

Medicinrådets anbefaling vedrørende voclosporin som tillægsbehandling til lupus nefritis

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 21. februar 2024

Ikrafttrædelsesdato 21. februar 2024

Dokumentnummer 181151

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Voclosporin (Lupkynis)

Indikation Voclosporin er indiceret i kombination med mycophenolatmofetil til behandling af voksne patienter med aktiv lupus nefritis (LN) af klasse III, IV eller V (herunder blandet klasse III/V og IV/V).

Lægemiddelfirma Otsuka Pharmaceuticals

ATC-kode L04AD03

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 24. maj 2022

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 7. marts 2023

Medicinerådet har anmodet ansøger om supplerende information 17. maj 2023

Supplerende information fra ansøger modtaget 23. maj 2023

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 13. oktober 2023

Rådets anbefaling 21. februar 2024

Sagsbehandlingstid 253 dage (36 uger og en dag)

Der har været clock-stop i sagen fra den 16. oktober 2023 til den 22. januar 2024, fordi virksomheden ønskede længere tid til at indsende kommentarer og notat til sagen.



Sagsbehandling

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende gigtsygdomme



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** voclosporin i kombination med mycophenolatmofetil til behandling af voksne patienter med aktiv lupus nefritis af klasse III, IV eller V (herunder blandet klasse III/V og IV/V). Lupus nefritis er en sjælden autoimmun sygdom, som forårsager gentagne inflammationer i nyrene med risiko for kronisk tab af nyrefunktion til følge.

Medicinerådet vurderer, at voclosporin kan reducere et af symptomerne på aktiv lupus nefritis, nemlig proteinuri (for meget protein i urinen). Det er dog usikkert, hvorvidt voclosporin behandler den underliggende inflammation i nyrene, som er årsag til proteinurien, og derfor også usikkert, om voclosporin i kombination med mycophenolatmofetil har effekt på sygdommen på lang sigt. Samtidig vurderer Medicinerådet, at voclosporin er forbundet med flere bivirkninger end den nuværende standardbehandling.

Samlet set vurderer Medicinerådet, at voclosporin i kombination med mycophenolatmofetil ikke er relevant som tillægsbehandling af aktiv lupus nefritis.

©Medicinerådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 22. februar 2024



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet voclosporin i kombination med mycophenolatmofetil til behandling af voksne patienter med aktiv lupus nefritis (LN) af klasse III, IV eller V (herunder blandet klasse III/V og IV/V). Vurderingen omfatter effekt og sikkerhed og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Otsuka Pharmaceuticals.

Lupus nefritis

Systemisk lupus erythematosus (SLE) er en kronisk tilbagevendende sygdom, som opstår, når immunforsvaret danner antistoffer mod kroppens eget DNA og proteinkomplekser fra cellekernen og aktiverer et inflammatorisk respons, som leder til vævs- og organskade. Lupus nefritis (LN) er en alvorlig manifestation af SLE, som involverer nyrerne. LN medfører øget risiko for morbiditet og død sammenlignet med øvrige manifestationer af SLE. Behandling er nødvendig for at forhindre progressivt tab af nyrefunktion, og at patienten udvikler terminal nyreinsufficiens [1,2].

LN inddeles i 6 (I-VI) forskellige klasser (International Society of Nephrology/Renal Pathology Societys klassifikationer) baseret på morfologiske ændringer i glomeruli. Ved LN klasse I og II kan påvises mindre ændringer i glomeruli, som oftest ikke er behandlingskrævende. Ved LN klasse III, IV og V ses stigende grad af forandringer i nyrerne, som skyldes immunkompleksaflejringer i glomeruli. Ved klasse V ses desuden nefrotoksisk proteinuri. Ved klasse VI ses arvævsdannelse i 90 % af glomeruli.

Inddelingen er vejledende for behandlingen.

I Danmark er der ca. 214 patienter med LN klasse III, IV eller V (herunder blandet klasse III/V og IV/V). Forekomsten af sygdommen er højere hos kvinder end hos mænd, således er 76 % af patienter kvinder. Medianalderen for patienter er 42 år [3].

Voclosporin

Voclosporin er en calcineurininhibitor, som virker ved at binde sig til calcineurin og blokere calcineurin-medieret aktivering af T-celleimmunrespons [11]. Herved kan inflammationen nedbringes. Calcineurininhibitorer, som voclosporin, kan også modulere cytoskelettet i podocytter i glomeruli i nyrerne, hvorved større molekyler som proteiner forhindres i at blive udskilt fra nyrerne [12], og proteinuri kan nedbringes.

Calcineurininhibitorer anvendes i dag til behandling af patienter med LN klasse V, som har nefrotoksisk proteinuri. Patienter behandles dog ikke med calcineurininhibitorer i længere perioder, fordi calcineurininhibitorer i sig selv kan være nefrotoksiske og lede til irreversible histologiske ændringer i alle dele af nyrerne ved længere tids behandling [13].

Voclosporin i kombination med mycophenolatmofetil har indikation til behandling af voksne patienter med aktiv lupus nefritis (LN) af klasse III, IV eller V (herunder blandet klasse III/V og IV/V). Voclosporin har ikke andre indikationer.



Den anbefalede dosis af voclosporin er 23,7 mg (tre kapsler af 7,9 mg) to gange dagligt (i alt 47,4 mg/dag).

Nuværende behandling i Danmark

Målet for behandlingen er at bevare nyrefunktionen, reducere sygdomsaktiviteten og at forebygge opblussen i sygdom.

For at opnå sygdomsremission behandles patienter med LN-klasse III, IV og V med immunsupprimerende behandling bestående af cyclophosphamid (500 mg intravenøs behandling hver 14. dag til en samlet kumulativ dosis på 3 g) eller mycophenolatmofetil (2 g/dag, der øges over 14 dage til 3 g/dag, hvis det tolereres) som induktionsbehandling. Behandlingerne er ligestillede i forhold til effektivitet. Samtidig med cyclophosphamid eller mycophenolatmofetil gives prednisolon (IV methylprednisolon 0,5 g i 3 dage fulgt af tablet prednisolon 0,5 mg/kg/dag). Der stiles mod en prednisolondosis på ≤ 10 mg ved måned 4-6 [4]. Formålet med behandlingen er at reducere inflammationen, som forårsager skade i nyrene og øvrige organer. Hos patienter med klasse V, som har nefrotoksisk proteinuri, som ikke kan nedbringes tilstrækkeligt ved induktionsbehandlingen alene, kan behandlingen suppleres med en calcineurininhibitor. I dansk klinisk praksis er tacrolimus førstevalg til dette [4].

Omkring 50 % af patienter samlet set opnår tilstrækkeligt respons af behandlingen indenfor et år.

Effekt

Voclosporin er undersøgt i de direkte sammenlignende studier AURA LV (fase II), AURORA 1 (fase III) og forlængelsesstudiet AURORA 2 (fase III), som patienter kunne deltage i, hvis de havde gennemført AURORA 1. Vurderingen tager udgangspunkt i fase III-studiet AURORA 1, som forløb over 52 uger, og forlængelsesstudiet AURORA 2, som forløb over 24 måneder. Patienterne i AURORA 1 havde aktiv LN i overensstemmelse med indikationen for voclosporin. Den gennemsnitlige eGFR for patienterne i studierne var normal (≥ 90 ml/min/1,73m²), men den gennemsnitlige protein:kreatinin-ratio i urinen var væsentligt forhøjet (3,9 til 5,2 mg/mg), hvilket indikerer svær nyrepåvirkning.

Effekt og sikkerhed af voclosporin er sammenlignet med placebo i tillæg til standardbehandling (mycophenolatmofetil (1 g/dag, som øgedes til 2 g/dag efter en uge) og prednison (0,5 g methylprednisolon IV på dag 0 og efterfulgt af tablet prednison startende på 25 mg/dag, som aftrappedes til 2,5 mg/dag ved uge 16)). Dosis af mycophenolatmofetil og prednison i studiet er lavere end den dosis, man anvender i dansk klinisk praksis. I studierne blev patienterne desuden trappet hurtigere ud af prednison sammenlignet med dansk klinisk praksis, og Medicinrådet vurderer, at det bidrager med betydelig usikkerhed i forhold til at vurdere behandlingseffekten af voclosporin.

Det primære endepunkt i AURORA 1 var komplet nyrespons. Dette blev defineret som en reduktion i protein:kreatinin-ratio i urinen til $< 0,5$ mg/mg, eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m² eller < 60 mL/min/1,73 m² men uden sygdomsrelateret eller behandlingsrelateret eGFR-relaterede uønskede hændelser på tidspunktet for vurderingen, samt ingen brug af rescue-medicinering eller prednison > 10 mg/dag. 41 % vs. 23 % af patienter opnåede



komplet nyrerespons ved behandling med voclosporin vs. placebo. Andelen af patienter, som opnåede respons, var lav, i forhold til hvad man ville forvente at se i dansk klinisk praksis. Dette afspejler, at standardbehandlingen ikke svarer til den behandling, som patienter vil få i dansk klinisk praksis. Effektmålets delelementer viste, at forskellen mellem studiearmene var båret af en forskel i andelen af patienter, som opnåede reduktionen i protein:kreatinin-ratio i urinen, mens der ikke var forskel på øvrige deeffekt mål. Fordi voclosporin er en calcineurininhibitor, er det forventeligt, at proteinuri nedbringes (se afsnittet "Voclosporin" ovenfor). Studiet kunne ikke påvise forskel vedr. effektmål, som ikke målte reduktion i proteinuri. Således var der ingen forskel i andelen af patienter, der oplevede opblussen i sygdom i eller udenfor nyrerne, og der sås ikke forskel i forbedring på den sygdomsspecifikke skala SELENA-SLEDAI eller i livskvalitet målt ved SF-36.

Sikkerhed

I AURORA 1 oplevede 43 patienter (24,2 %), som modtog voclosporin, vs. 15 patienter (8,4 %), som modtog placebo, fald i eGFR, og fald i eGFR var den hyppigste årsag til dosisjustering (22,5 % i voclosporinarmen vs. 6,2 % i placeboarmen). De hyppigst rapporterede alvorlige uønskede hændelser i studierne var infektioner. En øget forekomst af infektioner er forventeligt hos patienter, som modtager immunsupprimerende behandling. Der var ikke forskel mellem studiearmene i antallet af alvorlige infektioner. Ved behandling med voclosporin oplevede en større andel patienter mave-tarm-hændelser (46,6 % vs. 34,3 % ved placebo).

Samlet vurdering

Effekt og sikkerhed af voclosporin er undersøgt i op til 36 måneder, men det er ikke undersøgt, hvorvidt effekten af voclosporin på proteinuri opretholdes, når behandlingen seponeres.

I dansk klinisk praksis anvendes calcineurinhæmmere kun til patienter med LN klasse V i tilfælde, hvor det ikke er muligt at reducere proteinurien tilstrækkeligt ved behandling med mycophenolatmofetil/cyclophosphamid og prednisolon. Calcineurininhibitorer anvendes kun i kortere perioder, fordi behandlingen i sig selv kan være nefrotoksisk. Medicinrådet vurderer, at patienterne i AURORA 1 var underbehandlede i forhold til den immunsupprimerende behandling sammenlignet med dansk klinisk praksis. Tillæg af voclosporin til standardbehandlingen havde effekt på protein:kreatinin-ratioen i urinen, men studierne har ikke påvist, at inflammationen reduceres, hvilket er det primære formål med behandlingen. Samtidig vurderer Medicinrådet, at tillæg af voclosporin til standardbehandlingen har en mere alvorlig bivirkningsprofil end standardbehandling alene med flere patienter, som oplever fald i eGFR og mave-tarm-hændelser. På grund af den manglende effekt og en generelt mere alvorlig bivirkningsprofil vurderer Medicinrådet, at voclosporin ikke er relevant som tillæg til standardbehandling, jf. indikationen til patienter i dansk klinisk praksis.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådet vurderer, at voclosporin ikke er en relevant behandling i dansk klinisk praksis. Derfor har Medicinrådet ikke foretaget en sundhedsøkonomisk analyse.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Lupus nefritis.....	11
1.3	Voclosporin	13
1.4	Nuværende behandling	13
2.	Effekt og sikkerhed	15
2.1	Litteratursøgning.....	15
2.2	Kliniske studier.....	16
2.2.1	AURORA 1 og 2.....	18
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	19
2.3.1	Population.....	21
2.3.2	Intervention	24
2.3.3	Komparator	25
2.3.4	Effektmål	25
2.4	Sammenligning af effekt	26
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	26
2.4.2	Oversigt over effektestimater	26
2.4.3	Komplet nyrerespons.....	27
2.4.4	Partielt nyrerespons ved uge 24 og uge 52.....	32
2.4.5	Opblussen af sygdom i nyrerne	32
2.4.6	Opblussen i SLE-sygdomsaktivitet udenfor nyrerne	34
2.4.7	Livskvalitet målt ved SF-36.....	34
2.4.8	Sygdomsaktivitet målt ved SELENA-SLEDAI	36
2.4.9	Samlet dosis af kortikosteroid	37
2.5	Sammenligning af sikkerhed	37
2.5.1	Sikkerhed af voclosporin	37
3.	Samlet vurdering	40
4.	Referencer	41
5.	Sammensætning af fagudvalg	43
6.	Versionslog	44



Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 43.



Begreber og forkortelser

ACE:	<i>Angiotensin converting enzyme</i>
ACR:	<i>American College of Rheumatology</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
Association (EULAR/ERA-EDTA):	European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association
CHMP:	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
IV:	Intervenøs behandling
LN:	Lupus nefritis
OR:	<i>Odds ratio</i>
p.o.:	<i>Per oral</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SD:	Standardafvigelse



- SELENA-** *Safety of Estrogens in Lupus National Assessment Systemic Lupus Erythematosus*
SLEDAI: *Disease Activity Index*
- SLE:** Systemisk lupus erythematosus
- SLEDAI-2K:** *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet voclosporin i kombination med mycophenolatmofetil til behandling af voksne patienter med aktiv lupus nefritis (LN) af klasse III, IV eller V (herunder blandet klasse III/V og IV/V).

Vurderingen omfatter effekt og sikkerhed og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Otsuka Pharmaceuticals.

Otsuka Pharmaceuticals fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 15. september 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Lupus nefritis

Lupus nefritis er en alvorlig manifestation af sygdommen systemisk lupus erythematosus (SLE), som involverer nyrene. SLE opstår, når immunforsvaret danner antistoffer mod kroppens eget DNA og proteinkomplekser fra cellekernen. Det sker, fordi debris fra apoptotiske eller ødelagte celler ikke fjernes i tilstrækkelig grad, og DNA og proteinkomplekser fra cellekernen agerer som antigener for immunforsvaret. T- og B-celler aktiveres, og det leder til dannelse af autoantistoffer. Antistofferne binder til dobbeltstrenget DNA og proteinkomplekser fra cellekernen og danner immunkomplekser, som aktiverer et inflammatorisk respons og leder til vævs- og organskade. Ved SLE er flere organer i kroppen involveret, og ved LN er der alvorlig nyrepåvirkning [1,2].

Man har identificeret en række gener, som man mener spiller en rolle for udviklingen af SLE og LN, men den genetiske baggrund og betydningen af de enkelte gener er endnu ikke fuldt forstået. Herudover mener man, at miljømæssige faktorer også spiller ind i udviklingen af sygdommen [2].

SLE er en kronisk, tilbagevendende sygdom med et varieret og sammensat sygdomsbillede [5,6]. Tidlige, uspecifikke symptomer kan blandt andet være træthed og udmattelse, sår i munden, ledsmerter, hævede lymfeknuder og brystmerter [6]. Patienter kan også have symptomer fra hjerte-kar-systemet (hjerterindebetændelse eller væske i hjertesækken), lungerne (væske i lungehinderne), mave-tarmsystemet (nedsat appetit og vægttab), hæmatologiske symptomer (nedsat antal hvide blodlegemer, nedsat antal blodplader, nedsat antal røde blodlegemer), lav komplement (C3 og/eller C4) eller symptomer fra nervesystemet (hovedpine, svimmelhed, epileptiske anfald, lammelser, hjernenerveudfald, nervesmerter, delirium og psykose) [5,7,8].



Sværhedsgraden af sygdommen kan vurderes ved hjælp af *Safety of Estrogens in Lupus National Assessment Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SELENA-SLEDAI) eller *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* (SLEDAI-2K). Sygdomsaktiviteten vurderes ved tilstedeværelse eller nylig tilstedeværelse af 24 kliniske eller serologiske manifestationer, som vægtes og giver en samlet score mellem 0 og 105 [9,10]. En score fra 6-12 afspejler moderat sygdomsaktivitet, mens en score > 12 afspejler svær sygdomsaktivitet.

Ved behandling vil sygdommen hos nogle patienter gå i ro efter en årrække, hvorefter patienterne ikke længere har symptomer. Sygdommen kan dog hos nogle patienter blusse op på ny flere gange i løbet af patienternes levetid. Patienter med SLE har ofte komorbiditet, som løbende udvikler sig og bliver mere betydelig med alderen. LN opstår typisk mellem 3 og 5 år efter, at SLE er opstået, og påvises ved en stigning i serum kreatinin og protein i urinen hos patienter, der er diagnosticeret med SLE. LN medfører øget risiko for morbiditet og død sammenlignet med øvrige manifestationer af SLE. Behandling er nødvendig for at forhindre progressivt tab af nyrefunktion, og at patienten udvikler terminal nyreinsufficiens [1,2].

LN inddeles i 6 (I-VI) forskellige klasser (International Society of Nephrology/Renal Pathology Societys klassifikationer) baseret på morfologiske ændringer i glomeruli som påvises ved mikroskopi af nyrebiopsi:

- Ved LN klasse I fremstår glomeruli normale ved lysmikroskopi, men aflejringer af immunkomplekser i det mesangiale rum kan påvises ved immunfluorescensmikroskopi.
- Ved LN klasse II kan forandringer i glomeruli påvises ved lysmikroskopi, og aflejringer af immunkomplekser i det mesangiale rum kan påvises ved immunfluorescensmikroskopi.
- Klasse III er fokal LN, hvor aflejringer af immunkomplekser kan ses i det mesangiale, subendotheliale og/eller subepitheliale rum ved immunfluorescensmikroskopi.
- Ved klasse IV kan immunkompleksaflejringer påvises i de samme områder af glomeruli som ved klasse III. Læsionerne kan være segmentale og involvere mindre end 50 % af glomeruli, eller globale og involvere mere end 50 % af glomeruli.
- Klasse V er membranøs LN, hvor immunkompleksaflejringer kan påvises i det mesangiale og subepitheliale rum. Kapillærer er fortykket på grund af subepitheliale immunkompleksaflejringer. Ved klasse V ses nefrotoksisk proteinuri.
- Ved klasse VI er der arvævsdannelse i mere end 90 % af glomeruli.

LN klasse III og IV har en dårligere renal prognose end klasse I, II og V. Efter 15 år har 10-30 % af patienter med klasse III og IV udviklet terminal nyreinsufficiens. Inddelingen er vejledende for behandlingen [4].



Et registerstudie har undersøgt forekomsten af LN i Danmark mellem 1995 og 2011. I alt 267 patienter var diagnosticeret med LN i 2011. Forekomsten af sygdommen er højere hos kvinder end hos mænd, således er 76 % af patienterne kvinder. Medianalderen for patienter er 42 år [3]. Voclosporin er indikeret til patienter med aktiv LN af klasse III, IV eller V (herunder blandet klasse III/V og IV/V). Ansøger estimerer, at 83 % af LN-patienter hører ind under denne patientgruppe, svarende til 214 patienter pr. år i Danmark.

1.3 Voclosporin

Voclosporin er en calcineurininhibitor. Voclosporin virker ved at binde sig til calcineurin og blokere calcineurin-medieret aktivering af transkriptionsfaktoren FNAT, som driver T-celleimmunrespons. Den immundæmpende aktivitet hæmmer proliferation af lymfocytter, dannelse af T-cellecytokiner og ekspresion af overfladeantigener til T-celleaktivering [11]. Herved kan inflammationen nedbringes. Calcineurininhibitorer, som voclosporin, kan også modulere cytoskelettet i podocytter i glomeruli i nyrerne. Hermed forhindres større molekyler som proteiner i at blive udskilt fra nyrerne [12], hvorved proteinuri kan nedbringes. Calcineurininhibitorer anvendes i dag til behandling af patienter med LN klasse V, som har nefrotoksisk proteinuri. Patienter behandles dog ikke med calcineurininhibitorer i længere perioder, fordi calcineurininhibitorer i sig selv kan være nefrotoksiske og lede til irreversible histologiske ændringer i alle dele af nyrerne ved længere tids behandling [13].

Voclosporin i kombination med mycophenolatmofetil har indikation til behandling af voksne patienter med aktiv lupus nefritis (LN) af klasse III, IV eller V (herunder blandet klasse III/V og IV/V). Voclosporin har ikke andre indikationer.

Den anbefalede dosis af voclosporin er 23,7 mg (tre kapsler af 7,9 mg) to gange dagligt (i alt 47,4 mg/dag).

Voclosporin har ikke *orphan drug*-status og har ikke været igennem *accelerated assessment* i EMA.

1.4 Nuværende behandling

Målet for behandlingen er at bevare nyrefunktionen, reducere sygdomsaktivitet og forebygge opblussen i sygdom. Behandlingen afhænger af typen af lupus glomerulonefritis (klasse I-VI) [4].

Der er som regel ikke indikation for behandling af LN-klasse I og II, da der oftest ikke er tab af nyrefunktion over tid [4].

Induktionsbehandling

For at opnå sygdomsremission behandles patienter med LN-klasse III, IV og V med cyclophosphamid eller mycophenolat mofetil immunosuppression som induktionsbehandling. Behandlingerne er ligestillet i forhold til effektivitet.



Cyclophosphamid gives som 500 mg intravenøs behandling (IV) hver 14. dag til en samlet kumulativ dosis på 3 g (6 doser) i løbet af 3 måneder. Mycofenolat mofetil doseres med 2 g/dag (delt på 2 – 3 daglige doser), der øges over 14 dage til 3 g/dag, hvis det tolereres. Behandlingen fortsættes som vedligeholdelsesbehandling. Hvis der er tegn på svær nyrepåvirkning (f.eks. hastigt aftagende nyrefunktion, halvmåner eller fibrinoid nekroser) kan man vælge at give højere IV dosis cyclophosphamid (0,75-1,0 g pr. måned i 6 måneder). Samtidig med cyclophosphamid eller mycophenolatmofetil gives prednisolon (IV methylprednisolon 0,5 g i 3 dage fulgt af tablet prednisolon 0,5 mg/kg/dag. Der stiles mod prednisolondosis på ≤ 10 mg ved måned 4-6. Ved klinisk svær sygdom kan man evt. starte med 0,7-1 mg/kg/dag IV)[4].

Ved LN klasse V kan ses nefrotoksisk proteinuri. Hvis denne ikke kan nedbringes tilstrækkeligt ved induktionsbehandlingen, kan behandlingen suppleres med en calcineurin-inhibitor (i dansk klinisk praksis anvendes oftest tacrolimus) [4].

Behandlingen i dansk klinisk praksis er i overensstemmelse med de internationale retningslinjer "KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases" [12] og "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" [14].

Omkring 50 % af patienterne opnår tilstrækkeligt respons af behandlingen indenfor et år.

Vedligeholdelsesbehandling

Når remission er opnået, fortsættes behandling med mycophenolatmofetil (1-2 g/dag) eller alternativt azathioprin (1-2 mg/kg/dag) i minimum 3 år. Ofte vil der være behov for at forsætte immundæpende behandling i længere tid. Dosis kan forsøges reduceret alt efter det klinisk forløb. Nogle patienter har behov for vedligeholdelsesbehandling med prednisolon i 2-3 år [4].

Belimumab er et biologisk lægemiddel, som har indikation til behandling af patienter med aktiv lupus nefritis [15]. Belimumab anvendes ikke som induktionsbehandling i dansk klinisk praksis, men anvendes i få tilfælde som tillæg til vedligeholdelsesbehandlingen.

Refraktær sygdom

Evidensen for behandling ved refraktær sygdom er begrænset. Ved refraktær sygdom kan behandling med tacrolimus overvejes (0,06-0,1 mg/kg/dag), og rituximab har i case-studier også vist at kunne inducere remission [4].



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning. Søgningen havde til formål at identificere relevante studier til at vurdere effekt og sikkerhed af voclosporin sammenlignet med mycophenolatmofetil og belimumab. Der blev fundet et direkte sammenlignende fase III-studie mellem voclosporin og mycophenolatmofetil (AURORA 1) samt et fortsættelsesstudie (AURORA 2). Herudover findes et fase II-studie (AURA-LV). Medicinrådet har dog ikke inddraget dette i vurderingen, da fase III-studiet udgør et mere solidt datagrundlag. Der blev ikke fundet direkte sammenlignende studier mellem voclosporin og belimumab. Søgningen identificerede ét studie, der undersøgte belimumab sammenlignet med placebo i tillæg til standardbehandling med mycophenolatmofetil eller cyclophosphamid (BLISS-LN). Medicinrådet vurderer, at belimumab ikke er en relevant komparator i dansk klinisk praksis (se afsnit *Medicinrådets vurdering af komparator*), og derfor inddrager Medicinrådet ikke BLISS-LN.

Medicinrådet accepterer litteratursøgningen.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier

Tabel 1. Studier, som indgår i vurderingen af voclosporin til behandling af LN

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Opfølgningstid	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
AURORA 1 [NCT03021499]	Voksne patienter med aktiv LN klasse III, IV, V (alene eller i kombination med klasse III eller IV).	Voclosporin 23,7 mg to gange dagligt i tillæg til mycophenolat-mofetil 1 g to gange dagligt og lavdosis kortikosteroid.	Placebo og mycophenolat-mofetil 1 g to gange dagligt og lavdosis kortikosteroid.	52 uger	Primært effekt mål: <ul style="list-style-type: none">• Komplet nyrerespons ved uge 52 Sekundære effekt mål: <ul style="list-style-type: none">• Partielt nyrerespons• Sundhedsrelateret livskvalitet• Sygdomsopblussen• Mfl.	Ej anvendt.
AURORA 2 [NCT03597464]	Patienter, som havde gennemført behandling i 52 uger i AURORA 1.	Voclosporin 23,7 mg to gange dagligt i tillæg til mycophenolat-mofetil 1 g to gange dagligt og lavdosis kortikosteroid.	Placebo og mycophenolat-mofetil 1 g to gange dagligt og lavdosis kortikosteroid.	24 måneder (36 måneder total)	Primært effekt mål: <ul style="list-style-type: none">• Uønskede hændelser samt biokemiske og hæmatologiske vurderinger (fra måned 12 til 36) Sekundære effekt mål: <ul style="list-style-type: none">• Komplet nyrerespons• Partielt nyrerespons• Sundhedsrelateret livskvalitet	Ej anvendt.



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Opfølgningstid	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
					<ul style="list-style-type: none">• Sygdomsopblussen• Mfl.	

EMAs *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) har efterspurgt, at ansøger udfører et observationelt PASS-studie i EU for at karakterisere og kvantificere langtids-sikkerhedsprofilen af voclosporin og specifikt belyse usikkerheder vedrørende risiko for malignitet, neurotoxicitet og nefrotoxicitet. Studiet indgår i EMA's risikostyringsplan som et kategori 3-studie.



2.2.1 AURORA 1 og 2

Effekt og sikkerhed af voclosporin sammenlignet med placebo som tillægsbehandling til patienter med lupus nefritis er undersøgt i tre randomiserede, dobbeltblindede, placebo-kontrollerede studier: AURA LV (fase II), AURORA 1 (fase III) og AURORA 2 (fase III-forlængelsesstudie af AURORA 1). AURORA 1 forløb over 52 uger, og patienter, som gennemførte 52-ugers behandling i AURORA 1, havde mulighed for at fortsætte i AURORA 2 i op til yderligere 24 måneder (36 måneder totalt).

I AURORA 1 indgik voksne patienter, som var diagnosticeret med SLE med LN ifølge *American College of Rheumatology* (ACR) kriterierne. Patienterne skulle have påvist LN klasse III, IV eller V (V alene eller i kombination med III eller IV) ved biopsi indenfor 2 år før screeningstidspunktet. LN skulle være aktiv defineret ved, at patienter havde en protein:kreatinin-ratio i urinen (proteinuri) på $\geq 1,5$ mg/mg ($\geq 2,0$ mg/mg ved klasse V) i morgenurinen ved screening. Patienter i AURORA 1, som havde en nyrebiopsi, som var foretaget mere end 6 måneder før screeningstidspunktet, skulle mindst have en fordobling af protein:kreatinin-ratioen i urinen i løbet af de sidste 6 måneder op til screeningen. Patienter med $eGFR \leq 45$ mL/min/1,73 m² var ekskluderet fra studierne.

I AURORA 1 blev patienter randomiseret 1:1 til voclosporin 23,7 mg to gange dagligt (n=179) eller placebo (n=178). I AURORA 2 fortsatte patienter i den behandlingsarm, som de var randomiseret til i AURORA 1 (n=116 i voclosporin-armen og n=100 i placeboarmen), og behandlingen var fortsat dobbeltblindet. Randomiseringen var stratificeret efter biopsiklasse (V alene vs. andre), brug af mycophenolatmofetil på screeningstidspunktet (ja vs. nej) samt region.

Patienter modtog voclosporin gennem hele studieperioden. Alle patienter modtog derudover induktionsbehandling med 0,5 g methylprednisolon IV på dag 0 og 1 (patienter < 45 kg modtog 0,25 g methylprednison), hvorefter alle patienter påbegyndte et tvunget aftrappingsregime af prednison per oral (p.o.) på dag 2, startende på 25 mg/dag (patienter < 45 kg 20 mg/dag), som løbende blev aftrappet. Ved uge 16 skulle prednisolon være aftrappet til 2,5 mg/dag (Tabel 2).

Tabel 2. Aftrappingsregime for prednison

Uge	Prednison (mg/dag)
0-2	20-25
2	15-20
4	10-15
6	10
8	5
16 og efterfølgende uger	2,5



Patienter kunne aftrappe prednison fuldstændigt, hvis det var indikeret klinisk. Patienter med manglende respons (ingen eller minimal ændring i protein:kreatinin-ratioen i urinen) til behandlingen kunne én gang i en periode på fire uger undlade at reducere dosis eller i en periode på to uger øge dosis til den forrige dosis i aftrappingsregimet.

Patienter, som inden studiestart var i behandling med mycophenolatmofetil (op til 3 g/dag), fortsatte denne behandling. Alle andre patienter fik 1 g/dag mycophenolatmofetil, som blev øget til 2 mg/dag efter uge 1. Patienter, som modtog *angiotensin converting enzyme* (ACE)-hæmmere eller angiotensin-receptor-blokkere mod forhøjet blodtryk, kunne fortsætte behandlingen, hvis dosis havde været stabil i fire uger forud for screeningen.

Patienter, som havde et fald i eGFR > 30 % til under 60 mL/min/1,73 m², skulle ophøre behandlingen med studiemedicinen. Hvis eGFR steg til et acceptabelt niveau, kunne patienterne indtræde i studiet igen startende på en lavere dosis lægemiddel.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
Population	Voksne patienter med aktiv LN klasse III, IV, V (alene eller i kombination med klasse III eller IV).	Populationen er i overensstemmelse med den relevante population i dansk klinisk praksis. En større andel patienter i studierne er af asiatisk oprindelse, hvilket bidrager med usikkerhed om overførbare til den danske patientpopulation.	Ej anvendt.
Intervention	Voclosporin 23,7 mg (3 kapsler) to gange dagligt i kombination med standardbehandling (mycophenolatmofetil og induktionsbehandling med prednison).	Dosis af voclosporin er i overensstemmelse med produktresuméet, og det forventes at være den dosis, som vil blive anvendt i dansk klinisk praksis. Dosis af prednison og mycophenolatmofetil er lavere end den dosis, der anvendes i dansk klinisk praksis, hvilket har betydning for vurderingen af voclosporins effekt.	Ej anvendt.



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinerådets vurdering	Anvendt i den sundheds-økonomiske analyse
Komparator	<p>Standardbehandling (mycophenolatmofetil og induktionsbehandling med prednison).</p> <p>Belimumab IV 10 mg/kg på dag 0, 14 og 28 og herefter hver 4. uge i kombination med standardbehandling (mycophenolatmofetil eller cyclophosphamid og højdosis kortikosteroid).</p>	<p>Induktionsbehandling med mycophenolatmofetil og prednison er den relevante komparator i dansk klinisk praksis, men dosis af lægemidlerne er lavere end den dosis, man anvender i dansk praksis.</p> <p>Belimumab anvendes ikke som induktionsbehandling i dansk klinisk praksis og er dermed ikke en relevant komparator.</p>	Ej anvendt.
Effektmål	<p>Komplet nyrerespons ved uge 52, måned 18, 24, 30 og 36.</p> <p>Tid til protein:kreatinin-ratio i urinen \leq 0,5 mg/mg.</p> <p>Partielt nyrerespons ved uge 24 og 52 og ved måned 18, 24, 30 og 36.</p> <p>Tid til 50 % reduktion i protein:kreatinin-ratio i urinen.</p> <p>Ændring i sygdomsaktivitet målt ved SELANA-SLEDAI ved uge 24 og 52.</p> <p>Livskvalitet målt ved SF-36 ved uge 12, 24 og 52.</p> <p>Opblussen af sygdom i nyrerne frem til måned 36.</p> <p>Opblussen af sygdom udenfor nyrerne (aktivitet i SLE) frem til måned 36.</p> <p>Ændring i protein:kreatinin-ratio i urinen fra baseline frem til måned 36.</p>	<p>Virksomheden har medtaget 5 effektmål, som belyser ændring i protein:kreatinin-ratio i urinen. Af disse medtager Medicinerådet kun effektmålene komplet- og partielt nyrerespons.</p> <p>Herudover lægger Medicinerådet vægt på effektmålene opblussen i sygdom i og udenfor nyrerne samt livskvalitet.</p>	Ej anvendt.



2.3.1 Population

Populationen i studierne er voksne patienter med aktiv LN klasse III, IV, V (alene eller i kombination med klasse III eller IV).

En samlet oversigt over baselinekarakteristika i de inkluderede studier kan ses i Tabel 4.

Tabel 4. Baselinekarakteristika for de inkluderede studier

Baselinekarakteristika	AURORA 1 n=357		AURORA 2 n=216	
	Voclosporin n=179	Placebo n=178	Voclosporin n=116	Placebo n=100
Alder, median (range), år	31 (18–62)	32 (18–72)	30,0 (18-59)	33,0 (18-72)
Kvinder, n (%)	161 (90)	152 (85)	105 (90,5)	88 (88,0)
Vægt, gennemsnit (SD), kg	66,49 (17,07)	66,55 (16,11)	66,8 (16,4)	64,9 (14,3)
Region, n (%)				
Asien	52 (29)	52 (29)	IR	IR
Europa og Sydafrika	52 (29)	52 (29)	IR	IR
Latinamerika	49 (27)	48 (27)	IR	IR
Nordamerika	26 (15)	26 (15)	IR	IR
Etnicitet, n (%)				
Kaukasisk	68 (38)	61 (34)	44 (37,9)	40 (40,0)
Sort	26 (15)	19 (11)	18 (15,5)	7 (7,0)
Asiatisk	53 (30)	56 (31)	30 (25,9)	30 (30,0)
Andent†	32 (18)	42 (24)	24 (20,7)	23 (23,0)
Geografisk etnicitet, n (%)				
Latino	57 (32)	59 (33)	39 (33,6)	33 (33,0)
Ikke-Latino	122 (68)	118 (66)	77 (66,4)	67 (67,0)
Ukendt	0	1 (1)	0	0
Tid siden oprindelig LN-diagnose, gennemsnit (SD), år	4,6 (5,1)	4,7 (4,9)	IR	IR



Baselinekarakteristika	AURORA 1 n=357		AURORA 2 n=216	
	Voclosporin n=179	Placebo n=178	Voclosporin n=116	Placebo n=100
Tid siden SLE-diagnose, gennemsnit (SD), år	6,6 (6,4)	6,9 (6,1)‡	IR	IR
Biopsiklasse, n (%)				
Ren klasse III	20 (11)	29 (16)	13 (11,2)	21 (21,0)
Ren klasse IV	91 (51)	77 (43)	64 (55,2)	37 (37,0)
Klasse III/IV	IR	IR	IR	IR
Ren klasse V	25 (14)	25 (14)	17 (14,7)	14 (14,0)
Klasse II og V	0	1 (<1)	0	0
Klasse III+V og IV+V	IR	IR	IR	IR
Klasse III og V	24 (13)	20 (11)	11 (9,5)	12 (12,0)
Klasse IV og V	19 (11)	26 (15)	10 (8,6)	16 (16,0)
Baseline eGFR				
Gennemsnit (SD), mL/min/1,73 m ²	92,1 (30,6)	90,4 (29,0)	94,1 (31,4)	92,0 (28,0)
Høj (≥ 60 mL/min/1,73 m ²), n (%)	146 (82)	144 (81)	IR	IR
Gennemsnit (SD) baseline protein:kreatinin ratio, mg/mg	4,14 (2,71)	3,87 (2,36)	3,9 (2,6)	3,9 (2,5)
Gennemsnit (SD), IU/mL	105,2 (127,7)	94,7 (124,4)	IR	IR
Høj (>10 IU/mL), n (%)	133 (74)	118 (66)	IR	IR
SELENA-SLEDAI, gennemsnit (SD); n	13,2 (6,5); n=177	11,8 (6,1); n=177		
MMF use at screening, n (%)				
Ja	100 (56)	96 (54)	IR	IR



Baselinekarakteristika	AURORA 1 n=357		AURORA 2 n=216	
	Voclosporin n=179	Placebo n=178	Voclosporin n=116	Placebo n=100
Nej	79 (44)	82 (46)	IR	IR
Lægemidler ved baseline mod LN, som virker på renin-angiotensin-systemet (%)	14 (8)	18 (10)	IR	IR
Lægemidler ved baseline mod andet end LN, som virker på renin-angiotensin-systemet (%)	100 (56)	109 (61)	IR	IR

IR=ikke rapporteret.

Patienterne i studierne var i gennemsnit 30-33 år, og størstedelen af patienterne var kvinder (83-91 %). Patienterne havde i gennemsnit været diagnosticeret med LN i 3,2-4,7 år.

60-70 % af patienter i alle studier havde LN klasse III eller IV, og omkring 15 % havde klasse V. Omkring 20-25 % havde klasse V i kombination med III eller IV. LN-biopsiklasse er rapporteret på forskellig vis mellem studierne, men ud fra de tilgængelige tal ser fordelingen sammenlignelig ud mellem studierne.

Den gennemsnitlige eGFR for patienterne i studierne var normal (≥ 90 ml/min/1,73m²), men den gennemsnitlige protein:kreatinin-ratio i urinen var væsentligt forhøjet (3,9 til 5,2 mg/mg) i alle studierne, hvilket indikerer svær nyrepåvirkning [16].

SELENA-SLEDAI-score er opgjort ved baseline i AURORA 1. Den gennemsnitlige score er 12-13, hvilket indikerer svær sygdom.

30-31 % af patienterne i AURORA 1-studiet var af asiatisk etnicitet.

Medicinrådets vurdering af population

Baselinekarakteristika var sammenlignelige mellem studierne. Patienterne i studierne havde betydelig nyresygdom vurderet ud fra både biopsiklasse samt protein:kreatinin-ratioen i urinen.

Medianalderen i studierne var lavere end medianalderen i den danske population (42 år (1.-3. kvartil: 31-56) [3]. En større andel af patienterne i studierne var af asiatisk oprindelse. I den danske population af LN-patienter er kun 11 % af ikke etnisk dansk oprindelse [3]. Effekt, som er påvist i studier foretaget i asiatiske populationer, har tidligere været svære at overføre til en kaukasisk LN-population, og patienter af asiatisk oprindelse kan have andre infektioner og et andet bivirkningsmønster [12]. Medicinrådet vurderer, at dette bidrager med betydelig usikkerhed til vurderingen.



2.3.2 Intervention

Voclosporin i kombination med mycophenolatmofetil administreres som 3 kapsler (23,7 mg i alt) to gange dagligt. Denne dosis er i overensstemmelse med EMA's indikation og er den dosering, som er anvendt i fase III-studierne AURORA 1 og 2. Det er nødvendigt at reducere dosis af voclosporin hos personer, hvor eGFR falder til under 60 ml/min/1,73 m².

Alle patienter fik 1 g/dag mycophenolatmofetil, som blev øget til 2 g/dag efter uge 1. Patienter, som fik 3 g/dag mycophenolatmofetil ved studiestart, kunne fortsætte denne dosis.

Patienterne modtog desuden induktionsbehandling med 0,5 g methylprednisolon IV på dag 0 og 1 (patienter < 45 kg modtog 0,25 g methylprednison), hvorefter alle patienter påbegyndte et tvunget aftrappingsregime af prednison p.o. på dag 2, startende på 25 mg/dag (patienter < 45 kg 20 mg/dag). Ved uge 16 skulle prednison være aftrappet til 2,5 mg/dag (se Tabel 2).

Patienterne kunne modtage rescue-behandling, hvis investigator skønnede, at det var nødvendigt. Patienterne blev behandlet som ikke-responder ved opgørelsen af det primære effektmål, hvis de modtog ≥ 10 mg/dag prednison i ≥ 3 på hinanden følgende dage eller i ≥ 7 dage i alt fra uge 44 til og med uge 52 eller anden rescue-behandling.

Medicinerådets vurdering af intervention

Ved behandling med voclosporin i dansk klinisk praksis vil den godkendte dosering af voclosporin på 23,7 mg to gange dagligt blive anvendt. Voclosporin er undersøgt for op til tre års behandlingsvarighed. På grund af lægemidlets potentielle nefrotoksisitet (se afsnit 1.3) vurderer Medicinerådet dog, at voclosporin ikke er en relevant behandling i en længere periode. I dansk klinisk praksis anvendes calcineurininhibitorer kun til patienter med LN klasse V, der har nefrotoksisk proteinuri, som ikke kan nedbringes tilstrækkeligt ved induktionsbehandlingen alene. Selvom calcineurininhibitorer har en immunmodulerende effekt, er voclosporins primære effekt at forhindre udskillelse af protein over membranen i glomeruli. Derved modvirkes proteinuri, men inflammation påvirkes ikke nødvendigvis.

Voclosporin vil i dansk klinisk praksis gives i tillæg til mycophenolatmofetil. I dansk klinisk praksis vil mycophenolatmofetil dog øges til 3 g/dag, hvis det tolereres. Derudover gives prednisolon som induktionsbehandling.

Dosis af prednison i studierne er lavere end den dosis, som normalt anvendes i dansk klinisk praksis. I dansk klinisk praksis behandles med 0,5 g methylprednisolon i.v. tre dage i træk, mens denne behandling kun gives to dage i studiet. Herefter gives prednisolon som tablet i dosis af 0,5 mg/kg/dag, som aftrappes til ≤ 10 mg/dag ved måned 4-6 [4]. Dosis er altså betydelig lavere i studiet. Medicinerådet vurderer, at den lavere dosering af mycophenolatmofetil og prednison i studiet betyder, at patienter har dårligere mulighed for at opnå behandlingsrespons, og det bidrager med væsentlig usikkerhed om overførbare til dansk klinisk praksis.



2.3.3 Komparator

Ansøger har foretaget analyser mod to komparatorer: placebo i kombination med standardbehandling (mycophenolatmofetil og prednison) og belimumab i kombination med standardbehandling. Standardbehandling er den samme som i interventionsarmen (se afsnit 2.3.2).

Medicinrådets vurdering af komparator

Belimumab anvendes ikke som induktionsbehandling af patienter med aktiv LN i dansk klinisk praksis (se afsnittet "Nuværende behandling"). Medicinrådet vurderer derfor, at belimumab ikke er en relevant komparator.

I dansk klinisk praksis er induktionsbehandling med immunsuppression i kombination med prednisolon standardbehandling. I dansk klinisk praksis anvendes to induktionsregimer, mycophenolatmofetil-baseret eller cyclophosphamid-baseret immunsuppression, til behandling af LN klasse III, IV og V. De to regimer er ligestillede i forhold til effektivitet [16], og Medicinrådet vurderer, at valget af lægemidlerne mycophenolatmofetil i kombination med prednison er repræsentativt som standardbehandling. Dog er dosis af mycophenolatmofetil og prednison i voclosporinstudierne lavere end den dosis, som anvendes i dansk klinisk praksis, som beskrevet i Medicinrådets vurdering af interventionen. Medicinrådet vurderer, at dette har stor betydning for vurderingen, og man må forvente, at behandlingsresponsen i studiets komparatorarm er lavere end det respons, man kunne opnå ved optimal behandling med standardbehandling.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for følgende effektmål:

- Komplet nyrerespons ved uge 52, måned 18, 24, 30 og 36
- Partielt nyrerespons ved uge 24 og 52 og ved måned 18, 24, 30 og 36
- Tid til protein:kreatinin-ratio i urinen $\leq 0,5$ mg/mg
- Tid til 50 % reduktion i protein:kreatinin-ratio i urinen
- Ændring i sygdomsaktivitet målt ved SELANA-SLEDAI ved uge 24 og 52
- Livskvalitet målt ved SF-36 ved uge 12, 24 og 52
- Opblussen i sygdom i nyrene frem til måned 36
- Opblussen i sygdom udenfor nyrene frem til måned 36
- Ændring i protein:kreatinin-ratio i urinen fra baseline frem til måned 36.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Effektmålene 'komplet nyrerespons', 'tid til protein:kreatinin-ratio i urinen $\leq 0,5$ mg/mg', 'partielt nyrerespons ved uge 24 og 52 og ved måned 18, 24, 30 og 36', 'tid til 50 % reduktion i protein:kreatinin-ratio i urinen' og 'ændring i protein:kreatinin-ratio i urinen fra baseline frem til måned 36' belyser alle ændringer i protein:kreatinin-ratio i urinen. Ved uge 24 og 52 er der foretaget døgnurinmålinger, mens målinger på øvrige



tidspunkter er foretaget på spoturin. Der kan være stor variation i protein:kreatinin-ratioen mellem urinprøver. Tredøgnsmålinger af urin giver et mere pålideligt resultat, men Medicinrådet vurderer, at resultater for døgnmålinger kan anvendes. På grund af den store usikkerhed forbundet med målinger foretaget på spoturin (også ved morgenurin), inddrager Medicinrådet kun effektmål baseret på målinger foretaget på døgnurin. Af effektmålene, som belyser protein:kreatinin-ratio i urinen, inddrager Medicinrådet derfor kun effektmålene komplet og partielt nyrerespons. Disse effektmål er i overensstemmelse med behandlingsmål i dansk klinisk praksis.

Medicinrådet lægger stor vægt på effektmålene vedr. opblussen i sygdom samt livskvalitet.

Medicinrådet har efterspurgt data for det samlede forbrug af prednison i hver studiearm, og virksomheden har indsendt dette.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Sammenligningen af voclosporin i tillæg til mycophenolatmofetil med mycophenolatmofetil alene er baseret på det direkte sammenlignende studie AURORA 1 samt forlængelsesstudiet AURORA 2.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet accepterer ansøgers analysemetode, og har ikke fundet anledning til at supplere med øvrige analyser.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 5. Oversigt over effektestimater i AURORA 1 og 2

Effektmål	Voclosporin	Placebo	OR (95 % CI)
Komplet nyrerespons ved uge 52, n/N (%)	73/179 (40,8)	40/178 (22,5)	2,65 (1,6, 4,3)
Partielt nyrerespons ved uge 24, n/N (%)	126/179 (70)	89/178 (50)	2,43 (1,56; 3,79)
Opblussen i sygdom i nyrene fra baseline til måned 36*, n/N (%).			
- Patienter med tilstrækkeligt respons	101/116 (87,1)	73/100 (73,0)	0,85 (0,42; 1,73)
- Patienter med opblussen i nyrene	24/101 (23,8)	19/73 (26,0)	



Effektmål	Voclosporin	Placebo	OR (95 % CI)
Opgblussen i SLE-aktivitet udenfor nyrerne fra baseline til måned 36*, n/N (%).	21/116 (18,1)	14/100 (14,0)	1,33 (0,63; 2,81)
Livskvalitet målt ved SF-36, ændring fra baseline, point (SD)			
- Fysisk funktion	10 (20)	12 (21)	
- Rollefunktion (fysisk)	15 (26)	13 (28)	
- Rollefunktion (psykisk)	10 (26)	10 (26)	
- Vitalitet	7 (17)	8 (17)	
- Psykisk velbefindende	5 (15)	8 (15)	
- Social funktion	11 (26)	11 (28)	
- Smerte	10 (28)	11 (27)	
- Overordnet helbred	8 (17)	7 (19)	
SELENA-SLEDAI, ændring fra baseline til uge 52, point (95% CI)	n=150 -6,0 (-6,7; -5,2)	n=160 -5,5 (-6,3; -4,7)	-0,5 (-1,4; 0,4)
Samlet dosis kortikosteroid, gennemsnit, g/mg (SD)			
- IV methylprednisolon	1,02 (0,29)	1,02 (0,30)	
- Orale kortikosteroider (prednison-ækvivalente doser)	7,09 (4,98)	7,69 (5,25)	

* Effektmålet er opgjort for AURORA 2 populationen.

2.4.3 Komplet nyrerespons

Definition af effektmål

Komplet nyrerespons var i AURORA-studierne defineret ved, at patienten opnåede følgende kriterier:

- ratio af protein:kreatinin i urinen $\leq 0,5$ mg/mg og
- eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m² eller eGFR < 60 mL/min/1,73 m² uden et bekræftet fald i eGFR fra baseline på > 20 %, eller eGFR < 60 mL/min/1,73 m² med et bekræftet fald på > 20 % men uden sygdomsrelateret eller behandlingsrelateret eGFR-relateret uønskede hændelser på tidspunktet for vurderingen og
- modtog ingen rescue medicinering for LN og
- modtog ikke > 10 mg prednison i ≥ 3 på hinanden følgende dage eller i ≥ 7 dage i alt fra uge 44 til og med uge 52.



Ratio af protein:kreatinin i urinen blev målt på urin opsamlet over et døgn. En central komite vurderede, hvorvidt komplet nyrerespons var opnået for hver enkelt patient. Effektmålet blev opgjort ved uge 52.

En større andel patienter opnåede komplet nyrerespons ved uge 52 i voclosporinarmen sammenlignet med placeboarmen i AURORA 1 (Tabel 6). I opfølgingsstudiet AURORA 2 var der ligeledes en større andel patienter, der havde respons i voclosporinarmen sammenlignet med placeboarmen ved 18, 24 og 30 måneder (Tabel 7).

Tabel 6. Komplet nyrerespons ved uge 52 i AURORA 1

	Patienter, n (%)		OR (95% CI)	p-værdi
	Voclosporin N=179	Placebo N=178		
Komplet nyrerespons ved uge 52	73 (40,8)	40 (22,5)	2,65 (1,6, 4,3)	< 0,0001
Delelementer af komplet nyrerespons				
Protein:kreatinin-ratio i urinen \leq 0,5 mg/mg	81 (45,2)	41 (23,0)	3,11 (1,9, 5,0)	< 0,001
eGFR \geq 60 mL/min/1,73 m ² , eGFR < 60 mL/min/1,73 m ² uden et bekræftet fald på > 20 %, eller eGFR < 60 mL/min/1,73 m ² med et bekræftet fald på > 20 %, men uden sygdomsrelateret eller behandlingsrelateret eGFR-relaterede uønskede hændelser på tidspunktet for vurderingen.	147 (82,1)	135 (75,8)	1,50 (0,9, 2,5)	0,129
Modtog ingen "rescue medication" for LN.	163 (91,1)	154 (86,5)	1,62 (0,8, 3,2)	0,164
Modtog ikke > 10 mg/dag prednison i \geq 3 på hinanden følgende dage eller \geq 7 dage i alt fra uge 44 til 52.	156 (87,2)	152 (85,4)	1,26 (0,7, 2,3)	0,465

OR = odds ratio.

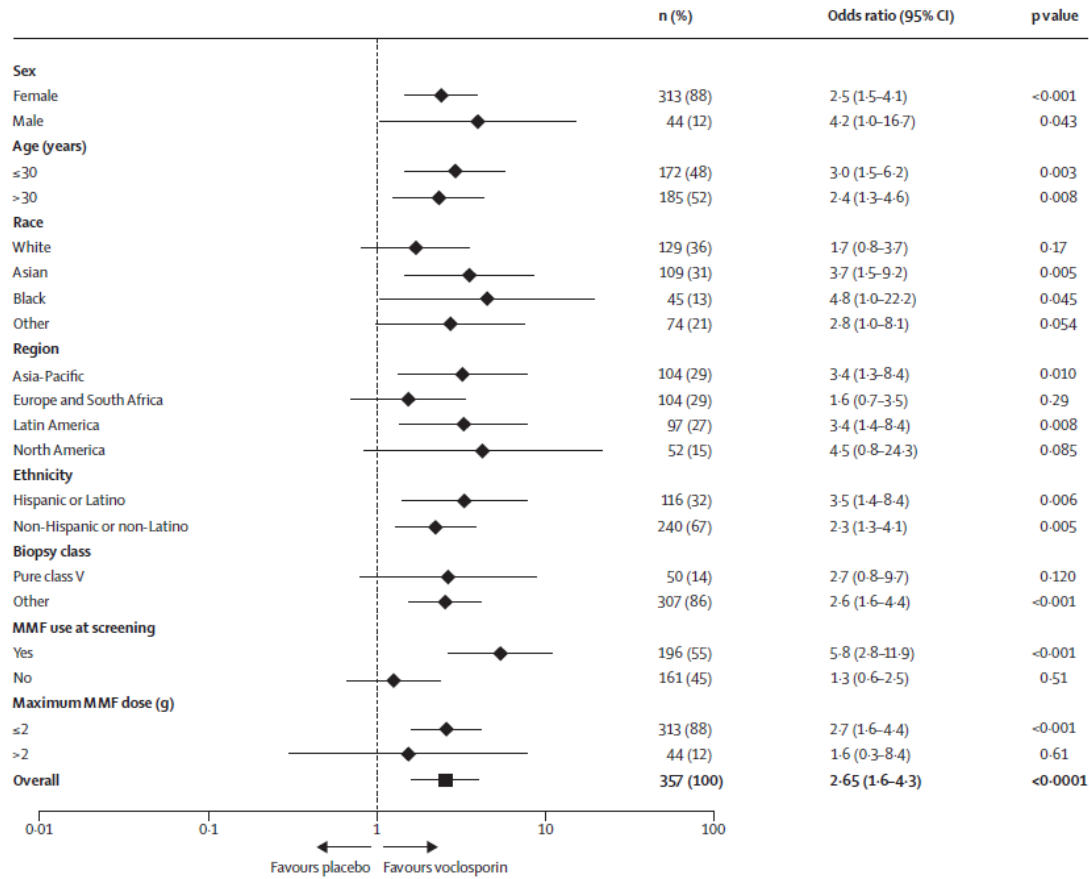
Tabel 7. Komplet nyrerespons fra 18-36 måneder i AURORA 2

	Patienter, n (%)		OR (95% CI)	p-værdi
	Voclosporin N=116	Placebo N=100		
Komplet nyrerespons ved 18 måneder	74 (63,8)	46 (46,0)	2,19 (1,25; 3,83)	0,006
Komplet nyrerespons ved 24 måneder	65 (56,0)	43 (43,0)	1,81 (1,04; 3,16)	0,035
Komplet nyrerespons ved 30 måneder	69 (59,5)	42 (42,0)	2,24 (1,28; 3,92)	0,005
Komplet nyrerespons ved 36 måneder	59 (50,9)	39 (39,0)	1,74 (1,00; 3,03)	0,051



Subgruppeanalyse

Ansøger har foretaget en analyse for komplet nyrerespons i prædefinerede subgrupper. Resultaterne for subgruppeanalyserne kan ses i Figur 1.



Figur 1. Subgruppeanalyse af komplet nyrerespons ved uge 52. MMF: mycophenolatmofetil.

Medicinerådet har efterspurgt responsrater i hver studiearm for subgrupperne 'biopsiklasse' (klasse V og øvrige), 'MMF-brug ved screening' (Ja og Nej), 'maksimal MMF-dose' (≤ 2 og > 2) og etnicitet (kaukasisk/asiatisk/andet), og ansøger har leveret dette.

**Tabel 8. Komplet nyrerespons ved uge 52 per subgruppe**

	Patienter, n/N (%)		OR (95% CI)
	Voclosporin	Placebo	
Biopsiklasse			
Ren klasse V	11/25 (44,0)	6/25 (24,0)	2,74 (0,78; 9,68)
Øvrige	62/154 (40,3)	34/153 (22,2)	2,63 (1,57; 4,41)
Mycophenolatmofetil-brug ved screening			
Mycophenolatmofetil ved screening	44/100 (44,0)	13/96 (13,5)	5,76 (2,78; 11,96)
Ingen mycophenolatmofetil-brug ved screening	29/79 (36,7)	27/82 (32,9)	1,25 (0,64; 2,45)
Maximal mycophenolatmofetil-dosis			
≤ 2 g	70/163 (42,9)	36/150 (24,0)	2,67 (1,61; 4,43)
> 2 g	3/16 (18,8)	4/28 (14,3)	1,56 (0,29; 8,42)
Etnicitet			
Kaukasisk	26/68 (38)	18/61 (30)	1,73 (0,80; 3,72)
Asiatisk	22/53 (42)	10/56 (18)	3,70 (1,48; 9,22)
Øvrige	25/58 (43)	12/61 (20)	3,55 (1,51; 8,36)

Medicinrådets vurdering af komplet nyrerespons

Komplet nyrerespons er et vigtigt behandlingsmål ved behandling af patienter med LN. Det er tidligere påvist i et prospektivt studie, at patienter, som opnår fuldstændig eller partielt nyrerespons ved immunsupprimerende behandling, har større sandsynlighed for overlevelse og overlevelse uden terminal nyreinsufficiens efter 10 år [17]. Medicinrådet betragter dermed dette effektmål som vigtigt. I dansk klinisk praksis defineres komplet nyrerespons ved, at eGFR ikke falder mere end 10 % fra udgangspunktet, samt at proteinuri normaliseres. Den i studiet fastsatte grænse på 0,5 mg/mg protein:kreatinin er noget højere, idet protein:kreatinin-ratioen i urinen fortsat betragtes som forhøjet ved koncentrationer på 150-500 mg/g. Ved baseline har patienter i studiet dog betydeligt højere protein:kreatinin-ratio i urinen, og Medicinrådet betragter derfor grænsen som et udtryk for en betydelig reduktion.



Responset i komparatorarmen er lavt sammenlignet med det respons, som man ville forvente at se i dansk klinisk praksis, hvilket afspejler, at behandlingen i komparatorarmen ikke tilsvare den behandling, patienterne ville modtage i dansk praksis.

Resultaterne for delementerne af effektmålet viser, at forskellen i respons mellem voclosporinarmen og placeboarmen er drevet af en forskel i andelen af patienter i hver arm, som opnår protein:kreatinin-ratio i urinen $\leq 0,5$ mg/mg, mens der ikke er forskel mellem armene for de øvrige delementer. Det er forventeligt, at voclosporin reducerer proteinuri på grund af lægemidlets virkningsmekanisme (se afsnit 1.3). Vedvarende proteinuri kan være nefrotoksisk, hvorfor det er vigtigt, at denne reduceres ved behandlingen, men reduktion i proteinuri alene er ikke et udtryk for, at den underliggende sygdom er i remission. Tidligere studier af calcineurininhibitorer har vist, at behandlingseffekten ophører, når calcineurininhibitoren seponeres [12]. Dette er ikke belyst for voclosporin, men grundet voclosporins virkningsmekanisme vurderer Medicinrådet, at det er sandsynligt, at det samme vil være tilfældet ved behandling med voclosporin.

I subgruppen af patienter, som ikke modtog mycophenolatmofetil ved screening, ser det ud til, at der ikke er bedre effekt af voclosporin sammenlignet med placebo, mens resultaterne for øvrige subgrupper er i overensstemmelse med resultaterne for ITT-populationen. Studiet har ikke styrke til at påvise, om der er en forskel i respons i subgrupper af patienter, og konfidensintervallet for sammenligningen er bredt, hvorfor det ikke er muligt med sikkerhed at konkludere, at der ikke er forskel mellem armene i subgruppen af patienter, som ikke modtog mycophenolatmofetil ved screening. Det kunne dog tyde på, at voclosporin ikke er relevant som standardbehandling til patienter, før de har afprøvet induktionsbehandling med relevante doser af MMF og prednisolon, da der ikke ses yderligere effekt ved tillæg af voclosporin.

Ved subgruppeanalyser af etnicitet i Figur 1 og Tabel 8 ses, at der er en mindre forskel mellem interventions-respons og placebo-respons hos den kaukasiske population, end der er hos den asiatiske population. Samlet bakker dette op om tvivlen om overførbare mellem asiatiske og kaukasiske populationer præsenteret i afsnit 2.3.1.

Procentvis er der i begge arme en større andel patienter, der har respons ved 18 måneder sammenlignet med 12 måneder. Resultater stammer fra fortsættelsesstudiet AURORA 2 ved 18 og efterfølgende måneder, og det er sandsynligt, at patienter, som har god effekt af behandlingen, fortsætter i forlængelsesstudiet, mens patienter, som ikke har tilstrækkelig effekt, udtræder af studiet. Procentvise resultater kan derfor ikke sammenlignes mellem de to studier. Calcineurininhibitorer er nefrotoksiske i sig selv, hvorfor Medicinrådet ikke vurderer, at patienter bør behandles længere end et år [12].



2.4.4 Partielt nyrerespons ved uge 24 og uge 52

Partielt nyrerespons var defineret som 50 % reduktion fra baseline i ratioen af protein:kreatinin i urinen målt på urin opsamlet over et døgn. Effektmålet blev opgjort ved uge 24 og 52. Andelen af patienter, som havde partielt nyrerespons, var større i voclosporinarmen sammenlignet med placeboarmen. Der var ikke flere patienter, der havde partielt nyrerespons ved uge 52 sammenlignet med ved uge 24.

Tabel 9. Partielt nyrerespons defineret ved 50 % reduktion i urinproteinratioen ved uge 24 og 52

	Voclosporin N = 179	Placebo N = 178	OR (95 % CI)	p-value
PRR ved 24 uger, n (%)	126 (70)	89 (50)	2,43 (1,56; 3,79)	< 0,001
PRR ved 52 uger, n (%)	125 (70)	92 (52)	2,26 (1,45; 3,51)	< 0,001

Forkortelser: CI = konfidensinterval; OR = odds ratio; PRR = partial renal response.

Medicinerådets vurdering af partielt nyrerespons

Definitionen af effektmålet er i overensstemmelse med, hvordan partielt nyrerespons (partiell remission) er defineret i dansk klinisk praksis [4]. Ved behandling af lupus nefritis skal 50 % reduktion af albuminurien gerne opnås inden 6 måneder og ikke senere end 12 måneder efter behandlingsstart [4]. Det ser ud til, at de patienter, som har effekt af behandlingen, opnår partielt nyrerespons indenfor 24 uger.

2.4.5 Opblussen af sygdom i nyrene

Studiet har opgjort effektmålet opblussen i sygdom (*flare*) i nyrene. Opblussen i sygdom i nyrene blev vurderet ud fra følgende kriterier:

- en reproducerbar stigning i protein:kreatinin-ratioen i urinen til > 1 mg/mg fra en måling på < 0,2 mg/mg efter opnåelse af respons eller
- en stigning i protein:kreatinin-ratioen i urinen til > 2 mg/mg fra en måling på mellem 0,2 og 0,1 mg/mg efter opnåelse af respons eller
- en fordobling af protein:kreatinin-ratioen i urinen hos patienter med en baselineværdi > 1 mg/mg.

En patient kunne opleve opblussen i sygdommen fra det tidspunkt, hvor de havde opnået et respons til behandlingen. 'Respons til behandlingen' var defineret som protein:kreatinin-ratio i urinen < 0,7 mg/mg. En central vurderingskomité (*Clinical Endpoint Committee*) vurderede, hvorvidt patienter havde haft respons til behandling, og hvorvidt patienten havde oplevet opblussen i sygdommen. Resultaterne er opgjort for den samlede periode (AURORA 1 og 2, 36 måneder i alt) og for år 1, 2 og 3. Resultaterne er opgjort for AURORA 2-populationen, og patienter fra AURORA 1, som ikke fortsatte i AURORA 2, indgår derfor ikke i analysen. Analysen kunne ikke påvise forskel mellem voclosporin og placebo i andelen af patienter, der havde opblussen af sygdommen i nyrene efter at have opnået tilstrækkeligt respons til nogen af tidspunkterne (se Tabel 10).



Tabel 10. Patienter med tilstrækkeligt respons og efterfølgende opblussen i sygdom i nyrerne i AURORA 2

		Voclosporin n (%) N = 116	Placebo n (%) N = 100	OR (95 % CI)	p-value
Samlet (AURORA 1 baseline [Måned 0] til måned 36)	Patienter med tilstrækkeligt respons	101 (87,1)	73 (73,0)	0,85 (0,42; 1,73)	0,662
	Patienter med opblussen i sygdom i nyrerne	<u>24 (23,8)</u>	<u>19 (26,0)</u>		
År 1 (Måned 0 – 12)	Patienter med tilstrækkeligt respons	93 (80,2)	62 (62,0)	0,35 (0,11; 1,07)	0,066
	Patienter med opblussen i sygdom i nyrerne	<u>6 (6,5)</u>	<u>9 (14,5)</u>		
År 2 (Måned 12 – 24)	Patienter med tilstrækkeligt respons	98 (84,5)	68 (68,0)	1,00 (0,38; 2,64)	0,995
	Patienter med opblussen i sygdom i nyrerne	<u>12 (12,2)</u>	<u>8 (11,8)</u>		
År 3 (Måned 24 – 36)	Patienter med tilstrækkeligt respons	101 (87,1)	73 (73,0)	1,43 (0,50; 4,08)	0,504
	Patienter med opblussen i sygdom i nyrerne	12 (11,9)	6 (8,2)		

Forkortelser: CI = konfidensinterval; OR = odds ratio.

Medicinerådets vurdering af opblussen i sygdom i nyrerne

Opblussen af sygdommen i nyrerne er af stor betydning for patienten, fordi opblussen i sygdom medfører et behov for øget behandling, og fordi det medfører øget risiko for tab af nyrefunktion. Analysen kunne ikke påvise, at voclosporin var mere effektivt sammenlignet med placebo til at forhindre opblussen af sygdom i nyrerne hos patienter, der forinden havde opnået tilstrækkeligt respons.



2.4.6 Opblussen i SLE-sygdomsaktivitet udenfor nyrerne

Patienter med lupus nefritis kan opleve systemisk sygdomsaktivitet (SLE udenfor nyrerne), som ligeledes kan være alvorlig for patienten og medføre behov for øget behandling. En central vurderingskomité vurderede ud fra uønskede hændelser, laboratorieprøver og øvrig information, hvorvidt hver enkelt patient havde oplevet opblussen i SLE-sygdomsaktivitet udenfor nyrerne i løbet af studieperioden. Resultaterne er opgjort for AURORA 2-populationen, og patienter fra AURORA 1, som ikke fortsatte i AURORA 2, indgår derfor ikke i analysen. Analysen kunne ikke påvise forskel mellem de to behandlingsarme vedr. dette effektmål.

Tabel 11. Opblussen i SLE-sygdomsaktivitet udenfor nyrerne

	Voclosporin n (%) N = 116	Placebo n (%) N = 100	OR (95 % CI)	p-value
Samlet (AURORA 1 baseline [Måned 0] to Måned 36)	21 (18,1)	14 (14,0)	1,33 (0,63; 2,81)	0,448
År 1 (Måned 0–12)	11 (9,5)	10 (10,0)	0,91 (0,36; 2,30)	0,847
År 2 (Måned 12–24)	4 (3,4)	6 (6,0)	0,54 (0,14; 2,05)	0,367
År 3 (Måned 24–36)	8 (6,9)	2 (2,0)	3,13 (0,80; 12,21)	0,100

Medicinerådets vurdering af opblussen i SLE-sygdomsaktivitet udenfor nyrerne

Målet for behandlingen ved LN er opnåelse af remission og forebyggelse af opblussen i sygdom både i nyrerne og i øvrige organer. SLE-sygdomsaktivitet udenfor nyrerne er et vigtigt effektmål, fordi det har stor betydning for patienten at opleve sygdomsforværring og øget behov for behandling. En del patienter i begge studiearme oplevede opblussen i SLE-sygdomsaktivitet udenfor nyrerne. Voclosporin havde ikke bedre effekt end placebo vedr. dette effektmål, og det ser ikke ud til, at voclosporin var bedre til at opretholde remission sammenlignet med placebo.

2.4.7 Livskvalitet målt ved SF-36

Livskvalitet blev i studiet målt ved det generiske spørgeskema SF-36 ved uge 12, 24 og 52. Resultaterne for hvert domæne af SF-36 ved uge 52 fremgår af Tabel 12.



Tabel 12. SF-36-ændringer fra baseline til uge 52

Domæne (antal besvarelser i hver studiearm n/n)	Voclosporin (N = 179) Gennemsnit (SD)	Placebo (N = 178) Gennemsnit (SD)
Fysisk funktion		
Baseline		
Ændring fra baseline til uge 52		
Rollefunktion (fysisk)		
Baseline		
Ændring fra baseline til uge 52		
Rollefunktion (psyisk)		
Baseline		
Ændring fra baseline til uge 52		
Vitalitet		
Baseline		
Ændring fra baseline til uge 52		
Psykisk velbefindende		
Baseline		
Ændring fra baseline til uge 52		
Social funktion		
Baseline		
Ændring fra baseline til uge 52		
Smerte		
Baseline		
Ændring fra baseline til uge 52		
Overordnet helbred		
Baseline		
Ændring fra baseline til uge 52		



Medicinrådets vurdering af livskvalitet målt ved SF-36

LN er en alvorlig sygdom, som har stor indflydelse på patientens liv. Forbedring i livskvalitet er derfor et vigtigt effektmål for patienten. I begge studiearme sås der en forbedring i livskvalitet indenfor alle domæner af SF-36. Der var ikke forskel i forbedringen i livskvalitet mellem de to arme, og voclosporin var altså ikke mere effektivt end placebo til at opnå forbedring i livskvalitet. Samtidig blev målingerne foretaget ved baseline, uge 24 og uge 52, hvormed Medicinrådet vurderer, at der potentielt har været udsving i livskvalitet i den pågældende tidsperiode, som grundet det sparsomme antal målinger ikke er blevet opfanget.

2.4.8 Sygdomsaktivitet målt ved SELENA-SLEDAI

SELENA-SLEDAI kan anvendes til at vurdere sygdomsaktiviteten ved at registrere tilstedeværelse eller nylig tilstedeværelse af 24 kliniske eller serologiske manifestationer, som vægtes og giver en samlet score mellem 0 og 105. En score fra 6-12 afspejler moderat sygdomsaktivitet, mens en score > 12 afspejler svær sygdomsaktivitet [9,10]. Et fald i scoren afspejler en reduktion i sygdomsaktivitet sammenlignet med en forudgående måling. I begge studiearme sås der et fald i SELENA-SLEDAI-score fra baseline til hhv. uge 24 og 52. Sygdomsaktiviteten var reduceret mest ved uge 52. Der var ingen forskel i effekt mellem de to studiearme.

Tablet 13. Ændring i SELENA-SLEDAI-score fra baseline

Besøg (n/n)	Gennemsnitlig forskel (95 % CI)		Gennemsnitlig forskel vs placebo (95 % CI)	p-value
	Voclosporin N = 179	Placebo N = 178		
Uge 24 (167/172)	-4,5 (-5,4; -3,7)	-4,1 (-5,0; -3,2)	-0,5 (-1,6; 0,6)	0,375
Uge 52 (150/160)	-6,0 (-6,7; -5,2)	-5,5 (-6,3; -4,7)	-0,5 (-1,4; 0,4)	0,277

Forkortelser: CI = konfidensinterval.

I AURORA 2 blev SELENA-SLEDAI målt ved måned 36. Den gennemsnitlige ændring fra baseline var -6,8 (95 % CI: -7,7; -5,9) i voclosporinarmen og -6,1 (95 % CI: -7,1; -5,2) i placeboarmen.

Medicinrådets vurdering af sygdomsaktivitet målt ved SELENA-SLEDAI

SELENA-SLEDAI registrerer sygdomsaktivitet i nyrerne såvel som øvrige organer, og en betydelig forbedring i nyresygdommen vil også kunne registreres på SELENA-SLEDAI-skalaen. I begge behandlingsarme ses en reduktion i SELENA-SLEDAI-score, men ændringen i begge behandlingsarme er små, og Medicinrådet vurderer, at ændringen ikke har stor betydning for patienten.



2.4.9 Samlet dosis af kortikosteroid

Medicinrådet har efterspurgt den samlede dosis af kortikosteroid, som patienter modtog i AURORA 1. Kortikosteroid er effektivt til at reducere sygdomsaktivitet, men høje doser og længere tids behandling er forbundet med betydelig risiko for bivirkninger og udvikling af komorbiditet, hvorfor dosis altid forsøges minimeret.

Tabel 14. Samlet dosis af kortikosteroid fra baseline til uge 52

	Voclosporin N = 178	Placebo N = 178
IV methylprednisolon (g), gennemsnit (SD)	■	■
Orale kortikosteroider (prednison-ækvivalente doser) (mg), gennemsnit (SD)	■	■

Medicinrådets vurdering af samlet dosis af kortikosteroid

Der var ikke betydende forskelle i den samlede dosis af kortikosteroid mellem de to studiearme. Dette afspejler, at det i protokollen blev fremhævet, at behandling med kortikosteroid ud over den protokollere behandling så vidt muligt skulle undgås.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

2.5.1 Sikkerhed af voclosporin

Beskrivelsen af sikkerheden af voclosporin tager udgangspunkt i EMA's produktresumé for voclosporin og de hændelser, som er rapporteret i AURORA 1 og 2.

Den mest almindelige uønskede hændelse og den mest almindelige alvorlige uønskede hændelse i AURORA 1 var infektioner. 18 patienter (10,1 %) i voclosporinarmen vs. 20 (11,2 %) i placeboarmen oplevede alvorlige infektioner, hvoraf de fleste infektioner var alvorlig lungebetændelse. Den næsthøypigste uønskede hændelse var mave-tarm-lidelser, som blev rapporteret af 46,6 % vs. 34,3 % patienter i hhv. voclosporin- og placeboarmen. Hændelserne var hovedsageligt diarré og mavesmerter. 3 patienter (1,7 %) i voclosporinarmen vs. 0 i placeboarmen oplevede alvorlig gastroenteritis.

Det samlede antal alvorlige uønskede hændelser var 37 (20,8 %) i voclosporinarmen vs. 38 (21,3 %) i placeboarmen i AURORA 1. En oversigt over alvorlige uønskede hændelser i AURORA 1 kan ses i Tabel 15.

I begge studiearme var der patienter, som ophørte behandlingen på grund af uønskede hændelser (20 patienter (11,2 %) i voclosporinarmen vs. 26 patienter (14,6 %) i placeboarmen i AURORA 1). De hyppigst rapporterede hændelser, som førte til behandlingsophør, var nyre- og urinvejslidelser.

Sikkerhedsprofilen, som blev set for voclosporin i AURORA 2, var i overensstemmelse sikkerhedsprofilen i AURORA 1.

**Tabel 15. Alvorlige uønskede hændelser i AURORA 1**

	Voclosporin N = 178	Placebo N = 178
Enhver alvorlig uønsket hændelse, n (%)	37 (20,8)	38 (21,3)
Infektioner	18 (10,1)	20 (11,2)
Lungebetændelse	7 (3,9)	8 (4,5)
Gastroenteritis	3 (1,7)	0 (0,0)
Urinvejsinfektion	2 (1,1)	1 (0,6)
Akut pyelonefritis	1 (0,6)	1 (0,6)
Infektion i de øvre luftveje	1 (0,6)	1 (0,6)
Bronkitis	0 (0,0)	3 (1,7)
Nyre- og urinvejslidelser	8 (4,5)	8 (4,5)
Akut nyreskade	4 (2,2)	2 (1,1)
Nedsat nyrefunktion	2 (1,1)	1 (0,6)
Lupus nefritis	1 (0,6)	4 (2,2)
Nyresvigt	1 (0,6)	1 (0,6)
Blod- og lymfesystem-lidelser	4 (2,2)	0 (0,0)
Anæmi	3 (1,7)	0 (0,0)
Vaskulære lidelser	4 (2,2)	3 (1,7)
Hypertension (forhøjet blodtryk)	3 (1,7)	1 (0,6)
Hypertensiv krise	1 (0,6)	2 (1,1)
Muskel- og bindevævslidelser	3 (1,7)	4 (2,2)
Systemisk lupus erythematosus	3 (1,7)	3 (1,7)
Undersøgelser	2 (1,1)	1 (0,6)
Glomerulær filtrationshastighedsfald	1 (0,6)	1 (0,6)
Åndedræts-, thorax- og mediastinumsygdomme	1 (0,6)	2 (1,1)
Pleural effusion	1 (0,6)	1 (0,6)



	Voclosporin N = 178	Placebo N = 178
Generelle lidelser og tilstande på administrationsstedet	1 (0,6)	1 (0,6)
Generaliseret ødem	1 (0,6)	1 (0,6)

Bivirkninger af særlig interesse

Forhøjet blodtryk var en bivirkning med særlig interesse, fordi voclosporin er en calcineurininhibitor, og denne bivirkning er kendt for andre calcineurininhibitorer. 20,2 % af patienterne i voclosporinarmen vs. 8,4 % i placeboarmen oplevede forhøjet blodtryk.

Fald i eGFR er også en kendt bivirkning ved andre calcineurininhibitorer, og var derfor også en bivirkning med særlig interesse i voclosporin-studierne. I AURORA 1 oplevede 43 patienter (24,2 %), som modtog voclosporin, vs. 15 patienter (8,4 %), som modtog placebo, fald i eGFR, og fald i eGFR var den hyppigste årsag til dosisreduktion (22,5 % i voclosporinarmen vs. 6,2 % i placeboarmen).

Der er set tegn på forlænget QT-interval i kliniske og ikke-kliniske studier af voclosporin [18].

Dødsfald

I AURORA 1 døde tre patienter i placeboarmen i løbet af studietiden (to som følge af lungebetændelse og en som følge af sepsis). Yderligere to patienter i placeboarmen døde mere end 30 dage efter, de havde modtaget sidste dosis studiemedicin. I voclosporinarmen var der ét dødsfald mere end 30 dage efter, at patienten havde modtaget den sidste dosis studiemedicin. I løbet af AURORA 2 døde 4 patienter i placeboarmen. 3 dødsfald skyldtes covid 19-infektion, mens et dødsfald skyldtes en lungeemboli. Der var ingen dødsfald i voclosporinarmen.

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

De hyppigst rapporterede uønskede hændelser ved behandling med voclosporin var infektioner. En øget forekomst af infektioner er forventeligt hos patienter, som modtager immunsupprimerende behandling. Medicinerådet bemærker, at flere patienter i voclosporinarmen sammenlignet med placeboarmen oplevede mave-tarm-lidelser og alvorlig gastroenteritis.

Det var nødvendigt at justere dosis af voclosporin for en stor andel patienter som følge af fald i eGFR, og nyrerelaterede hændelser var den primære årsag til behandlingsophør. Selvom fald i eGFR er en forventet bivirkning ved behandling med calcineurininhibitorer som voclosporin, vurderer Medicinerådet, at det udgør en betydelig risiko for patienten.



3. Samlet vurdering

I studierne af voclosporin behandles patienter med lavere doser af mycophenolatmofetil og prednison, end de doser, man ville anvende i dansk klinisk praksis. Samtidig aftrappes prednison hurtigere i studierne, end man gør i dansk klinisk praksis, og Medicinrådet vurderer, at patienterne i studiet er underbehandlede sammenlignet med dansk klinisk praksis. Medicinrådet vurderer, at andelen af patienter, som opnåede komplet nyrerrespons i studierne, er lav, særligt i placeboarmen, og at det er sandsynligt, at flere patienter ville opnå respons, hvis patienterne fik optimeret behandlingen med mycophenolatmofetil og prednison.

Deleffektmålene af komplet nyrerrespons viste, at forskellen mellem voclosporin og placebo alene var drevet af en forskel i andelen af patienter, som opnåede en reduktion i protein:kreatinin-ratio i urinen. Voclosporin er en calcineurininhibitor, og calcineurininhibitorer kan reducere proteinuri ved at modulere cytoskelettet i podocytter i basalcellemembranen i nyrene, uden at den underliggende inflammation behandles. Ved SLE er det helt centralt at kontrollere inflammationen, idet manglende sygdomskontrol resulterer i en ringere prognose for patienten. Ved behandling af LN er det dermed vigtigt, at inflammationen, som er årsagen til sygdommen, behandles for at opnå en vedvarende forbedring i nyrefunktionen og for at mindske risikoen for opblussen i sygdom. Studierne viste ikke en forskel i effekt på andelen af patienter, som oplevede opblussen i sygdom i eller udenfor nyrene, ligesom der heller ikke sås forskel i effekt på SELENA-SLEDAI-skalaen, der måler sygdomsaktivitet. Dette bidrager med tvivl om, hvorvidt voclosporin har en effekt på den underliggende inflammation.

Studierne har ikke belyst, hvorvidt reduktionen i proteinuri er vedvarende efter behandlingsophør. Det er kendt for andre calcineurininhibitorer, at effekten på proteinuri ophører, når behandlingen seponeres, og det er overvejende sandsynligt, at det samme vil være tilfældet ved behandling med voclosporin [12].

I dag anvendes calcineurininhibitorer i få tilfælde i dansk klinisk praksis til behandling af patienter med LN klasse V, som har nefrotisk proteinuri, som ikke kan nedbringes alene ved induktionsbehandlingen. Længere tids behandling med calcineurininhibitorer kan dog være nefrotoksisk, hvorfor behandlingen kun anvendes i en kortere periode.

Behandling med voclosporin er forbundet med en række bivirkninger, blandt andet oplevede en del patienter fald i eGFR, som nødvendiggjorde dosisreduktion.

Medicinrådet vurderer, at voclosporin ikke er relevant som standardbehandling til patienter i dansk klinisk praksis. Medicinrådet har derfor ikke udført en sundhedsøkonomisk analyse.



4. Referencer

1. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus. StatPearls Publishing; 2022.
2. Musa R, Brent LH, Qurie A. Lupus nefritis. I: StatPearls (internet). StatPearls Publishing.; 2023.
3. Hermansen M-LF, Lindhardsen J, Torp-Pedersen C, Faurschou M, Jacobsen S, Hermansen ML, et al. Incidence of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis in Denmark: A Nationwide Cohort Study. J Rheumatol [internet]. 2016 [citeret 16. juni 2023];43:1335–44. Tilgængelig fra: www.jrheum.org
4. Dansk Nefrologisk Selskab. Glomerulonephritis - Lupus Nephritis. 2020.
5. Dansk Reumatologisk Selskab. Systemisk Lupus Erythematosus (NBV) [internet]. 2014 [citeret 17. august 2022]. Tilgængelig fra: [https://danskeumatologi.dk/nbv/sygdomme/systemisk-lupus-erythematosus/#:~:text=Definition Systemisk lupus erythematosus \(SLE,eller andre organer i kroppen.](https://danskeumatologi.dk/nbv/sygdomme/systemisk-lupus-erythematosus/#:~:text=Definition Systemisk lupus erythematosus (SLE,eller andre organer i kroppen.)
6. Patienthåndbogen på sundhed.dk. Systemisk lupus erythematosus (SLE) - Patienthåndbogen på sundhed.dk [internet]. 2019 [citeret 30. juni 2022]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/knogler-muskler-og-led/sygdomme/oevrige-sygdomme/systemisk-lupus-erythematosus-sle/>
7. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis and Rheumatology. 2019;71(9):1400–12.
8. Lægehåndbogen på sundhed.dk. Systemisk Lupus Erythematosus (SLE) - Lægehåndbogen på sundhed.dk [internet]. 2019 [citeret 17. oktober 2022]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/reumatologi/tilstande-og-sygdomme/systemiske-inflammationer/systemisk-lupus-erytematosus-sle/>
9. GLADMAN DD, IBAÑEZ D, UROWITZ MB. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. J Rheumatol. 2002;29(2):288–91.
10. Touma Z, Urowitz MB, Taghavi-Zadeh S, Ibañez D, Gladman DD. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 responder index 50: Sensitivity to response at 6 and 12 months. Rheumatology (United Kingdom). 2012;51(10):1814–9.
11. European Medicines Agency. Produktresumé - voclosporin. 2023.



12. Official Journal of the International Society of Nephrology. KDIGO 2021 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF GLOMERULAR DISEASES [internet]. 2021. Tilgængelig fra: www.kidney-international.org
13. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. Bd. 4, Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2009. s. 481–508.
14. 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):S713–23.
15. European Medicines Agency. Produktresumé - belimumab. 2023.
16. Dansk Nefrologisk Selskab. Kronisk nyresygdom: Analysemetoder og klinisk evaluering Rekommandationer for vurdering af glomerulær filtrationsrate og albuminuri [internet]. 2015 [citeret 27. juni 2023]. Tilgængelig fra: <https://nephrology.dk/vejledninger/ckd-mbd/kronisk-nyresygdom/>
17. Chen YE, Korbett SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ, Roberts JL, et al. Value of a Complete or Partial Remission in Severe Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* [internet]. 2008 [citeret 1. august 2023];3(1):46. Tilgængelig fra: [/pmc/articles/PMC2390978/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16111111/)
18. European Medicines Agency. Lupkynis: EPAR - Public Assessment report [internet]. 2022. Tilgængelig fra: www.ema.europa.eu/contact



5. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende gigtsygdomme

Formand	Indstillet af
Annemarie Lyng Svensson <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Reumatologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
Salome Kristensen (næstformand) <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Thomas Andersen <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Rikke Asmussen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Grith Petersen Eng <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Maria Krogstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Ane Hornbæk Mortensen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Per Damkier <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Henrik Leffers <i>1. reservelæge</i>	DANBIO
Pernille Hurup Duhn <i>Overlæge</i>	Dansk Reumatologisk Selskab
Connie Ziegler <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Lene Mandrup Thomsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Lars Erik Bartels <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Philip Bennett <i>Overlæge</i>	Dansk Reumatologisk Selskab



6. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	21. februar 2024	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk