebogruppen (14).

Otsuka Pharma hevder at voklosporin har flere fordeler versus kalsineurinhemmerne takrolimus og ciklosporin som brukes i dag; en forutsigbar farmakokinetikk og farmakodynamikk som gir mulighet for fast dosering uten behov for monitorering av serumkonsentrasjon slik som for andre CNI, fire ganger økt potens versus ciklosporin, og en gunstig metabolsk profil assosiert med færre CNI-assosierte bivirkninger knyttet til lipider og glukose enn for takrolimus og ciklosporin. Det finnes imidlertid ingen direkte sammenliknende studier som kan bekrefte denne påstanden. Det er også utfordrende å gjennomføre indirekte sammenligninger da det er betydelige forskjeller i studiene tilgjengelig for voklosporin og de tradisjonelle kalsineurinhemmerne med hensyn til f.eks. pasientkarakteristika og utfallsmål.

Medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, sier at det er bra med et nytt alternativ til standardbehandlingen av lupusnefritt. De sier imidlertid at voklosporin ikke ser ut til å representere noe vesentlig nytt innen behandlingen av lupusnefritt da det ikke er snakk om et nytt behandlingsprinsipp eller en ny medikamentklasse. Ifølge preparatomtalen gis voklosporin i fast dosering, og det vil dermed ikke være nødvendig med monitorering av serumkonsentrasjon. For kalsineurinhemmeren takrolimus, som er den vanligste tilleggsbehandlingen etter MMF i behandlingen av lupusnefritt i Norge i dag, er det også anbefalt en fast dosering i kombinasjon med MMF. De medisinske fagekspertene sier derfor at de ikke tror det vil ha stor klinisk betydning at man ikke trenger konsentrasjonsmålinger for dosering av voklosporin. Oppsummert vurderer Legemiddelverket at tilgjengelig dokumentasjon ikke gir grunnlag for å hevde at voklosporin har fordeler sammenlignet med dagens behandling med kalsineurinhemmere.

#### **Vurdering av ressursbruk:**

Ifølge medisinske fageksperter som Legemiddelverket har konsultert, er det vanskelig å anslå hvor mange pasienter som vil få behandling med voklosporin dersom legemiddelet blir innført. De estimerer at 5-10 nye pasienter per år de neste 5 årene vil få behandling med voklosporin. Estimateret er svært usikkert og avhenger av hvordan voklosporindataene vil bli tolket i nyre- og revmatolog-miljøene og hvordan dataene vil bli inkorporert i internasjonale retningslinjer.

Den årlige behandlingstkostnaden for voklosporin er beregnet til omtrent NOK 150 000 per pasient (maksimal AUP med mva.). Årskostnaden for behandling med takrolimus og ciklosporin er henholdsvis omtrent NOK 26 000 og NOK 20 000 (maksimal AUP med mva.).

De totale budsjettvirkningene ved innføring av voklosporin er estimert til mellom 850 000 NOK til 4,3 millioner NOK (maksimal AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret. Spredningen skyldes hvorvidt behandling med voklosporin begrenses til ett år, eller om behandlingsvarigheten blir lengre og antall pasienter derfor akkumuleres over tid. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 31-08-2023

Anette Grøvan  
Enhetsleder

Heidi Werner Holter  
Saksutreder





## Referanser

1. Metoder N. Voklosporin- bestilling av metodevurdering 17.01.2022 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/voklosporin>].
2. legemiddelbyrået De. SmPC Voklosporin [Hentet 18.04.2023] [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lupkynis-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lupkynis-epar-product-information_no.pdf)].
3. Sør-Øst H. Metodebok om SLE utarbeidet av Norsk revmatologisk forening (NRF) [Oppdatert 14.10.2021] [Available from: <https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=wKtNKyqB>].
4. Läkemedelsförmånsverket T-T-o. Lupkynis (voklosporin)- underlag för beslut om subvention [Publisert 24.02.2023] [Available from: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2023-02-24-lupkynis-ingar-i-hogkostnadsskyddet.html>].
5. Legehåndbok N-NE. Glomerulonefritter [Hentet 27.04.2023] [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/nyrer-og-urinveier/tilstander-og-sykdommer/nyresykdommer/glomerulonefritter>].
6. Legemiddelverk S. Forenklet metodevurdering ID2021\_069 Anifrolumab (Saphnelo) 28.02.2023 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2021\\_069\\_anifrolumab\\_Saphnelo\\_systemisk%20upus%20erythematosus%20\(SLE\)%20subgruppe%20-Hurtig%20metodevurdering-%20kun%20offentlig%20versjon.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2021_069_anifrolumab_Saphnelo_systemisk%20upus%20erythematosus%20(SLE)%20subgruppe%20-Hurtig%20metodevurdering-%20kun%20offentlig%20versjon.pdf)].
7. Norby GE LK, Hodaas H et al. . Lupusnefritt-diagnostikk og behandling. Tidsskriftet Den Norske Legeforening. 2010;130:1140-4.
8. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases October 2021 [Available from: <https://kdigo.org/guidelines/gd/>].
9. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders H-J, 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(6):713-23.
10. (NRF) Nrf. Metodebok SLE [Sist oppdatert 14.10.21] [Available from: <https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=wKtNKyqB>].
11. Sinclair A, Appel G, Dooley MA, Ginzler E, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized, controlled Apreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus*. 2007;16(12):972-80.
12. Legemiddelverk S. SmPC takrolimus (Prograf) [Oppdatert 2022] [Available from: [https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/1994-01702.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/1994-01702.pdf)].
13. Legemiddelverk S. SmPC ciklosporin (Sandimmun Neoral) [Oppdatert 30.11.2022] [Available from: [https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-08060.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-08060.pdf)].
14. (EMA) Del. EPAR-Voklosporin [publisert 21.07.2022] [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lupkynis-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lupkynis-epar-public-assessment-report_en.pdf)].
15. Rovin PBH. 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(10289):2070-80.
16. ClinicalTrials.gov. AURORA 2 (Aurinia Renal Response in Lupus With Voclosporin) NCT03597464 Results first posted 14.12.2022 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03597464?term=NCT03597464&draw=2&rank=1>].

## Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent (vedlagt separat)

### Otsuka's comments on SLV's report and assessment of Lupkynis (voclosporin) ID2022\_010

The Ordering Forum (Bestillerforum) requested a simplified assessment of voclosporin 17.01.2022. Lupkynis (voclosporin) was subsequently granted a marketing authorisation in the EU 15.09.2022 for the treatment of adult patients with active class III, IV or V (including mixed class III/IV and IV/V) lupus nephritis (LN), in combination with mycophenolate mofetil (MMF) (EMA 2022).

Otsuka consider belimumab to be the most relevant comparator to voclosporin since these are the only drugs indicated for Lupus Nephritis (LN) to date. They are considered safe and effective add-on treatments of LN, approved by both EMA and FDA after thorough review of the clinical evidence. The recent official approvals of these drugs for treatment of LN are by international clinical experts considered "a first-in-history success after decades of use of non-registered drugs and trial failures" (Montigny and Houssiau 2022).

SLV reports that belimumab is the only other product assessed by SLV for the same indication (Benlysta ID2020\_088) and has been introduced in Norway and approved by the Decision forum for use for LN (August 2021). Belimumab is indicated in combination with background immunosuppressive therapies for the treatment of adult patients with active lupus nephritis (Benlysta SmPC 2021) and was introduced in Norwegian treatment guidelines already in 2020 as "an important alternative as add on treatment for patients with LN and high general clinical and serologic disease activity" (Valen et al. 2020).

Despite the above, SLV write in their report that they consider two drugs not indicated for treatment of LN, tacrolimus and cyclosporin A, to be the most relevant comparators. SLV base this on local clinical expert opinion and Norwegian guidelines stating that the off-label use of traditional calcineurin inhibitors (CNIs), frequently used in transplant medicine, can be considered as alternatives for severe patients in class IV and V, but only after 3-6 months of unsatisfactory treatment results with MMF and high dose corticosteroids.

SLV has not reviewed all the available evidence as the scope of the simplified assessment has been limited to a review of efficacy, safety, and costs for selected treatments as well as the results from a simplified budget impact model. SLV write that there is a lack in available documentation demonstrating voclosporin advantages over CNIs and that it is challenging to perform an indirect treatment comparison due to e.g., differences in the patient populations and reported outcomes.

However, SLV have not considered a systematic literature review (SLR), or Network Meta Analysis (NMA) made available. These were developed in 2022 to meet the requirements for our submission to the UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE), with the aim to identify and summarise the available randomised controlled trial (RCT) evidence for the current and future treatment options for patients with LN. Both accepted after review by NICE in May 2023 (ID3962).

Otsuka would like to point out that the NICE appraisal concluded that it has been demonstrated that only voclosporin and belimumab, in combination with MMF, have demonstrated greater efficacy than MMF alone, i.e., the treatment with tacrolimus or cyclosporin A in combination with MMF has not been demonstrated to have greater efficacy than treating LN with MMF alone. Further, the analysis showed a significantly higher odds ratio for voclosporin + MMF on complete renal response versus all other relevant comparators, including belimumab. Otsuka also submitted a calculation of severity to SLV, which based on current treatment predict an absolute shortfall of approximately 9.5 quality-adjusted life years (QALYs) for LN patients.

SLV requested Otsuka to include available evidence for the off-label use of tacrolimus and cyclosporine A in the submitted documentation. Otsuka complied with this request and the evidence shows that neither of these traditional CNIs have been licensed for the treatment of LN, nor have they been studied in controlled trials for registrational purposes. The evidence is limited to short-term studies in mainly Asian populations with unsatisfactory or unreliable results.

The addition of a traditional CNI, such as tacrolimus or cyclosporin, has not been universally recommended as first-line treatments in international guidelines due to lack of clinical data and nephrotoxicity and other side effects must be considered before use (Fanouriakis et al. 2020 - EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of lupus nephritis). The historic use is off-label and only recommended as alternative treatments to consider for patients not responding to standard treatment due to the lack of evidence of efficacy and despite their well-established safety profiles including adverse effects such as nephrotoxicity, neurotoxicity, and new onset of diabetes. These products have not been adequately assessed in clinical trials of the investigated patient population to enable a robust comparison of efficacy and safety.

The most recent update of the international guideline KDIGO 2023 include voclosporin and state that there is high certainty evidence showing that triple therapy with voclosporin, standard-dose MMF, and rapid-tapering glucocorticoids is superior to MFF and rapid-tapering glucocorticoids in achieving renal response (mainly driven by more effective suppression of proteinuria) with similar incidence of adverse events. (public review draft of the [KDIGO 2023](#) guidelines for LN)

In contrast to the evidence available for traditional CNIs in LN, both voclosporin and belimumab are supported by robust, comprehensive clinical trial programmes, designed specifically to determine efficacy and safety in adult patients with active LN, and of the required standard to support a regulatory submission (Rovin et al. 2021, Rovin et al. 2019, AURORA 2 CSR). Furthermore, the voclosporin trial program has demonstrated that the treatment allows for a reduced corticosteroid burden compared with belimumab and helps reduce the risk of organ damage and toxic effects associated with long-term, high-dose corticosteroids. Only one study of CNIs for the treatment of LN has been identified in Europe. It was conducted for academic purposes in Italy and concluded that although cyclosporine A is a therapeutic option for patients with

LN, particularly in those with high proteinuria, the researchers could not advocate long-term administration in all patients, noting concern that prolonged administration of cyclosporine A has the possible risk of renal toxicity (Moroni et al. 2006).

**Although voclosporin is structurally comparable to cyclosporine A, it is a novel compound with structural modification resulting in a completely new pharmacotherapeutic profile proven to be more effective in calcineurin inhibition.** Due to the predictable pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) dose-response relationship, voclosporin allows for flat-fixed dosing (23.7 mg twice daily). Compared with other CNIs, the molecular structure and mechanism of action of voclosporin eliminates the need for regular therapeutic drug monitoring required with currently available CNIs (tacrolimus and cyclosporine A), and potentially reduce the risk of CNI-associated side effects such as diabetes, kidney dysfunction, and hypertension (Ponticelli et al. 2021, Rovin et al. 2021). Moreover, it has been demonstrated that voclosporin has an increased potency over cyclosporine A (4-fold) as well as favourable metabolic effects on lipids and no significant impact on glucose, dose-related effects vs baseline, which have been particularly noted for cyclosporine A and tacrolimus (Safarini et al. 2022, Ponticelli et al. 2021, Kolic et al. 2020, Rovin et al. 2021, Arriens et al. 2022). Unlike cyclosporine A, voclosporin has not been shown to have any clinically relevant drug-drug interactions with MMF: an open-label Phase I study in patients with stable SLE, with or without LN, has shown that the concentration of MPA (the active metabolite of MMF) is similar in both the presence and absence of voclosporin and confirmed that voclosporin and MMF can be administered concomitantly without the need to adjust the dose of MMF (Van Gelder et al. 2022).

**Both tacrolimus and cyclosporine A belong to the ATC group CNIs, but it has been demonstrated that their different chemical structures and pharmacological effect is mediated via different receptors resulting in limited and unpredictable relationship between drug dose and ability to achieve inhibition of calcineurin** (Farouk and Rein 2020, Ponticelli et al. 2021). The therapeutic dose depends on the body weight of a patient and the pharmacokinetics of traditional CNIs are complex and unpredictable due to characteristics such as a narrow therapeutic index and variable absorption, distribution, and elimination, together with pharmacogenetic factors (Van Gelder et al. 2022). The variability means that therapeutic drug monitoring is required when patients are treated with cyclosporine A or tacrolimus to ensure appropriate dosing and minimise toxicity according to their SmPCs and international guidelines (Naesens et al. 2009, SmPC Prograf 2022, SmPC Sandimmun Neoral 2021).

**In contrast to the lack of evidence on efficacy of traditional CNIs in LN, the safety profiles of tacrolimus and cyclosporine A are well studied and established,** as the drugs are used, on label, for prophylaxis of transplant rejection in liver, kidney or heart allograft recipients and in the treatment of allograft rejection. In addition to known AEs, traditional CNIs have been found to interact with other therapies through drug-drug interactions. Drug-drug interactions have been reported between Cyclosporine A and MMF, with cyclosporine A observed to significantly decrease trough levels of MPA, the active metabolite of MMF (Van Gelder et al. 2022, Gregoor et al. 1999). Cyclosporine A is also known to interact with statins, and the SmPC for cyclosporine A states that it may reduce the clearance of statins if used concurrently, and close clinical observation is required in order to enable early detection of toxic manifestations (SmPC Sandimmun Neoral 2021). The American Heart Association recommendations for patients with cardiovascular disease state that the coadministration of cyclosporine A or tacrolimus with statins (including lovastatin, simvastatin or pitavastatin) is potentially harmful and should be avoided (Wiggins et al. 2016).

**There is no cure for LN and current treatments alternatives are considered unsatisfactory, with a disappointing proportion of only 20–30% of patients achieving complete renal response within 6–12 months** (Montigny and Houssiau 2022). LN is a severe, non-curable, progressing, costly and potentially life-threatening disease that is usually diagnosed in women at a childbearing age of 20-40 years. The overarching goals of current LN treatment include preservation or improvement of kidney function and the prevention of CKD and ESRD according to European guidelines (Almaani et al. 2017, Fanouriakis et al. 2020 - EULAR/ERA-EDTA joint guidelines). This is reflected in the estimated absolute shortfall of 9.5 years. It is important to recognise that it is in this context the use of off-label drugs such as traditional CNIs have been considered as alternatives.

**The monthly cost for treating a LN patient with voclosporin is lower than with belimumab.** Otsuka's simplified budget impact analysis demonstrates that the treatment cost is lower per week, month and year compared to belimumab. This is a conservative estimate as the clinical trial results demonstrate that patients treated with voclosporin reach their treatment goal at a higher rate and faster than with belimumab. Consequently, the budget impact is in favour of voclosporin regardless of the length of treatment analysed. A recently published cost-utility analysis also confirms that in a cost-effectiveness analysis voclosporin would dominate belimumab at the current prices as the 12.64 QALYs associated with voclosporin treatment was greater than the 11.67 QALYs for belimumab, an increment of 0.97 QALYs in favour of voclosporin (Mandrik et al. 2022).

**Table 1: The current list price in Norway**

Product	Pack (duration)	Max AUP	Max AIP	Reimbursement date
Benlysta	4 x 200mg (28 days)	11,647.90 NOK	9,062.79 NOK	30/08/2021
Lupkynis	180 tabs (30 days)	12,148.80 NOK	9,500.00 NOK	-

Source: legemiddelsok.no

**During 2023, positive reimbursement decisions were made in Sweden, Finland, and England after the national HTA agencies completing their assessments of Lupkynis.**

**Table 2: Reimbursement and list prices for Lupkynis (voclosporin) in other countries**

Country	Pharmacy Purchase Price	Pharmacy Selling Price	Reimbursement date
Sweden (TLV)	7739.10 SEK	7,940.13 SEK	24/02/2023
Finland (PPB)	708.48 EUR	894.58 EUR	06/06/2023
England (NICE)	1,000.00 GBP	-	03/05/2023
Denmark (DMC)	6,750.00 DKK	9,061.85 DKK	Under assessment

**Due to the low number of patients expected to be treated with voclosporin per year (5-10 patients) the budget impact is estimated to remain below 5 M NOK if voclosporin is pre-approved for reimbursement alongside belimumab.**

**The STA and available evidence Otsuka has made available to SLV demonstrates that Lupkynis (voclosporin) is an affordable addition to Norwegian clinical practice** when considering the severity of the disease, current unsatisfactory treatment alternatives and fact that it predominantly affects young women of childbearing age.