



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Lupkynis (woklosporyna)
we wskazaniu:**

w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.1.2024

Data ukończenia: 11 kwietnia 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.).

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane określone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane określone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

¹ podstawa prawna określeń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

² podstawa prawna określeń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
AR	Analiza racjonalizacyjna
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	Brak danych
BIP	Biuletyn Informacji Publicznych
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
CD	Cena detaliczna
CEA	Analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CUA	Analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CZN	Cena zbytu netto
DDD	Definiowana Dawka Dobowa (ang. Daily. Defined Dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EBM	Medycyna oparta na dowodach (ang. evidence-based medicines)
eGFR	Szacowane przesączanie kłębuszkowe (ang. estimated glomerular filtration rate)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GFR	Współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICER	Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (ang. incremental cost-effectiveness ratio)
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio)
IS	Istotność statystyczna
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301, z późn. zm.)
LY	Lata życia (life years)
MD	Różnica średnich (ang. mean difference)

mITT	Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem i innymi kryteriami ograniczającymi liczebność (ang. modified intention-to-treat)
MMF	Mykofenolan mofetylu
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	Liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OBS	Okres obserwacji
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PKB	Produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	Poziom odpłatności
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality-adjusted life year)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. Randomized controlled trial)
RD	Różnica ryzyka (ang. Risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RP	Rada Przejrzystości
RR	Ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. Risk sharing scheme)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious adverse event)
SD	Odchylenie standardowe (ang. Standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAE	Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse event)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146)
VCS	Woklosporyna
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania

Wnioskodawca

Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

Wytyczne AOTMiT

Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	12
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	37
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	40
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	41
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	41
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	53
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	59
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	59
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	60

4.3.	Komentarz Agencji	61
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	64
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	64
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	64
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	65
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	70
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	70
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	71
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	75
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	76
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	77
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	77
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	77
5.4.	Komentarz Agencji	78
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	80
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	80
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	80
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	83
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	84
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	85
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	86
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	87
6.4.	Komentarz Agencji	87
7.	Analiza racjonalizacyjna	88
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	89
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	90
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	93
11.	Kluczowe informacje i wnioski	94
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	98
13.	Źródła.....	100
14.	Załączniki.....	102

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 1 lutego 2024 r,
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2122.2023.10.RBO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Lupkynis (voclosporinum), kapsułki miękkie, 7,9 mg, 180 kaps., GTIN: 05038256999927
 - Wnioskowane wskazanie:
w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V)
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Ryczałt
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Lupkynis (voclosporinum), kapsułki miękkie, 7,9 mg, 180 kaps., GTIN: 05038256999927: [REDACTED]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Holandia

Wnioskodawca

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Holandia

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 1.02.2024 r., znak PLR.4500.2122.2023.10.RBO (data wpływu do AOTMiT 1.02.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Lupkynis (voclosporinum), kapsułki miękkie, 7,9 mg, 180 kaps., GTIN: 0503825699927

we wskazaniu określonym stanem klinicznym: w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V).

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.02.2024 r., znak OT.423.0.1.2024.2.KO. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.03.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

- Analiza problemu decyzyjnego Lupkynis (woklosporyna) w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym klasy mieszanej III/V i IV/V), [REDACTED], Wersja 1.2, Warszawa 2023
- Analiza kliniczna Lupkynis (woklosporyna) w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym klasy mieszanej III/V i IV/V), [REDACTED], Wersja 1.2, Warszawa 2023
- Analiza ekonomiczna Lupkynis (woklosporyna) w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym klasy mieszanej III/V i IV/V), [REDACTED], Wersja 1.2, Warszawa, 2023
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia Lupkynis (woklosporyna) w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym klasy mieszanej III/V i IV/V), [REDACTED], Wersja 1.2, Warszawa 2023
- Analiza racjonalizacyjna Lupkynis (woklosporyna) w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym klasy mieszanej III/V i IV/V), [REDACTED], Wersja 1.2, Warszawa 2023
- Odpowiedź na uwagi zawarte w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych
- Aneks do analizy klinicznej Lupkynis (woklosporyna) w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym klasy mieszanej III/V i IV/V), Wersja 1.2, Warszawa, 2023

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Lupkynis (voclosporinum), kapsułki miękkie, 7,9 mg, 180 kaps., GTIN: 05038256999927
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L04AD03 Leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny
Substancja czynna	Woklosporyna
Wnioskowane wskazanie	w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V)
Dawkowanie	Zalecana dawka wynosi 23,7 mg (trzy kapsułki miękkie 7,9 mg), dwa razy na dobę. Zaleca się stosowanie produktu leczniczego Lupkynis w sposób konsekwentny, maksymalnie zbliżony do 12-godzinnego schematu dawkowania, przy minimalnym odstępie między każdą dawką wynoszącym 8 godzin. W przypadku pominięcia dawki należy ją jak najszybciej przyjąć w ciągu 4 godzin od pominięcia dawki; po upływie okresu dłuższego niż 4 godziny należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej jako następnej dawki. Lupkynis należy stosować w połączeniu z mofetylu mykofenolanem. Lekarze powinni oceniać skuteczność leczenia co najmniej co 24 tygodnie i przeprowadzać odpowiednią analizę stosunku ryzyka do korzyści w celu kontynuowania terapii.
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Woklosporyna jest immunosupresyjnym inhibitorem kalcyneuryny, który hamuje kalcyneurynę w sposób zależny od dawki do maksymalnej dawki 1,0 mg/kg mc. Aktywacja limfocytów wiąże się ze wzrostem wewnątrzkomórkowych stężeń wapnia. Kalcyneuryna jest fosfatazą zależną od wapnia/kalmoduliny, której aktywność jest wymagana do indukowania produkcji i proliferacji limfocytów T. Działanie immunosupresyjne prowadzi do hamowania proliferacji limfocytów, produkcji cytokin T oraz ekspresji antygenów powierzchniowych aktywacji komórek T.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Lupkynis (ostatnia aktualizacja: 29.08.2023 r., data dostępu: 5.03.2024 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 września 2022 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Lupkynis jest wskazany w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową (ang. lupus nephritis, LN) klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V).
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Źródło: ChPL Lupkynis (ostatnia aktualizacja: 29.08.2023 r.)

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczony do obrotu jest również produkt Lupkynis w dawce 7,9 mg w opakowaniu: 576 kapsułek miękkich.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Lupkynis nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Lupkynis (voclosporinum), kaps. miękkie, 7,9 mg, 180 kaps., GTIN: 0503825699927: XXXXXXXXXX
Kategoria dostępności refundacyjnej	w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	Ryczałt
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	XXXXXXXXXX

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie odpowiada wskazaniu zarejestrowanemu. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego produkt leczniczy Lupkynis jest wskazany w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową (ang. lupus nephritis, LN) klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V).

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego Lupkynis w ramach katalogu A1, tj. leki refundowane dostępne w aptece na receptę. Lek będzie dostępny dla pacjentów na poziomie odpłatności ryczałtowej. Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Lupkynis zakładają finansowanie go w ramach nowej grupy limitowej.

Zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy (...) *nie jest możliwe włączenie leku Lupkynis do jednej z już istniejących grup limitowych, gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby tę samą nazwę międzynarodową oraz udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 Ustawy o refundacji.*

Wnioskowanie o utworzenie nowej grupy limitowej jest w opinii Analityków Agencji zasadne.

Instrument dzielenia ryzyka

XXXXXXXXXX

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) to choroba autoimmunologiczna rozwijająca się wskutek złożonych zaburzeń układu odpornościowego, prowadzących do przewlekłego procesu zapalnego w wielu tkankach i narządach.

Jawną nefropatię toczniową (LN, ang. *Lupus nephritis*) stwierdza się u ~50% chorych, zwykle w ciągu 3-36 mies. od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych SLE (nefropatia może być także pierwszym i jedynym objawem

SLE). Nefropatia toczniowa rozwija się głównie wskutek odkładania się kompleksów immunologicznych w nerkach; może przebiegać jako przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek, często z zespołem nerczycowym i/lub postępującym zmniejszeniem GFR, gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek mogące prowadzić do zespołu nefrytycznego (u ~10% chorych z nefropatią toczniową), śródmiąższowe zapalenie nerek z tubulopatią mogące przebiegać pod postacią kwasicy cewkowej dalszej, często z hiperkaliemią. U 10-30% chorych z nefropatią toczniową dochodzi do schyłkowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego.

W klasyfikacji ICD-10 nefropatia toczniowa określona jest jednym z poniższych kodów:

- N08.5: Zaburzenia kłębuszków nerkowych w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej, w tym zaburzenia kłębuszków nerkowych w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego;
- N16.4: Zaburzenia cewkowo-śródmiąższowe nerek w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej, w tym zaburzenia cewkowo-śródmiąższowe nerek w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego.

Źródło: Szczeklik 2021, APD Wnioskodawcy

Epidemiologia

Częstość występowania SLE w populacji rasy białej wynosi 20-50/100 000. Zapadalność szacuje się na 3-5/100 000 osób rocznie. Wartości obu wskaźników są większe w populacji Afroamerykanów i Azjatów. Kobiety chorują 6-10-krotnie częściej niż mężczyźni. Największa zapadalność dotyczy kobiet w wieku prokreacyjnym. Blisko 2/3 zachorowań występuje między 16. a 55. r.ż.

Szacuje się, że u 40% do 60% pacjentów, u których zdiagnozowano SLE ostatecznie rozwinię się LN. Przy czym w badaniu Mahajan 2020 wskazano, że 7-31% chorych z SLE ma LN w chwili rozpoznania tocznia układowego, a u wielu LN rozwija się wraz z progresją choroby (ok. 30% w ciągu 1 roku, ok. 40% w ciągu 5 lat i 40-48% w ciągu 15 lat).

Na podstawie badań chorych z LN w Wielkiej Brytanii, Norwegii i Danii określono częstość występowania LN w Europie i wynosi ona około 0,4 do 0,6 na 100 000 osób, z szacunkową częstością występowania LN w tych krajach zawierającą się w zakresie od 4,4 do 14 na 100 000 osób (Eilertsen 2011, Hermansen 2016, Patel 2006). Inny przegląd, oparty na epidemiologicznej bazie danych z 2013 roku wykazał, że ogólna częstość występowania LN (na 100 000 osób) skorygowana według płci i wieku wyniosła 16,1 we Francji, 11,2 w Niemczech, 28,0 we Włoszech, 13,0 w Hiszpanii i 10,3 w Wielkiej Brytanii (Yang 2013 ab).

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących bezpośrednio populacji wnioskowanej tj. obejmującej chorych na LN klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/IV o IV/V)

Źródło: Szczeklik 2021, Mahajan 2020, Barber 2018, Hanly 2016, Eilertsen 2011, Hermansen 2016, Patel 2006, APD Wnioskodawcy

Rokowanie

Rokowanie w toczniowym zapaleniu nerek wiąże się z klasą histopatologiczną, zaawansowaniem niewydolności nerek i nasileniem białkomoczu. Klasa 1 (zmiany minimalne) i klasa 2 (proliferacyjna mezangialna) cechują się dobrym rokowaniem długoterminowym. Od klasy 3. rokowanie znacznie się pogarsza. Zależy ono m.in. od czasu rozpoczęcia leczenia.

Dzięki wczesnemu rozpoznaniu i wdrożeniu odpowiedniego leczenia 5-letnie przeżycie od chwili rozpoznania nefropatii toczniowej klasy IV jest wysokie i wynosi 85%. Nawet u 25% chorych z LN w ciągu 10 lat rozwija się krańcowa niewydolność nerek. U chorych z LN, u których pomimo leczenia utrzymuje się białkomocz > 1,0 g na dobę, obserwuje się powolny postęp przewlekłej choroby nerek, co w końcu doprowadza do konieczności leczenia nerkozastępczego.

W tych przypadkach do obrazu morfologicznego nefropatii toczniowej mogą dołączyć inne zmiany związane z wieloletnim nadciśnieniem tętniczym, przyjmowaniem leków nefrotoksycznych, cukrzycą czy też otyłością.

Źródło: Zdrojewski 2012

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono dane na podstawie danych pochodzących z bazy NFZ za lata 2014–2023 (dane do czerwca 2023 r.) dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodów ICD-10:

- M32 - toczeń rumieniowaty układowy (z podkodami: M32.1 - toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów lub układów; M32.8 - inne postacie tocznia rumieniowatego układowego; M32.9 - toczeń rumieniowaty układowy, nieokreślony);

- N08.5 - Zaburzenia kłębuszków nerkowych w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej, w tym zaburzenia kłębuszków nerkowych w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego;

- N16.4 - Zaburzenia cewkowo-śródmiąższowe nerek w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej, w tym zaburzenia cewkowo-śródmiąższowe nerek w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego.

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 4. Liczebność populacji z rozpoznaniami związanymi z toczniem rumieniowatym i jego powikłaniami nerkowymi wg danych z bazy NFZ

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10:					
	M32	M32.1	M32.8	M32.9	N08.5	N16.4
2014	13 290	970	3 527	3 611	581	25
2015	13 854	938	3 583	3 747	785	27
2016	13 545	969	3 517	3 977	572	19
2017	13 711	979	3 758	4 235	667	16
2018	13 597	965	3 787	4 312	640	7
2019	13 476	989	3 844	4 411	676	15
2020	12 406	893	3 385	4 014	587	14
2021	12 516	968	3 609	4 451	522	14
2022	12 438	1 051	3 666	5 019	526	13
2023*	9 639	750	2 896	3 717	413	9

*dane do 06.2023 r.

Stanowiska eksperckie

W czasie prac nad raportem otrzymano trzy opinie od ekspertów klinicznych. Prof. Jerzy Świerkot, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii oraz prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska, Konsultant Krajowa w dziedzinie reumatologii wskazali oszacowania własne dotyczące liczebności wnioskowanej populacji. Natomiast prof. Andrzej Więcek wskazał, że nie posiada takich danych. Szczegółowe dane w zakresie liczebności populacji zawarte w nadesłanych opiniach zawiera poniższa tabela.

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jerzy Świerkot Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii
Obecna liczba chorych w Polsce		
toczeń rumieniowaty układowy	18 500 [^]	Okolo 18,5 tys. [#]
nefropatia toczniowa	7 400 [^]	Ok 50 % chorych na toczeń tj. ok. 9 tys. chorych ^{##}
czynna nefropatia toczniowa klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/IV i IV/V)	5 400 [^]	Okolo 2000 chorych ^{##}
Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją*		
toczeń rumieniowaty układowy	1 295 [^]	Ok. 370 [#]
nefropatia toczniowa	740-1 110 [^]	Ok. 900 ^{##}
czynna nefropatia toczniowa klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/IV i IV/V)	540-810 [^]	Ok. 160 ^{##}

* obliczone przez Analityków na podstawie odsetków wskazanych przez eksperta

[^] na podstawie: 1. Fanouriakis A, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update Ann Rheum Dis 2024;83:15–29. doi:10.1136/ard-2023-224762

2. Chong, K.M.; Jiang, H.; Lo, E.A.G.; Hong, W.-Z.; Wong, E.T.-Y.; Chan, G.C.; Cho, J. Therapeutic Drug Monitoring in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Utility and Gaps. J. Clin. Med. 2024, 13, 451. <https://doi.org/10.3390/jcm13020451>

3. CHPL Voclosporyna

4. Stajszczyk M, Majdan M, Kwiatkowska B i wsp. Raport Polskie towarzystwa Reumatologicznego. TRU w Polsce. Warszawa 2023

5. Rupal A, Avasare, Yelena Drexler, Dawn J, Caster, Alla Mitrofanova, and J. Ashley Jefferson Management of Lupus Nephritis: New Treatments and Updated Guidelines KIDNEY360 4: 1503–1511, 2023. doi: <https://doi.org/10.34067/KID.0000000000000230>

6. John G. Hanly et al The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study doi:10.1093/rheumatology/kev311

Stajszczyk M., Majdan M., Kwiatkowska B., Batko B., Samborski W. Toczeń rumieniowaty układowy w Polsce – medyczne i społeczne aspekty choroby oraz strategia leczenia. Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Warszawa 2023. ISBN 978-83-955345-4-6

Mahajan A, Amelio J, Gairy K, et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and endstage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. Lupus 2020; 29: 1011–20. doi:<https://doi.org/10.1177/0961203320932219>

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk>;
- World Health Organization (WHO): <https://www.who.int>.
- American College of Physicians (<https://www.acponline.org>);
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk>);
- The Royal Australian College of General Practitioners (<https://www.racgp.org.au>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov);
- TripDatabase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- strony towarzystw naukowych związanych z leczeniem tocznia rumieniowatego:
 - Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, PTR (<https://reumatologia.ptr.net.pl/>);
 - British Society for Rheumatology (<https://www.rheumatology.org.uk/>);
 - American College of Rheumatology (<https://rheumatology.org/>);
 - European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR (<https://www.eular.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.02.2024 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w latach 2021-2023 ze względu na fakt, iż lek Lupkynis został zarejestrowany przez EMA w roku 2022, a przez FDA w roku 2021.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 opracowania wytycznych: KDIGO 2024 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), EULAR 2023 (European Alliance of Associations for Rheumatology) oraz GLOSAL 2023 (Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases). Nie odnaleziono dokumentów opublikowanych przez polskie organizacje³.

Leczenie indukcyjne

U chorych z LN klasy III/IV±V, wszystkie odnalezione opracowania jako podstawowe opcje stosowane w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (GKS) w terapii immunosupresyjnej wymieniają:

- analogii kwasu mykofenolowego (MPAA), np. mykofenolan mofetylu (MMF);
- cyklofosamid w niskich dawkach (L-CYC) – schemat EuroLupus;
- MPAA i inhibitor kalcyneuryny (CNI), gdy nie stwierdzono ciężkiego upośledzenia czynności nerek (eGFR ≤45 ml/min na 1,73 m²);
- MPAA / L-CYC + belimumab (BEL).

³odnaleziono podsumowanie informacji z pełnej wersji wytycznych KDIGO 2021 opublikowane w języku polskim (KDIGO 2021a). Ze względu na fakt, iż w niniejszym rozdziale przedstawiono zaktualizowane wytyczne KDIGO 2024 odstąpiono od opisanego powyższego dokumentu.

Wytyczne KDIGO 2024 wskazują je jako terapie pierwszego wyboru, przy czym schemat GKS + MPAA + CNI zalecany jest do stosowania, gdy nie stwierdzono ciężkiego upośledzenia czynności nerek (np. eGFR ≤ 45 ml/min na $1,73$ m²). Ogółem schemat GKS + MPAA + CNI zalecany jest u chorych z względnie zachowaną funkcją nerek i białkomoczem nerczycowym, prawdopodobnie spowodowanym rozległym uszkodzeniem podocytów, a także u chorych z nietolerancją MPAA w standardowej dawce lub u chorych, którzy nie są w stanie lub nie chcą stosować schematów leczenia z CYC. Wśród inhibitorów kalcyneuryny (CNI) woklosporyna (VCS) lub takrolimus (TAC) stanowią leki preferowane (cyklosporynę należy rozważyć przy braku dostępności VCS lub TAC).

Wybór terapii powinien być podjęty w oparciu o indywidualne cechy pacjenta. Odnośnie do wyboru terapii i doboru dawki wytyczne KDIGO 2024 podkreślają również znaczenie zapobiegania potencjalnym niekorzystnym skutkom, które mogą wynikać ze stosowania dużych dawek glikokortykoidów, cyklofosfamidu w dużych dawkach oraz neurotoksyczności CNI. Zaznaczają również, że pacjenci z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek (pacjenci w stadium CKD G3b – G5) byli często wykluczani z badań klinicznych.

W kontekście zastosowania technologii wnioskowanej – woklosporyny (VCS) wytyczne KDIGO 2024 wskazują m.in., iż w zakresie porównania terapii trójlekowej (VCS + GKS w zmniejszonych dawkach + standardowe dawki MMF) względem MMF + GKS (PLC) w przeprowadzonych badaniach RCT uzyskano poprawę w zakresie uzyskania odpowiedzi nerkowej głównie ze względu na wpływ na redukcję białkomoczu. Wskazano również na podobną częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Przy czym wykazania nadal wymaga długoterminowy efekt schematów immunosupresyjnych zawierających CNI na zachowanie funkcji i wydolności nerek.

Natomiast wg wytycznych EULAR 2023 leczenie pierwszego wyboru u chorych z aktywnym proliferacyjnym LN stanowi L-CYC lub MMF w skojarzeniu z GKS. Należy też rozważyć leczenie belimumabem w skojarzeniu z L-CYC lub MMF lub leczenie CNI, zwłaszcza VCS lub TAC w skojarzeniu z MMF. Ostateczna decyzja o leczeniu powinna zależeć od indywidualnej charakterystyki pacjenta (w tym klasy histologicznej, wyjściowego poziomu GFR i białkomoczu), obecności objawów pozanerkowych, chorób współistniejących, ryzyka toksyczności, dostępu do leków oraz od kosztów i preferencji pacjentów.

Zgodnie z wytycznymi GHOSAL 2023 u pacjentów z LN klasy III/IV±V, u których nie udało się osiągnąć redukcji białkomoczu o co najmniej 25% po 2–3 miesiącach leczenia GKS + MPAA lub na końcu cyklu leczenia cyklofosfamidem, sugeruje się dodanie belimumabu (zwłaszcza jeśli utrzymuje się aktywność immunologiczna) lub CNI (zwłaszcza jeśli utrzymuje się znaczny białkomocz). Stosowanie indukcyjnej potrójnej terapii immunosupresyjnej GKS + MPAA + CNI zalecane jest u pacjentów z białkomoczem >3 g/24h lub całkowitym zespołem nerczycowym, przy eGFR ≥ 45 ml/min./ $1,73$ m² w przypadku przeciwwskazań/nietolerancji MPAA lub potrzeby redukcji dawki GKS. W wytycznych GHOSAL 2023, schemat CNI + GKS +/- MPAA w zależności od poziomu białkomoczu wymieniany jest jako zalecany w leczeniu indukcyjnym w toczniowym zapaleniu nerek klasy V (nefropatia błoniasta).

Leczenie podtrzymujące

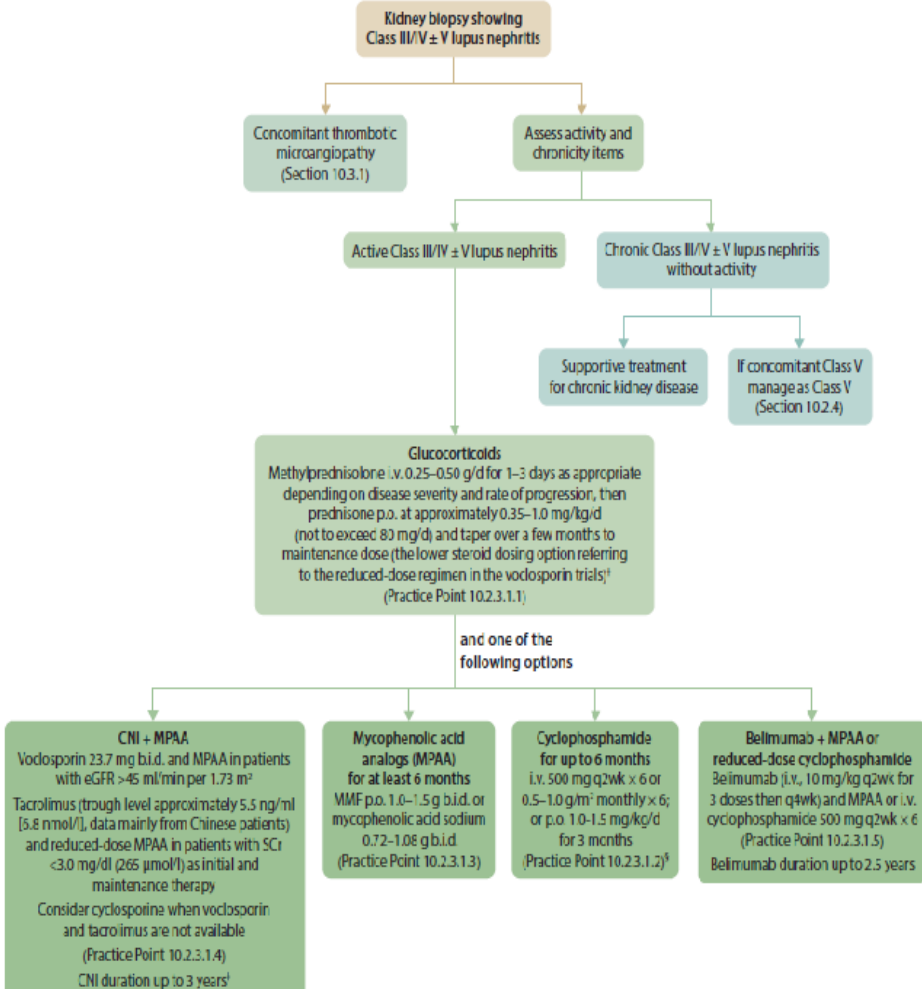
W leczeniu podtrzymującym zalecane jest stopniowe zmniejszanie dawki GKS ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa ich długotrwałego stosowania.

W wytycznych KDIGO 2024 wskazuje się, że po zakończeniu leczenia indukcyjnego preferowane jest rozpoczęcie leczenia terapią podtrzymującą analogiem kwasu mykofenolowego. Przy czym, u pacjentów leczonych w ramach leczenia indukcyjnego potrójnymi schematami immunosupresyjnymi, obejmującymi belimumab lub CNI (w tym VCS) jako dodatek do standardowej terapii immunosupresyjnej, można kontynuować leczenie potrójnym schematem immunosupresyjnym jako leczenie podtrzymujące. Terapię AZA można rozważyć w szczególnych przypadkach, np. u chorych z nietolerancją lub brakiem dostępu do MMF lub u chorych rozważających ciążę.

Według wytycznych EULAR 2023 u chorych leczonych początkowo MMF w monoterapii lub w skojarzeniu z belimumabem lub CNI należy kontynuować stosowanie tych leków, natomiast AZA lub MMF powinny zastąpić CYC u chorych początkowo leczonych CYC w monoterapii lub w skojarzeniu z belimumabem.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dotyczących nefropatii toczniowej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
KDIGO 2024 (Międzynarodowe)	<p>Leczenie indukcyjne – LN klasy III/IV±V</p> <p>U chorych z czynnym LN klasy III, IV, III+V lub IV+V jako leczenie pierwszego wyboru zalecane jest leczenie glikokortykosteroidami (GKS) w skojarzeniu z jednym z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • analogi kwasu mykofenolowego (MPAA) [rekomendacja 1B] lub • cyklofosamid podawany dożylnie w małych dawkach (L-CYC) [rekomendacja 1B] lub • belimumab (BEL) oraz albo MPAA albo L-CYC [rekomendacja 1B] lub • MPAA i inhibitor kalcyneuryny (CNI), kiedy czynność nerek nie jest poważnie zaburzona (wielkość przesączania kłębuszkowego w nerkach [eGFR] >45 ml/min/1,73 m²) [rekomendacja 1B]. <p>Dodatkowo w dokumencie przedstawiono zalecenia praktyczne (ang. Practice Point):</p> <p>Początkowe leczenie schematem immunosupresyjnym obejmującym CNI (woklosporynę, takrolimus lub cyklosporynę) może być preferowane u pacjentów ze względnie zachowaną czynnością nerek i białkomoczem nerczycowym, prawdopodobnie spowodowanym rozległym uszkodzeniem podocytów. Może być również preferowane u pacjentów, którzy nie tolerują standardowej dawki MPAA, lub którzy nie mogą lub nie chcą stosować schematów opartych na cyklofosamidzie.</p> <p>U pacjentów, którzy stosowali potrójne schematy immunoterapii, które uwzględniały belimumab i CNI dodane do standardowej immunoterapii, <u>można kontynuować leczenie w fazie podtrzymującej z pomocą potrójnej immunoterapii</u>. Jeżeli u pacjenta, w ramach terapii podtrzymującej nie można zastosować leków z grupy MPAA lub azatiopryny, należy rozważyć zastosowanie: CNI, mizorybiny lub leflunomidu.</p>  <p>Rysunek 1. Rekomendowane podejście do terapii inicjującej w aktywnym toczniowym zapaleniu nerek klasy III/IV. Ostrożność jest uzasadniona gdy inhibitory kalcyneuryny (CNI) są stosowane u pacjentów ze znacząco osłabioną czynnością nerek, ze względu na zwiększoną podatność na poważne konsekwencje wynikające z nefrotoksyczności CNI.</p>

Leczenie podtrzymujące – LN klasy III/IV±V

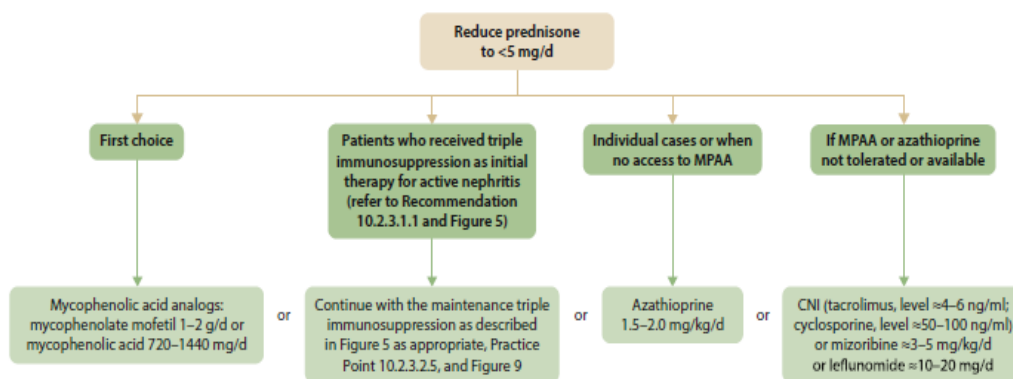
Po zakończeniu leczenia indukcyjnego rekomenduje się rozpoczęcie leczenia terapią podtrzymującą MPAA [rekomendacja 1B]. Zaleca się stosowanie leczenia immunosupresyjnego podtrzymującego w celu utrzymania odpowiedzi na leczenie inicjujące oraz zapobiegania zaostrzeniom choroby.

U chorych z **czynnym LN klasy III, IV, III+V lub IV+V** opcje terapeutyczne w leczeniu podtrzymującym obejmują:

- leczenie pierwszego wyboru – zaleca się stosowanie GKS w dawce zredukowanej do <5 mg/d w skojarzeniu z MMF w dawce 1-2 g/d lub MPA w dawce 720-1440 mg/d. Na początku fazy podtrzymującej zalecana dawka MMF to 750-1000 mg BID, a zalecana dawka MPA to 540-720 mg BID;
- indywidualne wskazanie lub brak dostępu do MPAA – AZA w dawce 1,5-2 mg/kg/d. Leczenie podtrzymujące AZA należy rozważyć u chorych z nietolerancją MPAA, lub chorych rozważających ciężę, lub gdy MPAA nie jest dostępny;
- w przypadku niedostępności lub nietolerancji MPAA i AZA – zaleca się stosowanie: o takrolimusu w dawce 4-6 ng/ml, albo
- cyklosporyny A w dawce 50-100 ng/ml, albo
- mizorybiny w dawce 3-5 mg/kg/d, albo
- leflunomidu w dawce 10-20 mg/d.

W przypadku stosowania GKS w terapii podtrzymującej należy zmniejszyć dawkę do najmniejszej możliwej, z wyjątkiem chorych, u których za pomocą GKS leczone są pozanerkowe objawy tocznia. Odstawienie GKS należy rozważyć w przypadku utrzymania całkowitej odpowiedzi na leczenie przez ≥12 mies.

U chorych, którzy osiągnęli całkowitą remisję objawów nerkowych i nie mają pozanerkowych objawów SLE, leczenie immunosupresyjne nie powinno trwać krócej niż 36 miesięcy.



Rysunek 2. Rekomendowane podejście do terapii podtrzymującej w toczniowym zapaleniu nerek klasy III/IV.

Leczenie LN klasy V

W przypadku LN klasy V w biopsji nerek należy monitorować białkomocz oraz przeciwdziałać i leczyć powikłania (np. zakrzepicy, dyslipidemii, obrzęków). Jeśli białkomocz się zwiększy i/lub wystąpią jego powikłania (np. zakrzepica, dyslipidemia, obrzęki), należy rozważyć leczenie immunosupresyjne:

- w przypadku białkomoczu nie nerczycowego należy stosować blokadę RAS i kontrolować ciśnienie tętnicze, stosować leczenie immunosupresyjne w zależności od objawów pozanerkowych SLE, stosować hydroksychlorochinę;
- w przypadku zespołu nerczycowego należy stosować blokadę RAS i kontrolować ciśnienia tętniczego, stosować skojarzone leczenie immunosupresyjne GKS i inny lek (np. MMPA, CYC, CNI, rytuksymab, azatiopryna), stosować hydroksychlorochinę.

Leczenie nerkozastępcze

Chorzy, u których rozwinie się niewydolność nerek mogą być leczeni hemodializą, dializą otrzewnową lub należy rozważyć przeszczepienie nerki, przy czym przeszczepienie nerki jest preferowane w stosunku do długotrwałej dializy.

Postępowanie w przypadku nawrotu

Po uzyskaniu całkowitej lub częściowej remisji, nawrót LN powinien być leczony tą samą terapią indukcyjną, która była stosowana do uzyskania pierwotnej odpowiedzi, lub alternatywną zalecaną terapią pierwszego rzutu.

Poziom i jakość dowodów naukowych: 1 – „zalecamy”; większość pacjentów powinno otrzymać rekomendowane działanie; 2 – „sugerujemy”; działanie można realizować w zależności od potrzeb i preferencji pacjenta.

A – wysokiej jakości dowody naukowe, B – umiarkowanej jakości, C – niskiej jakości, D – bardzo niskiej jakości

**EULAR 2023
(Europa)**

Pacjenci z aktywnym proliferacyjnym toczniowym zapaleniem nerek powinni otrzymywać dożylnie niską dawkę cyklofosfamid - schemat EuroLupus (1a/A) lub MMF (1a/A) i GKS (metyloprednizol podany pulsacyjnie, a następnie niska dawka doustnie). Należy też rozważyć terapię skojarzoną belimumabem (z CYC-L lub MMF (1b/A)) lub CNI (zwłaszcza woklosporyną lub takrolimusem w skojarzeniu z mykofenolanem, (1b/A)).

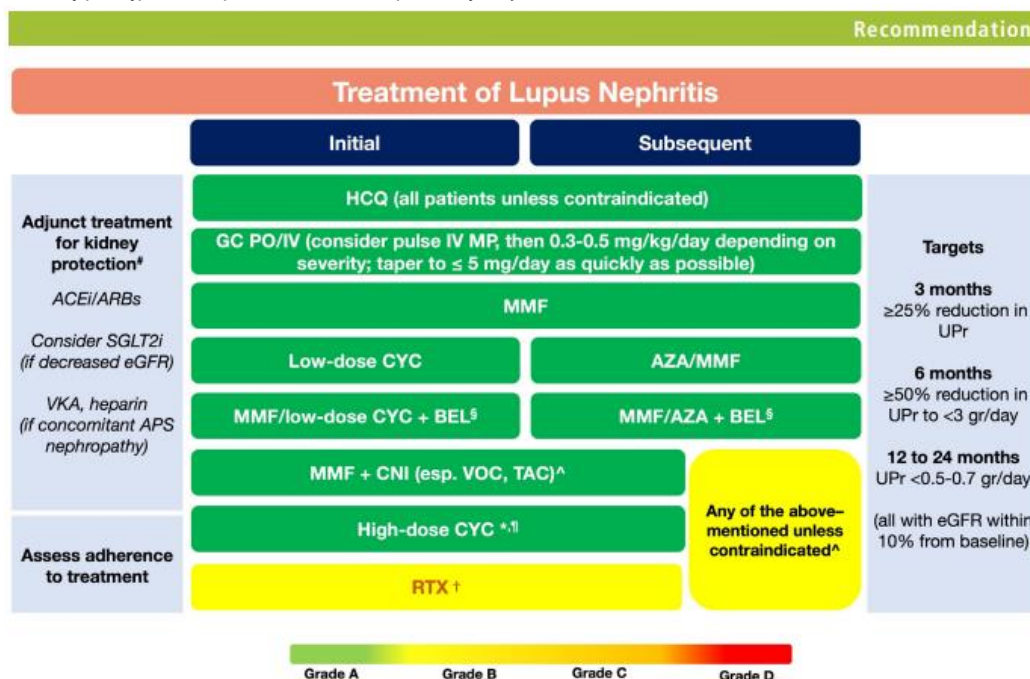
Ostateczna decyzja o leczeniu czynnej LN powinna zależeć od indywidualnych cech pacjenta m.in. (klasa histologiczna, wyjściowy poziom GFR, białkomocz), obecności objawów pozanerkowych, chorób współistniejących, ryzyka toksyczności, dostępu do leków i preferencji pacjenta.

Jeżeli u pacjentów z wcześniej nieleczoną LN nie zostanie wybrana terapia skojarzona, należy rozważyć leczenie uzupełniające belimumabem lub woklosporyną u pacjentów, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca w ciągu 3–6 miesięcy.

Po uzyskaniu odpowiedzi nerek leczenie LN należy kontynuować przez co najmniej 3 lata (rekomendacja 2b/B).

U chorych leczonych początkowo MMF w monoterapii lub w skojarzeniu z belimumabem lub CNI należy kontynuować stosowanie tych leków (rekomendacja 1a/A), natomiast AZA lub MMF powinien zastąpić CYC u chorych początkowo leczonych CYC w monoterapii [rekomendacja 1a/A] lub w skojarzeniu z belimumabem (rekomendacja 1a/A).

Ścieżkę postępowania przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 3 Schematy leczenia toczniowego zapalenia nerek. Na rysunku schematy nie zostały uporządkowane względem preferencji (na podstawie EULAR 2023).

Skróty: ARB – blokery receptora angiotensyny; BEL – belimumab; HCQ – hydroksychlorochina; SGLT2i – inhibitory transportera sodu i glukozy 2; VKA – antagoniści witaminy K

[§]BEL należy zawsze podawać w skojarzeniu z MMF lub L- CYC w leczeniu początkowym oraz z MMF lub AZA w leczeniu podtrzymującym

[^]CNI należy podawać w połączeniu z MMF

*szczególnie zalecane w przypadku występowania niekorzystnych czynników prognostycznych: zmniejszonego eGFR, potwierdzonej histologicznie obecności półksiężyców lub martwicy włóknikowatej lub ciężkiego zapalenia śródmiąższowego. Przedłużenie stosowania H-CYC do fazy podtrzymania odnosi się do ciężkich przypadków LN, w których po sześciu miesięcznych pulsach CYC można podawać pulsy CYC co dwa miesiące lub co kwartał

[†]w przypadku choroby nawrotowej lub opornej, zwłaszcza po niepowodzeniu schematów opartych na CYC

[#] oprócz ogólnych środków ochronnych, takich jak ochrona przed UV, ćwiczenia fizyczne, rezygnacja z palenia papierosów, zrównoważona dieta, szczepienia, utrzymanie w normie masy ciała, ciśnienia, stężenia lipidów, glukozy

Poziom i jakość dowodów naukowych:

A - spójne badania poziomu 1

B - spójne badania poziomu 2 lub 3, bądź ekstrapolacje z badań poziomu 1

C - badania poziomu 4 lub ekstrapolacje z badań poziomu 2, lub 3

D - dowody poziomu 5 lub niespójne/niejednoznaczne badania dowolnego poziomu

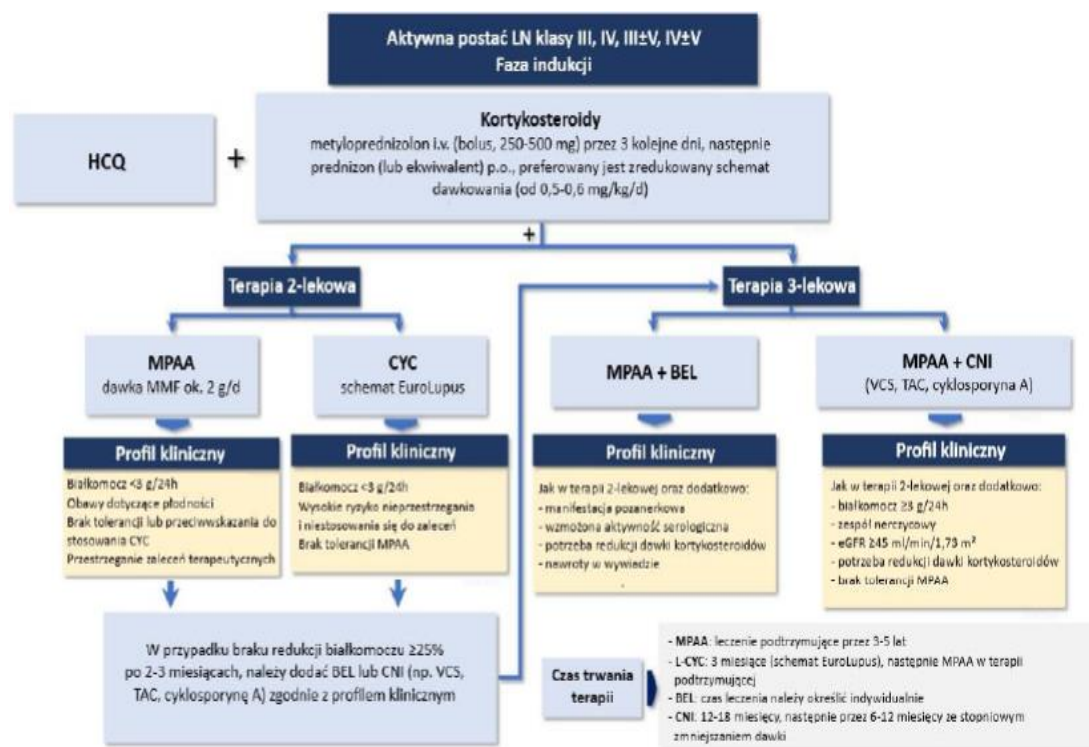
<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>

**GHOSAL 2023
(Hiszpania)**Leczenie indukcyjne w toczniowym zapaleniu nerek klasy III/IV ± V

- U pacjentów z białkomoczem <3 g/24h, z dobrym *compliance*, w wieku rozrodczym lub przeciwwskazaniami/nietolerancją cyklofosfamidem sugeruje się podwójną terapię immunosupresyjną GKS + MPAA.

- U pacjentów z białkomoczem <3 g/24h, z ryzykiem braku przestrzegania zaleceń terapeutycznych (ang. risk of therapeutic non-compliance) lub przeciwwskazaniami/nietolerancją wobec MPAA sugeruje się podwójną terapię immunosupresyjną GKS + CYC (schemat EuroLupus) .

- U pacjentów, u których nie udało się osiągnąć redukcji białkomoczu o co najmniej 25% po 2–3 miesiącach leczenia GKS + MPAA lub na końcu cyklu leczenia cyklofosfamidem, sugeruje się dodanie belimumabu (zwłaszcza jeśli utrzymuje się aktywność immunologiczna) lub CNI (zwłaszcza jeśli utrzymuje się znaczny białkomocz). Stosowanie indukcyjnej potrójnej terapii immunosupresyjnej GKS + MPAA + CNI zalecane jest u pacjentów z białkomoczem >3 g/24h lub całkowitym zespołem nerczycowym, przy eGFR ≥45 ml/min/1,73 m² w przypadku przeciwwskazań/nietolerancji MPAA lub potrzeby redukcji dawki GKS.

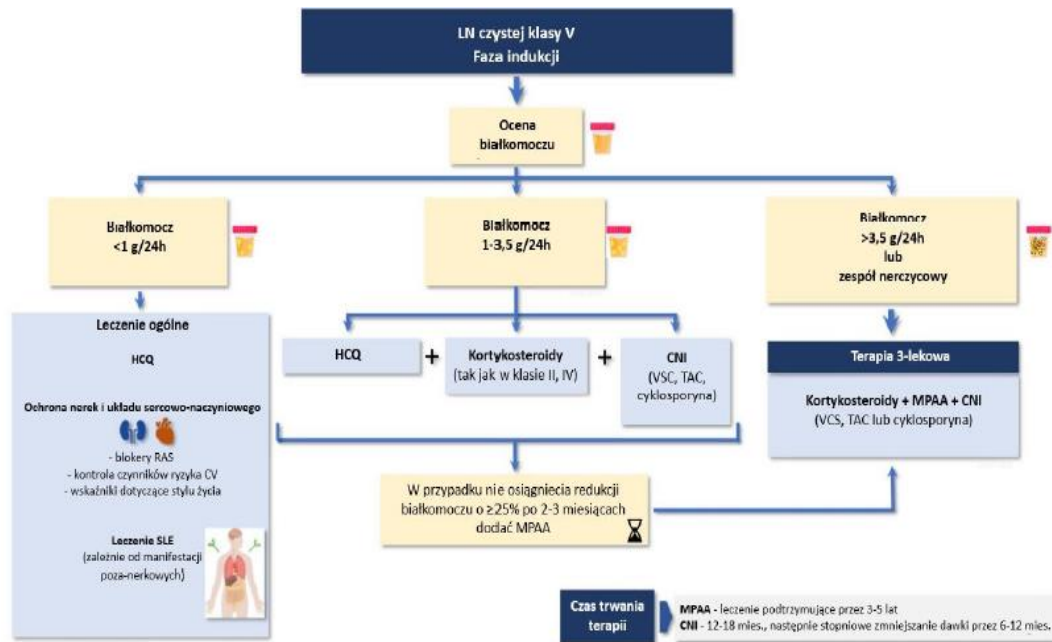


Rysunek 4. Leczenie inicjujące dla klas III/IV ± V (APD wnioskodawcy – na podstawie GHOSAL 2023)

Dawkowanie: HCQ: dawka początkowa 4-5 mg/kg/dobę (maksymalnie 400 mg/dobę; jeśli eGFR <30 ml/min/1,73 m², nie przekraczać 200 mg na dobę). Analogi kwasu mykofenolowego (MPAA): dawka równoważna 2 g mykofenolanu mofetylu (MMF); CNI: VCS (23,7 mg dwa razy dziennie przez 1-2 lata, nie jest wymagany docelowy poziom we krwi); TAC (dawka początkowa 0,05-0,07 mg/kg/dobę, docelowe stężenie we krwi 4-7 ng/ml); cyklosporyna (dawka początkowa 100-200 mg na dobę, docelowe stężenie we krwi 60-100 ng/ml).

Leczenie indukcyjne w toczniowym zapaleniu nerek klasy V (nefropatia błoniasta)

1. U pacjentów z białkomoczem w zakresie 1,0-3,5 g/24h zalecane jest podwójne leczenie immunosupresyjne kortykosteroidami i **CNI** (takrolimus, **woklosporyna**, cyklosporyna). W przypadku gdy po 3-4 miesiącach leczenia nie została uzyskana zmniejszenia białkomoczu o co najmniej 25%, a zwłaszcza gdy współistnieje uporczywa aktywność immunologiczna, zaleca się dodanie MPAA.
2. U pacjentów z białkomoczem >3,5 g/24h lub całkowitym zespołem nerczycowym zalecane jest potrójne leczenie immunosupresyjne z kortykosteroidami, **CNI** (takrolimus, **woklosporyna**, cyklosporyna) i MPAA.



Rysunek 5. Leczenie inicjujące dla klas III/IV ± V (APD wnioskodawcy – na podstawie GHOSAL 2023)

Leczenie podtrzymujące w toczniowym zapaleniu nerek klasy III/IV ± V

U pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek klasy V, leczonych początkowo kortykosteroidami i CNI, zmniejszenie dawki kortykosteroidów powinno być zgodne z zaleceniem: schemat niskich dawek kortykosteroidów w leczeniu podtrzymującym (np. prednizon w dawce 2,5-5 mg/dobę od szóstego miesiąca leczenia), jednak taki schemat musi być dostosowany do charakterystyki pacjenta. Odstawienie kortykosteroidów w miesiącu 18-24 jest zalecane u pacjentów z kliniczną i serologiczną remisją. W przypadku CNI zalecane jest 12- 18 miesięcy leczenia, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki przez 6-12 miesięcy (lub 12-18 miesięcy u pacjentów z PR i znacznym białkomoczem).

LN klasy III / IV ± V oraz czystej klasy V Faza podtrzymania			
Terapia inna niż leczenie immunosupresyjne		Leczenie immunosupresyjne	
HCQ	Stosowanie przez całe życie, o ile nie ma przeciwwskazań lub braku tolerancji	Kortykosteroidy	Prednizon p.o. 2,5-5 mg/dzień U chorych z kliniczną i immunologiczną remisją należy rozważyć odstawienie kortykosteroidów po co najmniej 18-24 miesiącach
Blokery RAS (ACEi lub ARB)	Dawka zależna od docelowego ciśnienia krwi Białkomocz ≤0,5-0,7 g / 24h	MPAA (MMF w dawce ok. 2 g)	U chorych z kliniczną i immunologiczną remisją należy stopniowo zmniejszać dawkę po 18-24 miesiącach i odstawić lek po co najmniej 3-5 latach
Nowe leki o działaniu ochronnym na nerki i redukujące białkomocz (SGLT2i, MRA, leki skierowane przeciwko endotelinie)	Nieliczna, ale zwiększająca się ilość dowodów Optymalizacja redukcji białkomoczu Ochrona układu sercowo-naczyniowego	AZA	W przypadku nietolerancji MPAA Dawka 1,5-2 mg/kg/dzień Zmniejszanie dawki i odstawienie leku tak samo jak w przypadku MPAA
Czynniki zwiększające ryzyko CV: nieprawidłowa masa ciała, zwiększone ciśnienie krwi, palenie, niewłaściwa dieta (obfita w sól i lipidy), brak aktywności fizycznej	Istotne dowody kliniczne i epidemiologiczne	BEL	Brak tolerancji lub przeciwwskazania do stosowania HCQ i/lub kortykosteroidów Chorzy z nawracającym LN Utrzymujące się manifestacje poza-nerkowe Utrzymująca się i zwiększona aktywność serologiczna
		CNI (VCS, TAC, cyklosporyna)	Po 9-18 miesiącach leczenia, należy stopniowo redukować dawkę przez 6-13 miesięcy w przypadku chorych z CR i 12-24 miesięcy w przypadku chorych z PR Leczenie należy dopasować indywidualnie do chorego zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji

Rysunek 6. Leczenie podtrzymujące w toczniowym zapaleniu nerek klasy III/IV ± V APD wnioskodawcy – na podstawie GHOSAL 2023)

Poziom i jakość dowodów naukowych: nie przedstawiono

Skróty: AZA – azatiopryna; RTX – rytuksymab; L-CYC – cyklofosfamid w małej dawce; H-CYC – cyklofosfamid w dużej dawce; MPAA - analogi kwasu mykofenolowego; MMF – mykofenolan mofetylu; TAC – takrolimus; LN – nefropatia toczniowa; BEL – belimumab; VCS – woklosporyna; CNI – inhibitory kalcyneuryny; GKS – glikokortykosteroidy;

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano trzy opinie od ekspertów klinicznych, prof. dr hab. n. med. Jerzego Świerkota, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie reumatologii, prof. dr hab. n. med. Brygidy Kwiatkowskiej, Konsultant Krajowej w dziedzinie reumatologii, prof. dr hab. n. med. Andrzeja Więcka, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie nefrologii oraz od Magdaleny Misuno, przedstawiciela organizacji pacjenckiej Fundacja Toczeń Polska. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jerzy Świerkot Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Więcek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii
Istotny klinicznie punkt końcowy	Remisja choroby lub niska aktywność TRU Poprawa białkomoczu zgodnie z zaleceniami EULAR: redukcja w białkomoczu (1) o 25% po 3 miesiącach, (2) o 50% po 6–12 miesiącach i (3) do < 0,5–0,7 g/24 godziny po 12–24 miesiącach, wraz ze stabilnym eGFR.	Redukcja białkomoczu o 50% po roku leczenia.	-
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Poprawa stosunku białka w moczu do kreatyniny (UPCR) poprawa, brak pogorszenia eGFR, kreatyniny, zmniejszenie białkomoczu możliwość zmniejszenia/odstawienia glikokortykosteroidów	Redukcja białkomoczu o 25% po 6 miesiącach leczenia.	-
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> • mykofenolan mofetylu (myk mof) • glikokortykosteroidy* • myk mof + cyklofosfamid + belimumab** • cyklofosfamid • rytuksymab • hydroksychlorochina (jako uzupełniające) • mykofenolan + inhibitory kalcyneuryny (zalecane: woklosporyna lub takrolimus)*** <p><u>Komentarz:</u> Ostateczna decyzja o leczeniu czynnej LN powinna zależeć od: indywidualnych cech pacjenta m.in. (klasa histologiczna, wyjściowy GFR, białkomoczu), obecność objawów pozanerkowych, chorób współistniejących, ryzyko toksyczności, dostępu do leków i preferencji pacjenta.</p> <p>Jeżeli u pacjentów z wcześniej nieleczoną LN nie zostanie wybrana terapia skojarzona, należy rozważyć leczenie uzupełniające belimumabem lub woklosporyną u pacjentów, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca w ciągu 3–6 miesięcy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Glikokortykosteroidy • mykofenolan mofetylu • takrolimus • rituximab • cyklofosfamid 	Nie posiadam tych danych
Technologia najtańsza	• glikokortykosteroidy*	• glikokortykosteroidy	-
Technologia najskuteczniejsza	<ul style="list-style-type: none"> • myk mof + cyklofosfamid + belimumab** • mykofenolan + inhibitory kalcyneuryny (zalecane: woklosporyna lub takrolimus)*** 	<ul style="list-style-type: none"> • mykofenolan mofetylu • takrolimus • rituximab • cyklofosfamid 	-
Jak długo można/należy	Lupkynis (woklosporyna) jest wskazany w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych	Co najmniej 3 lata od uzyskania dobrej odpowiedzi klinicznej na leczenie zgodnie z aktualnymi	Badanie AURORA 2 wykazało, że leczenie do 36 miesięcy jest bezpieczne. Można jednak

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jerzy Świerkot Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Więcek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii
prorowadzić terapię ocenianym lekiem?	<p>pacjentów z czynną nefropatią toczniową (ang. lupus nephritis, LN) klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/IV i IV/V). Nie ma jednoznacznych ograniczeń czasowych. Jeżeli leczenie jest skuteczne, uzyskujemy remisję lub niską aktywność choroby można myśleć o zmniejszeniu dawki leku i stopniowym jego odstawianiu. Czasami może być konieczność długotrwałego leczenia podtrzymującego – może być rozważany inny lek immunosupresyjny w leczeniu podtrzymującym.</p> <p>Po wyborze leczenia początkowego należy monitorować odpowiedź nerek zgodnie z celami EULAR/ERA-EDTA (zmniejszenie białkomoczu odpowiednio o $\geq 25\%$ i 50% po 3 i 6 miesiącach oraz poniżej 500–700 mg/dobę po 12 miesiącach wraz ze stabilnym eGFR). Należy jednak pamiętać, że białkomocz resztkowy może odzwierciedlać segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych, a nie chorobę czynną immunologicznie.</p> <p>Po uzyskaniu odpowiedzi należy kontynuować leczenie zazwyczaj przez co najmniej 3 lata.</p>	<p>rekomendacjami, może być stosowany w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu.</p>	<p>sądzić, że podobnie jak w przypadku innych inhibitorów kalcyneuryny (do tej grupy leków należy omawiany lek), leczenie dłuższe niż 36 miesięcy, będzie również bezpieczne.</p>
Jak długo Państwa zdaniem będzie utrzymywał się efekt terapeutyczny terapii lekiem Lupkynis?	<p>W badaniach klinicznych lek wykazywał dobrą skuteczność do 36 miesięcy obserwacji. Biorąc pod uwagę mechanizm działania, jeżeli odpowiednio szybko zostanie zastosowane leczenie, to efekt może być długotrwały. Lek immunosupresyjny powinno się stosować przez 3-5 lat i można myśleć o próbie ich stopniowego odstawiania, jeżeli remisja utrzymuje się 2 lata.</p>	<p>Aktualnie badania potwierdzają skuteczność leku Lupkynis utrzymującą się podczas 3-letniej terapii.</p>	<p>Po uzyskaniu remisji, nie należy przerywać leczenia ze względu na ryzyko nawrotu nefropatii. Zakończenie leczenia można akceptować dopiero po dłuższym okresie całkowitej remisji.</p>
Czy możliwe jest ponownie zastosowanie produktu Lupkynis np. w ramach reindukcji leczenia?	Tak	Jest możliwe	Tak
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych?	<p>W leczeniu TRU w Polsce mamy ograniczone możliwości terapeutyczne. W leczeniu jest możliwość stosowania hydroksychlorochiny, glikokortykosteroidów, cyklofosfamidu, mykofenolanu mofetylu, cyklosporyny. Ponadto dopiero od 2023 r. dodatkowo w ramach programu lekowego jest możliwość leczenia anifrolumabem (Saphnelo jest wskazany do stosowania jako leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z aktywnym TRU o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia). Wartość przyznaných środków w ramach programu B150 jest jednak ograniczona i lek ten nie jest w chwili obecnej rekomendowany do leczenia nefropatii toczniowej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Brak refundacji rytuksymabu - Brak refundacji belimumabu 	<p>Mała skuteczność w niektórych przypadkach.</p> <p>Konieczność częstego monitorowania stężenia cyklosporyny A we krwi.</p>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić	<p>Większy dostęp do leków, które są zalecane w leczeniu chorych z nefropatią toczniową: wprowadzenie możliwości leczenia woklosporyną,</p>	<p>Poprawienie wczesnego wykrywania TRU oraz zmiana organizacji opieki nad chorymi na model koordynowanej,</p>	<p>Większość i dostępność do nowych leków (w tym omawianego leku) jak równi leków biologicznych.</p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jerzy Świerkot Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Więcek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii
sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	tacrolimusem, rytuksymbemem i belimumabem.	wielodyscyplinarnej wyskospecjalistycznej opieki.	
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<p>Problemem może być ewentualna bardzo wysoka cena – nie znam dokładnie ceny produktu. Jednak zawsze należy w kosztowej efektywności analizować koszty bezpośrednie i pośrednie.</p> <p>Dane są ograniczone w przypadku pacjentów z nefropatią toczniową w wieku > 65 lat i nie ma danych w przypadku pacjentów w wieku > 75 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lupkynis u pacjentów w wieku > 75 lat.</p>	Nie dostrzegam żadnych problemów.	Nie wymagają konieczności oznaczenia stężenia leku we krwi.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Jeżeli lek będzie stosowany zgodnie z zaleceniami Towarzystw Naukowych i ChPL nie powinno być nadużyć/niewłaściwego zastosowania ocenianej technologii.	Nie widzę żadnych możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacji ocenianej technologii.	Nadmierne dawkowanie może spowodować toksyczność np. zwiększyć skłonność do ciężkich infekcji.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<p>Pacjenci nie odpowiadający na terapię samym mykofenolanem mofetylu lub innymi obecnie dostępnymi lekami. Ponadto chorzy mający działania niepożądane/przeciwwskazania po innych lekach immunosupresyjnych.</p> <p>Bardzo istotne jest ograniczanie stosowania glikokortykosteroidów u wszystkich chorych, ale istnieją szczególne grupy np. chorzy na cukrzycę, chorobę niedokrwinną, osteoporozę, u których szczególnie powinno myśleć się o minimalnych skutecznych dawkach GKS.</p>	Szczególnie chorzy z toczniowym zapaleniem nerek i chorzy z toczniem skórny.	Nie są mi znane.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<p>Pacjenci, u których są przeciwwskazania do stosowanej terapii lub wystąpią działania niepożądane (m.in. istotna niewydolność wątroby – klasa C w skali Childa i Pugh'a, pacjentki w ciąży, pacjenci > 75. roku życia)</p> <p>Pacjenci, u których wystąpią działania niepożądane uniemożliwiające kontynuację terapii.</p> <p>Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas stosowania woklosporyny to zmniejszenie wartości eGFR (26,2%) i nadciśnienie (19,1%). Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi podczas stosowania woklosporyny były zakażenia (10,1%), ostre uszkodzenie nerek (3%) i nadciśnienie tętnicze (1,9%).</p>	Chorzy z ciężkim toczniem neuropsychiatrycznym i z ciężką trombocytopenią autoimmunologiczną oraz w ciężkim toczniu zagrażającym życiu.	Nie są mi znane.
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniach podanym na początku formularza, wnioskowane technologie:	<p>a) powinny być finansowane ze środków publicznych</p> <ul style="list-style-type: none"> - znaczne ograniczenia do leczenia nefropatii toczniowej w stosunku do zaleceń Europejskiego i Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i Towarzystw Nefrologicznych - dzięki nowym lekom będzie możliwość uzyskania u większej grupy chorych remisji lub niskiej aktywności choroby 	<p>a) powinny być finansowane ze środków publicznych</p> <ul style="list-style-type: none"> - Poprawa funkcjonowania nerek w toczniowym zapaleniu nerek - Poprawa w toczniu skórny - Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami EULAR zalecany do leczenia tocznia o umiarkowanej aktywności 	<p>a) powinny być finansowane ze środków publicznych</p> <p>Tak</p> <p>b) nie powinny być finansowane ze środków publicznych</p> <p>Nie</p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jerzy Świerkot Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Więcek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii
	<p>przy mniejszej liczbie działań niepożądanych</p> <p>- będzie możliwość ograniczenia łącznej dawki GKS i wielu działań niepożądanych z tym związanych</p> <p>- woklosporyna to nowy inhibitor kalcyneuryny (CNI), który mocniej wiąże się z kalcyneuryną niż cyklosporyną A i ma mniejszą ilość działań niepożądanych. Obejmuje to mniejszą częstość występowania cukrzycy w porównaniu z takrolimusem i mniejsze ryzyko nadciśnienia lub nefrotoksyczności. Ponadto woklosporyna ma bardziej przewidywalny profil farmakokinetyczny, co eliminuje potrzebę monitorowania terapeutycznego stężenia leku (w odróżnieniu do cyklosporyny).</p> <p>b) nie powinny być finansowane ze środków publicznych</p> <p>-</p>	<p>- Zmniejszenie śmiertelności poprzez poprawę skuteczności leczenia TRU</p> <p>b) nie powinny być finansowane ze środków publicznych</p> <p>Nie ma takich przyczyn.</p>	
Inne uwagi	-	-	Brak

Skróty: GSK – glikokortykosteroidy; TRU – toczeń rumieniowaty układowy

* Biorąc pod uwagę koszty leku, ale nie całość kosztowoefektywności, po wprowadzeniu woklosporyny wystarczą mniejsze dawki GKS. Przewlekła GKS – bardzo dużo kosztochłonnych działań niepożądanych.

** Trudne do jednoznacznego określenia z uwagi na heterogenność TRU. Konieczna personalizacja terapii

*** Obecnie stosowane z cyklosporyną. Trudne do jednoznacznego określenia z uwagi na heterogenność TRU. Konieczna personalizacja terapii

Tabela 8. Opinia przedstawiciela organizacji pacjenckiej

Pytanie	Magdalena Misuno Prezes Zarządu Fundacji Toczeń Polska
Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	<p>Nefropatia toczniowa wiąże się z wieloma dotkliwymi dla pacjentów objawami – zarówno przed leczeniem, jak i w trakcie leczenia, które ma różną skuteczność. Poniżej oraz w punkcie 2 zebraliśmy wypowiedzi pacjentów z nefropatią toczniową i pogrupowaliśmy je.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wstrzymanie moczu, zatrzymywanie się wody w organizmie, opuchlizna, obrzęki i powstające w ich skutek rozstępy na nogach, problemy z poruszaniem się, ból, dodatkowe kilogramy. - Szybkie męczenie się. - Dializy 3 razy w tygodniu lub konieczność przeszczepu nerki. - Woda w płucach powodująca problemy z oddychaniem. - Konieczność stosowania agresywnego leczenia (np. cyklofosfamidu, który może powodować bezpłodność). - Konieczność brania leków moczopędnych. - Ciągłe branie leków i zabieranie apteczki ze sobą. - Konieczność comiesięcznego przeprowadzania dobowej zbiórki moczu (co wymaga pozostania na cały dzień w domu lub zabierania wszędzie ze sobą słoika na mocz) i badania krwi. - U wielu pacjentów badania krwi wiążą się zawsze ze stresem, bo mają naczynia w złym stanie i/lub zrosty w żyłach, więc pobranie krwi jest dla nich bardzo bolesne i uciążliwe. - Częste wizyty u lekarza utrudniają naukę i pracę – pacjenci muszą brać zwolnienia z pracy i szkoły, urlopy.
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<ul style="list-style-type: none"> - Leczenie dostępnymi lekami jest bardzo agresywne dla organizmu i często ma bardzo dużo skutków ubocznych, takich jak ryzyko uszkodzenia narządów (w tym układu sercowo-naczyniowego), bezpłodność, złamania osteoporotyczne, zaćma, wymioty, zespół Cushinga, niekontrolowany apetyt, utrata wagi lub przyrost masy ciała, podwyższone tętno, rozstępy posterydowe, zmiana wyglądu, wypadanie włosów, nadmierna potliwość, rozszerzone naczynka na twarzy i nogach, problemy z miesiączką, szybsze przejście w stan menopauzy. - Kroplówki, np. z endoksanu czy globulin, są bardzo uciążliwe fizycznie, psychicznie i czasowo. - Przejście z leczenia dzieci na leczenie dorosłych jest utrudnione z powodu długiego okresu oczekiwania na wizytę u nefrologa dorosłych na NFZ. - Zdesperowani pacjenci zgłaszają się do brania udziału w badaniach klinicznych – jak wiadomo, część leków nie ma dobrych efektów, a mnóstwo skutków ubocznych.

Pytanie	Magdalena Misuno Prezes Zarządu Fundacji Toczeń Polska
	<p>- Zdarzają się miesiące, w których pacjenci muszą wydać na kupno leków nawet kilkaset złotych (w zależności od refundacji).</p> <p>- Większość leków jest na zamówienie w aptece, co wymaga co najmniej 2 wizyt przy realizacji jednej recepty.</p>
<p>Kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia we wskazaniu podanym na początku formularza:</p>	<p>powinna być finansowana ze środków publicznych:</p> <p>Woklosporyna jest półsyntetycznym analogiem cyklosporyny, od której różni się <u>silniejszym działaniem hamującym kalcyneuryne przy mniejszej nefrotoksyczności</u> [1]. Jest ona jednym z leków <u>zalecanych przez EULAR</u> do leczenia pacjentów z aktywnym proliferacyjnym toczniowym zapaleniem nerek [2].</p> <p>Z raportu Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego za rok 2023 jednoznacznie wynika, że <u>dla poprawy rokowania chorych na toczeń niezbędna jest refundacja woklosporyny</u> (refundacja apteczna lub program lekowy) (strona 63 raportu) [3].</p> <p><u>Poprawa zdrowia chorych wpłynie korzystnie na koszty opieki zdrowotnej</u>, które (w oparciu o badanie amerykańskie) były 1,8-krotnie wyższe dla osób z umiarkowanym toczniem i 3,2-krotnie wyższe dla osób z ciężką postacią choroby, w porównaniu z kosztami leczenia u osób z łagodną postacią tocznia [3].</p> <p>Refundacja woklosporyny wskazana jest ze <u>względów ekonomicznych dla zdrowia i życia pacjenta</u>. Znaczna ilość osób z nefropatią toczniową nie pracuje i w związku z tym ich sytuacja finansowa nie pozwala na zakup wszystkich leków. Do leczenia tocznia i poprawienia komfortu życia stosuje się nie tylko leki, ale również suplementy (takie jak witamina D3, E, C i A, czy DHA i EPA) i specjalistyczne kremy do skóry, po kilkadziesiąt złotych za tubkę, które nie podlegają refundacji. Z tego powodu, część pacjentów nie jest w stanie zakupić wszystkich potrzebnych do leczenia preparatów.</p> <p><u>Od dostępnego, dobrego leczenia zależy aktywność zawodowa i związane z tym poczucie sprawczości i własnej wartości oraz brak potrzeby realizacji świadczeń socjalnych (renta), zmniejszenie obciążeń systemowych i możliwość zrealizowania macierzyństwa (wartość populacyjna)</u>. Dane ZUS za lata 2016-2020 pokazują stały wzrost wydatków z ubezpieczeń społecznych na świadczenia dotyczące krótko i długoterminowej niezdolności do pracy. Szacowana utrata PKB z powodu braku aktywności zawodowej pacjentów z toczniem oraz z rozpoznaniem nieokreślonym (UChTŁ) w 2020 r. wynosiła 94 mln zł. Ważnym problemem dla osób z toczniem jest konieczność długotrwałego przyjmowania kortykosteroidów (GKS). Raport pokazuje, że koszty hospitalizacji pacjentów stosujących wysokie dawki GKS są około 10-krotnie wyższe w stosunku do kosztów hospitalizacji pacjentów, którzy nie są leczeni GKS. Utracone PKB za rok 2021 związane z niezdolnością do pracy osób z toczniem to 69 978 000 zł [3].</p> <p><u>Badania kliniczne wykazują, że woklosporyna zwiększa prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji u pacjentów z nefropatią toczniową</u>. Jej refundacja pozwoli więc na zmniejszenie kosztów leczenia pacjentów, którzy osiągną remisję, a także poprawi ich jakość życia i zdolność do samodzielnego funkcjonowania w społeczeństwie.</p> <p>nie powinna być finansowana ze środków publicznych:</p> <p>nie dotyczy</p>
<p>Dowody naukowe (badania kliniczne, prace przeglądowe, inne), które powinny zostać uwzględnione w procesie oceny zasadności finansowania wnioskowanej technologii, we wskazaniu podanym na początku formularza</p>	<p>1) Badanie przeprowadzone w 142 szpitalach 27 krajach wykazało, że w grupie pacjentów przyjmujących woklosporynę odsetek osób, które osiągnęły oczekiwane efekty leczenia (complete renal response) był istotnie wyższy (41%) niż w grupie pacjentów nie przyjmujących woklosporyny (23%).</p> <p>Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in Lancet. 2021 May 29;397(10289):2048]. Lancet. 2021;397(10289):2070-2080. doi:10.1016/S0140-6736(21)00578-X</p> <p>2) Metaanaliza przeprowadzona na podstawie 17 badań klinicznych wykazała, że stosowanie woklosporyny z mykofenolanem mofetylu powodowało najwyższy odsetek całkowitej remisji w porównaniu z innymi badanymi lekami lub kombinacjami leków.</p> <p>Dong Y, Shi J, Wang S, Liu Y, Yu S, Zhao L. The efficacy of immunosuppressive drugs induction therapy for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. Ren Fail. 2023;45(2):2290365. doi:10.1080/0886022X.2023.2290365</p> <p>3) Badanie kliniczne przeprowadzone na 76 pacjentach przyjmujących woklosporynę z mykofenolanem mofetylu i niską dawkę glikokortykosteroidów oraz 72 pacjentach w grupie kontrolnej (przyjmujących mykofenolan mofetylu i niską dawkę glikokortykosteroidów). Po 12 miesiącach pacjenci przyjmujący woklosporynę osiągnęli istotnie wyższy odsetek remisji niż kontrola, z zachowaniem podobnego ryzyka skutków ubocznych.</p> <p>Menn-Josephy H, Hodge LS, Birardi V, Leher H. Efficacy of Voclosporin in Proliferative Lupus Nephritis with High Levels of Proteinuria. Clin J Am Soc Nephrol. 2024;19(3):309-318. doi:10.2215/CJN.000000000000297</p> <p>4) Analiza łącząca wyniki dwóch badań klinicznych (AURORA-LV i AURORA 1), obejmująca 534 pacjentów (268 przyjmujących woklosporynę i 266 należących do kontroli), która wykazała wyższą efektywność woklosporyny w stosunku do kontroli.</p> <p>Arriens C, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Update on the Efficacy and Safety Profile of Voclosporin: An Integrated Analysis of Clinical Trials in Lupus Nephritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2023;75(7):1399-1408. doi:10.1002/acr.25007</p>
<p>Inne uwagi</p>	<p>Nefropatia toczniowa jest poważną chorobą, mającą duży wpływ na codzienne życie pacjentów. Towarzyszy jej zwiększona zachorowalność i śmiertelność oraz prowadzi do stopniowej utraty nefronów i przewlekłej</p>

Pytanie	Magdalena Misuno Prezes Zarządu Fundacji Toczeń Polska
	<p>choroby nerek [4]. Znacznie utrudnia prawidłowe funkcjonowanie w społeczeństwie, uniemożliwiając podjęcie pracy czy macierzyństwa.</p> <p>Toczeń dotyka przede wszystkim młode kobiety (liczbę chorych w tej grupie szacuje się na około 16,6 tys.). Szacowana liczba wszystkich osób chorych na toczeń to 18,5 tys. (w tym ok 4 tys. z ciężką postacią). Prawie 70% pacjentów ma umiarkowaną lub ciężką postać choroby. Stopień zaawansowania toczenia ma ogromny wpływ na obciążenia kosztowe w związku ze stałym przyjmowaniem leków, zarówno ze strony pacjenta, jaki i ze strony państwa [3].</p> <p>Najczęstsze objawy toczenia to: ból, długotrwałe i skrajne zmęczenie, uszkodzenie narządów wewnętrznych, problemy kardiologiczne, hematologiczne, neurologiczne, dermatologiczne, problemy z nerkami, gorączki, owrzodzenia w jamie ustnej, ból mięśni i stawów, opuchlizna stawów, choroby oczu, ryzyko zakrzepicy, anemia, oraz łysienie całkowite lub częściowe [3].</p> <p>Uszkodzenie nerek jest jednym z najpowszechniejszych problemów zdrowotnych powodowanych przez toczeń. U dorosłych pacjentów z toczeniem aż 5 na 10 będzie miało chorobę nerek. U dzieci z toczeniem, 8 na 10 będzie miało chorobę nerek [4]. U pacjentów z nefropatią toczniową ryzyko śmierci w porównaniu do ogółu populacji jest wyższe od 6 do 9 razy, a u pacjentów z uszkodzeniem nerek od 14 do 26 razy [5].</p> <p>Leczenie toczenia obejmuje przyjmowanie leków immunosupresyjnych i cytotoksycznych, glikokortykosteroidów, mykofenolanu mofetylu (MMF), azatiopiryny (AZA), cyklofosfamidu (CYC), hydroksychlorochiny, metotreksatu (MTX), oraz inhibitorów kalcyneuryny (IKN) jak cyklosporyna A, takrolimus lub wskazana do opinii woklosporyna. Gdy terapia lekami klasycznymi nie daje efektów, stosuje się leki biologiczne: belimumab (BEL) – przeciwciała monoklonalne swoistego dla rozpuszczonego ludzkiego białka stymulującego limfocyty B (BLyS lub BAFF) oraz rytuksymab (RTX) – przeciwciała monoklonalne skierowanego przeciwko antygenowi CD20 na limfocytach B a także anifrolumab (ANI) – inhibitor interferonów typu I. W praktyce klinicznej stosuje się również dożylnie wlewy immunoglobulin. Brak refundacji wszystkich zarejestrowanych opcji terapeutycznych dla pacjentów z toczeniem znacznie utrudnia uzyskanie dobrych efektów leczenia [3].</p> <p>Woklosporyna została zatwierdzona do stosowania u wszystkich pacjentów z aktywną nefropatią toczniową, co oznacza, że wszyscy pacjenci mogą potencjalnie ją otrzymać, także w leczeniu pierwszego rzutu [2].</p>

[1] Oko A. Nowe trendy immunosupresji po przeszczepieniu nerki. Forum Nefrologiczne 2011, t. 4, nr 3, 242-245.

[2] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2024; 83:15-29. <https://ard.bmj.com/content/83/1/15>

[3] Stąszczyk M, Majdan M, Kwiatkowska B, Batko B, Samborski W. Toczeń rumieniowaty układowy w Polsce – medyczne i społeczne aspekty choroby oraz strategia leczenia. *Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Warszawa 2023*; <https://reumatologia.ptr.net.pl/files/raport-toczen-rumieniowaty-ukladowy-w-polsce-2023.pdf>

[4] <https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/lupus-nephritis>

[5] Saxena A, Ginzler EM, Gibson K, et al. Safety and Efficacy of Long-Term Voclosporin Treatment for Lupus Nephritis in the Phase 3 AURORA 2 Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2024; 76(1):59-67. doi:10.1002/art.42657

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r., obecnie w ramach refundacji aptecznej finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej są:

- terapie refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji: prednizon, prednizolon, metyloprednizolon;
- terapie refundowane we wskazaniach pozarejestrowanych (off-label):
 - chlorochina – choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL;
 - mykofenolan mofetylu – nefropatia toczniowa;
 - cyklofosamid – choroby autoimmunizacyjne;
 - azatiopryna – choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL;
 - takrolimus⁴ – nefropatia toczniowa/toczniove zapalenie nerek – w przypadku nietolerancji, przeciwwskazań lub oporności na inne metody leczenia;
 - cyklosporyna⁵ – choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.

⁴Podobnie jak VCS, lek immunosupresyjny z grupy inhibitorów kalcyneuryny

⁵Ibidem.

Poza refundacją w ramach Obwieszczenia MZ, zgodnie z danymi sprawozdanymi przez NFZ (dane udostępnione Agencji), w ramach procedury RDTL w okresie 2019 r. – 09.2022 r. u chorych z rozpoznaniem SLE (ICD-10 M32) sfinansowano rytuksymab oraz belimumab.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>- mykofenolan mofetylu (MMF);</p> <p>- cyklofosfamid w małej dawce (L-CYC);</p> <p>- cyklofosfamid w dużej dawce (H-CYC);</p> <p>- takrolimus + MMF (TAC + MMF).</p> <p>stosowane w skojarzeniu ze sterydami</p>	<p><i>Aktualne wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że u wszystkich chorych z czynnym LN klasy III, IV, V, III+V lub IV+V zaleca się stosowanie GKS, tj. metyloprednizolonu i.v. przez 3 dni, a następnie kontynuację leczenia prednizonem p.o. jako terapii towarzyszącej. GKS należy stosować w skojarzeniu z: MMF; L-CYC; H-CYC; MMF w skojarzeniu z CNI (VCS lub TAC).</i></p> <p><i>Pozostałe opcje jakie można rozważyć u chorych z czynnym LN klasy III, IV, III+V lub IV+V (...) – belimumab lub rytuksymab.</i></p> <p><i>W warunkach polskich, spośród wymienionych substancji czynnych w ramach aktualnego Obwieszczenia MZ u chorych z nefropatią toczniową finansowaniem objęte są:</i></p> <p><i>- terapie dostępne w ramach listy aptecznej i refundowane w zakresie wskazania rejestracyjnego: prednizon, prednizolon, metyloprednizolon;</i></p> <p><i>- terapie dostępne w ramach listy aptecznej i refundowane we wskazaniach pozarejestracyjnych (off-label): chlorochina, mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy, cyklofosfamid, azatiopryna, takrolimus, cyklosporyna. (...)</i></p> <p><i>Poza refundacją w ramach Obwieszczenia MZ, w Polsce chorzy mają możliwość ubiegania się o zgodę na finansowanie leku w ramach procedury RDTL. W ramach procedury RDTL u chorych z SLE w 2020 r. sfinansowano rytuksymab i hydroksychlorochinę, a w 2021 r. belimumab.</i></p> <p><i>Spośród zalecanych opcji terapeutycznych, Benlysta (belimumab) jest jedynym lekiem zarejestrowanym we wskazaniu LN. (...) Lek ten nie został objęty refundacją w ramach Obwieszczenia MZ. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministra Zdrowia podlegał on finansowaniu w ramach procedury RDTL jedynie w 2021 r. [PLD.050.82.2021.AK]. W związku z powyższym, belimumab nie stanowi komparatora dla woklosporyny, gdyż nie jest opcją terapeutyczną powszechnie dostępną w leczeniu LN.</i></p> <p><i>Aktualne wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że RTX można rozważyć u chorych z nieodpowiadającym na leczenie LN (...). RTX podlegał finansowaniu w ramach procedury RDTL w 2020 r. Podobnie jak w przypadku belimumabu należy uznać, że w Polsce RTX nie jest opcją terapeutyczną powszechnie dostępną w leczeniu LN. Oznacza to, że RTX nie zostanie zastąpiony przez woklosporynę po objęciu jej refundacją we wnioskowanej populacji docelowej. W związku z powyższym rytuksymab nie stanowi właściwego komparatora dla woklosporyny.</i></p> <p><i>Leczenie azatiopryną również nie stanowi powszechnej praktyki klinicznej. AZA nie jest opcją terapeutyczną, zalecaną w leczeniu indukcyjnym. (...) W związku z powyższym azatiopryna nie stanowi właściwego komparatora dla woklosporyny (...)</i></p> <p><i>Wybór komparatorów oparty o analizę wskazanych w wytycznych klinicznych i finansowanych ze środków publicznych opcji terapeutycznych jest spójny z zakresem opcji terapeutycznych wskazanych przez ekspertów klinicznych jako aktualna praktyka kliniczna. Zgodnie z wynikami przeprowadzonej ankiety, w przypadku wydania pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Lupkynis eksperci kliniczni wskazali, że VCS+MMF przejmie udziały od MMF, cyklofosfamidu w obniżonej i podwyższonej dawce oraz takrolimusu w skojarzeniu z MMF.</i></p>	<p>Wybór komparatora uznano za prawidłowy. jednak nie uwzględnia wszystkich możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych.</p> <p>Komentarz przedstawiono pod tabelą.</p>

Skróty: RTX – rytuksymab; L-CYC – cyklofosfamid w małej dawce; H-CYC – cyklofosfamid w dużej dawce; MMF – mykofenolan mofetylu; TAC – takrolimus; LN – nefropatia toczniowa; RDTL – Ratunkowy dostęp do technologii lekowych; BEL – belimumab; VCS – woklosporyna; CNI – inhibitory kalcyneuryny; GKS – glikokortykosteroidy; MZ – Minister Zdrowia

Jako komparator w analizach wnioskodawcy, (...) w oparciu o analizę wytycznych klinicznych, wykazu leków refundowanych oraz [redacted] stwierdzono, że terapiami stosowanymi obecnie w leczeniu dorosłych chorych z czynną LN klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V) i tym samym stanowiącymi komparator dla interwencji badanej są, stosowane w skojarzeniu ze sterydami: mykofenolan mofetylu (MMF); cyklofosfamid w małej dawce (L-CYC); cyklofosfamid w dużej dawce (H-CYC); takrolimus w skojarzeniu z MMF (TAC + MMF).

Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę należy uznać za zasadny. Niemniej nie uwzględnia wszystkich możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych. W piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych (znak OT.423.0.1.2024.2.KO) analitycy Agencji wskazali, iż z grona komparatorów wykluczono cyklosporynę i azatioprynę, które podlegają obecnie finansowaniu w ocenianej populacji.

W odpowiedzi wnioskodawca wskazuje, że zgodnie z najnowszymi wytycznymi KDIGO 2024 w leczeniu LN klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V), opcje terapeutyczne zalecane w przypadku, gdy MPAA nie może zostać zastosowany ze względu na indywidualne cechy chorego, nie jest dostępny lub nie jest tolerowany, nie

stanowią komparatora dla woklosporyny. Wynika to z zapisów Charakterystyki Produktu Leczniczego Lupkynis, zgodnie z którymi woklosporynę należy stosować w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF), będącym analogiem kwasu mykofenolowego (MPAA). Oznacza to, że w sytuacji gdy MPAA nie może zostać zastosowany ze względu na indywidualne cechy chorego, gdy MPAA nie jest dostępny lub, gdy MPAA nie jest tolerowany, również terapia VCS+MMF nie może zostać zastosowana. Zatem opcje terapeutyczne zalecane w takich sytuacjach klinicznych (azatiopryna i cyklosporyna) nie stanowią komparatora dla ocenianej interwencji.

Ponadto, należy podkreślić, że wytyczne KDIGO 2024 są wytycznymi międzynarodowymi, a co za tym idzie nie uwzględniają praktyki klinicznej poszczególnych krajów. W celu określenia aktualnej polskiej praktyki klinicznej przeprowadzono ankietę, w której spośród 3 ekspertów klinicznych, żaden nie wskazał azatiopryny i cyklosporyny jako opcji stosowanych.

Analitycy uznają zasadność powyższej argumentacji w kontekście azatiopryny.

Niemniej zdaniem analityków Agencji biorąc pod uwagę status refundacyjny cyklosporyny (finansowanie ze środków publicznych) oraz wytyczne kliniczne, które nie wykluczają cyklosporyny z grona CNI możliwych do zastosowania w ocenianej populacji, pomimo niewielkiego udziału w terapii (zastosowanie u niewielkiej liczby pacjentów) spełnia ona formalne warunki komparatora. Cyklosporyna została również wskazana przez prof. Jerzego Świerkota jako jedna z aktualnie stosowanych opcji terapeutycznych w ramach schematu MMF + CNI.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była analiza skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Lupkynis (woklosporyna, VCS) w porównaniu do wybranych technologii opcjonalnych, we wskazaniu: w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/IV i IV/V).

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z czynną nefropatią toczniową (LN) klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/IV i IV/V)*	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. populacja pediatryczna, chorzy na toczeń rumieniowaty układowy bez LN.	-
Interwencja	Woklosporyna (VCS) Dawkowanie p.o., 23,7 mg (trzy kapsułki miękkie 7,9 mg), dwa razy na dobę** Stosowanie w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF). Komentarz: zgodnie z praktyką kliniczną leczenie towarzyszące obejmuje stosowanie kortykosteroidów. W związku z powyższym włączano badania, w których chorzy stosowali VCS+MMF oraz steroidy (STR).	Inna niż wymieniona.	-
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> MMF; cyklofosfamid w niskiej dawce (L-CYC); cyklofosfamid w wysokiej dawce (H-CYC); takrolimus w skojarzeniu z MMF (TAC+MMF) Dawkowanie poszczególnych produktów leczniczych zgodne z odpowiednim ChPL. Ze względu na fakt, iż zgodnie z praktyką kliniczną leczenie towarzyszące LN obejmuje stosowanie kortykosteroidów, do AKL wnioskodawcy włączano badania, w których chorzy stosowali wskazane komparatory w połączeniu ze steroidami.	Niezgodne z założonymi.	Nie uwzględniono komparatora zasugerowanego przez Agencję, tj. cyklosporyny. Patrz rozdz. 3.6.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź nerek; stosunek białka w moczu do kreatyniny (UPCR); parametry laboratoryjne kluczowe do oceny skuteczności (eGFR, parametry immunologiczne); jakość życia; profil bezpieczeństwa 	Niezgodne z założonymi.	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz); badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa); badania jednoramienne dla interwencji (ocena skuteczności i bezpieczeństwa) 	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy niesystematyczne; opisy przypadków; opracowania poglądowe 	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie; • publikacje w językach polskim i angielskim; • publikacje pełnotekstowe 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w językach innych niż polski lub angielski; • publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście 	-

Skróty: ChPL – charakterystyka produktu leczniczego

* Populacja docelowa jest zgodna z populacją zdefiniowaną wskazaniem rejestracyjnym dla VCS.

** Dostosowanie dawki jest wymagane w przypadku osób, u których potwierdzono obniżenie eGFR (tj. w dwóch kolejnych ocenach w ciągu 48 godzin) i poniżej 60 ml/min/1,73 m² pc. Jeśli wartość eGFR pozostaje ≥ 60 ml/min/1,73 m² pc., nie jest wymagane żadne dostosowanie dawki.

W tabeli przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia dla przeglądu wykonanego w ramach analizy klinicznej. Dodatkowo wnioskodawca przedstawia metaanalizę sieciową (NMA), dla której przeprowadzono niezależne wyszukiwanie o nieco odmiennych kryteriach włączenia/wykluczenia. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.5.2. AKL wnioskodawcy.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych przeszukano podstawowe bazy informacji medycznej: Medline (via PubMed), Embase, The Cochrane Library.

W celu identyfikacji niepublikowanych badań dokonano również przeglądu stron internetowych rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register).

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa dokonano przeglądu danych dot. bezpieczeństwa ze stron internetowych urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków (ADRReports), FDA, URPLWMIpB oraz WHO UMC.

Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 20 marca 2023 r. W piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych wskazano brak uwzględnienia przeglądu systematycznego Jiang 2023 oraz poproszono o aktualizację analizy o przegląd systematyczny Dong 2023 i analizę post-hoc do badania AURORA 1, Menn-Josephy 2023. W odpowiedzi wnioskodawca uzupełnił analizę o wskazane publikacje, natomiast nie przeprowadził aktualizacji wyszukiwania.

Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków, a w przypadku niezgodności starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych zostało przeprowadzone poprawnie w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz wykorzystanych źródeł.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem kwerend dotyczących wnioskowanej interwencji i wskazania. Przeszukania zostały przeprowadzone w dniach 14.03.2024 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli publikację Saxena 2023, stanowiącą pełnotekstową prezentację długoterminowych wyników badania AURORA 2, która została opublikowana przed datą złożenia wniosku i nie została uwzględniona w przeglądzie wnioskodawcy. Przy czym, część wyników przedstawionych w tej publikacji została uwzględniona w analizie wnioskodawcy na podstawie abstraktów Saxena 2022 i Teng 2022, posteru Saxena 2022 oraz raportu EMA EPAR 2022 oraz niepublikowanych raportów z badania. W przypadku różnic w zakresie raportowanych wyników lub braku danych przytaczano wyniki z publikacji Saxena 2023, co zostało zaznaczone.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Porównanie bezpośrednie

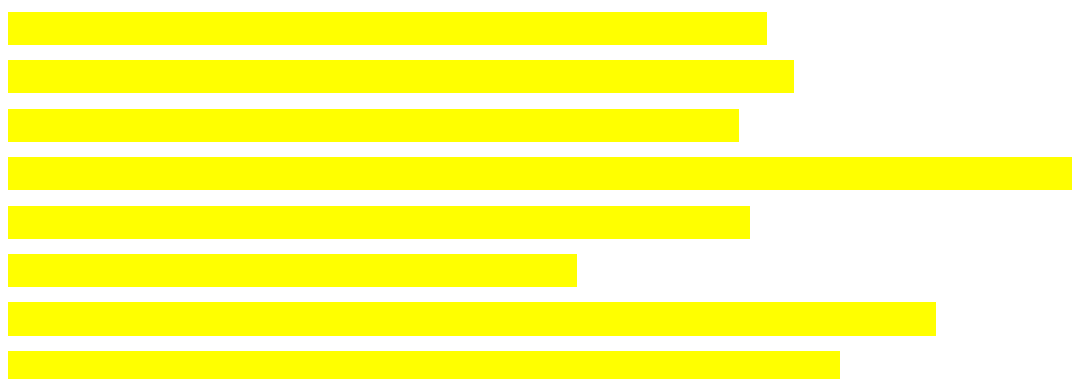
Do przeglądu włączono 3 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania VCS + MMF i steroidów (GSK) vs PLC + MMF i GSK w leczeniu chorych z aktywną nefropatią toczniową klasy III, IV, V lub mieszanej:

- AUTA-LV – porównujące skuteczność i bezpieczeństwo VCS+MMF (stosowano różne dawki VCS: niską (23,7 mg – dawka zarejestrowana do stosowania) oraz wysoką (39,5 mg); przedstawiono jedynie wyniki dla dawki niskiej) oraz PLC+MMF (okres obserwacji 48 tyg.);
- AURORA 1 – porównujące skuteczność i bezpieczeństwo VCS+MMF oraz PLC+MMF (okres obserwacji 1 rok);
- AURORA 2 – stanowiące przedłużenie badania AURORA 1, przedstawiające długookresowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa VCS+MMF w porównaniu z PLC+MMF (okres obserwacji 2 lata).

Dodatkowo w ramach uzupełnień analiz przedstawiono wnioski z analizy post-hoc dla badania AURORA 1 z publikacji Menn-Jenkins 2023.

Porównanie pośrednie

W zakresie pozostałych uwzględnionych komparatorów tj. H-CYC, L-CYC oraz TAC+MMF nie zidentyfikowano badań bezpośrednich. W związku z tym, w ramach AKL przedstawiono zaktualizowaną metaanalizę sieciową (NMA) uzyskaną od wnioskodawcy.



- [Redacted]

Opracowania wtórne

Ponadto, w wyniku wyszukiwania opracowań wtórnych do analizy włączono 2 opracowania wtórne:

- Lee 2021 – celem metaanalizy sieciowej badań RCT było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa VCS+MMF, takrolimusu (TAC)+MMF i monoterapii MMF jako leczenia indukcyjnego w nefropatii toczniowej;
- Lee 2022 – celem metaanalizy badań RCT była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii wielocelowych (VCS+MMF, TAC+MMF, belimumab (BEL)+SoC) w porównaniu do monoterapii (MMF, cyklofosfamid (CYC)) jako leczenia indukcyjnego w nefropatii toczniowej.

W ramach uzupełnień analiz uwzględniono przeglądy systematyczne:

- Jiang 2023 – celem przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii immunosupresyjnych u dorosłych pacjentów z nefropatią toczniową;
- Dong 2023 – celem przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej było porównanie skuteczności leków immunosupresyjnych jako leczenia indukcyjnego w nefropatii toczniowej.


Nie odnaleziono badań rzeczywistej praktyki klinicznej.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystyki badań AURA-LV, AURORA 1 i AURORA 2.

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
AUTA-LV <u>Publikacje:</u>	<u>Typ badania:</u>	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> • wiek 18-75 lat;	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Rovin 2019, EMA EPAR 2022 (pełnotekstowe)</p> <p></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Aurinia Pharmaceuticals Inc</p>	<p>randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe (79 ośrodków z 20 krajów), prospektywne, kontrolowane placebo, fazy II</p> <p><u>Typ randomizacji:</u> chorych na początku badania przydzielono losowo do grupy otrzymującej VCS w niskiej dawce (VCS+MMF) lub wysokiej dawce (H-VCS+MMF) lub MMF* w stosunku 2:2:1:1, ze stratyfikacją względem klasy biopsji (klasa V w porównaniu z innymi) oraz według zastosowania MMF podczas badań przesiewowych. Rozmiar bloku randomizacji wynosił 6, a numery zestawów były liczbą 5-cyfrową. Randomizowanym chorym przypisywano globalnie następnym numerem dostępnym kolejnym numerem zestawu za pośrednictwem scentralizowanego interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • VCS w niskiej dawce (VCS+MMF): 23,7 mg BID, • wysokiej dawce (H-VCS+MMF): 39,5 mg BID <p><u>Komparator:</u> PLC+MMF: niska lub wysoka dawka PLC + MMF w dawce stosowanej przed badaniem lub 1 g/d, którą po tygodniu zwiększono do 2 g/d</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> wszyscy chorzy otrzymali wstępne leczenie i.v. MTP w dawce 0,5 g/dobę w dniach 0 i 1, przed rozpoczęciem wymuszonego doustnego zmniejszania dawki prednizonu w dniu 2.</p> <p>Dawkę prednizonu rozpoczęto od dawki 20 mg/dobę dla osób o masie ciała <45 kg i 25 mg/dobę dla osób o masie ciała ≥45 kg i dawkę zmniejszono zgodnie z harmonogramem przyjętym w protokole. Wymagano zmniejszenia dawki prednizonu do 2,5 mg/dobę w 16. tygodniu.</p> <p>Leczenie wspomagające definiowane było jako jakiegokolwiek lek obecny podczas lub po pierwszej dawce badanego leku lub PLC (zgłoszone u >10% chorych)^.</p> <p><u>Mediana okresu terapii:</u> 48 tyg.</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> 48 tyg. + długoterminowa obserwacja telefoniczna co 6-12 mies.</p> <p><u>Metoda analizy wyników:</u> Wyniki dla populacji ITT: kluczowe analizy skuteczności przeprowadzono dla populacji mITT. Populacja mITT obejmowała chorych z analizy FAS (wszyscy chorzy w badaniu), jednak chorzy, którzy zostali losowo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • spełnienie co najmniej 4 kryteriów ACR dla SLE; • aktywne toczniowe zapalenie nerek klasy III, IV lub V potwierdzone w biopsji wykonanej w czasie 6 miesięcy od badania przesiewowego; • UPCR ≥1,5 mg/mg w dwóch kolejnych, pierwszych porannych próbkach moczu u chorych z klasą III i IV; • UPCR ≥2 mg/mg w dwóch kolejnych, pierwszych porannych próbkach moczu u chorych z klasą V; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • eGFR ≤45 ml/min na 1,73 m² podczas badania przesiewowego; • stężenie potasu w surowicy >5,5 mmol/l podczas badania przesiewowego; • przyjmowanie leków biologicznych w czasie 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym; • przyjmowanie cyklofosfamidu w czasie 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym. <p><u>Liczba pacjentów: 265</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • VCS+MMF: 89 • H-VCS+MMF: 88 • MMF: 88 (43+45) <p><u>Liczba chorych utraconych z badania:</u> łącznie z badania utracono 42 (15,8%) spośród 265 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy VCS+MMF 16 (18,0%) z 89 chorych: 10 (11,2%) z powodu zgonu, 3 (3,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 1 (1,1%) z powodu utraty z okresu obserwacji, decyzji lekarza oraz innych powodów; • z grupy H-VCS+MMF 8 (9,1%) z 88 chorych: po 2 (2,3%) z powodu zgonu, wycofania zgody na udział w badaniu i decyzji lekarza, po 1 (1,1%) z powodu utraty z okresu obserwacji oraz innych powodów; • z grupy MMF 18 (20,5%) z 88 chorych: po 5 (5,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i decyzji lekarza, 4 (4,5%) z innych powodów, 3 (3,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (1,1%) z powodu zgonu 	<ul style="list-style-type: none"> • CRR w 24. tyg. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CRR w 48. tyg. • PRR w 24. i 48. tyg. • bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	przydzieleni do grupy otrzymującej H-VCS, ale przepisywano im tę dawkę przez <14 dni, byli analizowani w grupie otrzymującej niską dawkę VCS.		
<p>AURORA 1</p> <p><u>Publikacje:</u> Rovin 2021, EMA EPAR 2022 (pełnotekstowe)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Aurinia Pharmaceuticals (Aurinia)</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe (142 ośrodki w 27 krajach), fazy III</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencja:</u> VCS p.o. w dawce 23,7 mg (3 kapsułki po 7,9 mg) BID przez 52 tyg. podawane w skojarzeniu z MMF i STR</p> <p><u>Komparator:</u> PLC BID przez 52 tyg. podawane w skojarzeniu z MMF i STR</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> Leczenie wspomagające: wszystkim chorym podawano dożylnie MTP raz dziennie w dniach 1. i 2. (0,5 g/dobę dla chorych o masie ciała >45 kg i 0,25 g/dobę dla chorych o masie ciała <45 kg).</p> <p>Następnie wszyscy chorzy rozpoczęli szybkie zmniejszanie dawki prednizonu p.o. w dniu 3., rozpoczynając od dawki 20–25 mg na dobę. Dawka zmniejszała się z czasem do 2,5 mg na dobę w 16. tygodniu zgodnie z wcześniej ustalonym protokołem, a następnie była dostosowywana według uznania badacza.</p> <p>MMF podawano w dawce 1 g dwa razy dziennie (całkowita dobową dawką 2 g). Chorzy, którzy nie przyjmowali MMF przed randomizacją, otrzymywali 1 g na dobę przez 1. tydzień, zwiększając dawkę do 2 g na dobę od dnia 8. Chorzy otrzymujący MMF przed randomizacją kontynuowali przyjmowanie dawki bez przerwy.</p> <p>Dodatkowe leczenie wspomagające^^.</p> <p><u>Mediana okresu terapii:</u> 52 tyg.</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> 52 tyg.</p> <p><u>Metoda analizy wyników:</u> Analizy dla pierwszorzędnymi i hierarchicznych drugorzędowych punktów końcowych skuteczności przedstawiono w populacji ITT. Analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek od 18 r.ż. (lub pełnoletność) do 75 r.ż.; rozpoznanie tocznia rumieniowatego układowego z toczniowym zapaleniem nerek zgodnie z kryteriami ACR; biopsja nerki wykonana czasie 2 lat przed badaniem przesiewowym, która wykazała toczniowe zapalenie nerek klasy III, IV, V (samodzielnie lub w połączeniu z klasą III lub IV); aktywne toczniowe zapalenie nerek, zgodnie z definicją – chorzy, u których aktualny stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosił $\geq 1,5$ mg/mg (lub ≥ 2 mg/mg, jeśli klasa V) w pierwszym porannym oddaniu moczu; podwojony lub większy wzrost UPCR w czasie 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym w przypadku chorych, u których wykonano biopsję nerki >6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> eGFR ≤ 45 ml/min na $1,73$ m² podczas badania przesiewowego</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 357</p> <ul style="list-style-type: none"> VCS+MMF: 179 MMF: 178 <p><u>Liczba chorych utraconych z badania:</u> utracono łącznie 46 (12,9%) z 357 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy VCS+MMF 15 (8,4%) z 178 chorych (1 (0,6%) z 179 chorych nie rozpoczął leczenia przez wystąpienie zdarzenia niepożądanego): 7 (3,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (1,1%) z powodu decyzji lekarza oraz po 1 (0,6%) z powodu utraty z okresu obserwacji, zdarzeń niepożądanych, zgonu, nieprzestrzegania protokołu badania, ciąży oraz konieczności zastosowania zabronionego leczenia; z grupy MMF 31 (17,4%) z 178 chorych: 14 (7,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 5 (2,8%) z powodu zgonu, 4 (2,2%) z innych powodów, po 3 (1,7%) z powodu utraty z okresu obserwacji oraz decyzji lekarza, po 1 (0,6%) z powodu nieprzestrzegania protokołu badania i braku skuteczności leczenia; 1 chory został zrandomizowany przez pomyłkę – został zarejestrowany w bazie danych jako niekwalifikujący się po okresie przesiewowym, a także 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> CRR w 52. tyg. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> CRR w 24. tyg.; składowe CRR; PRR w 24. i 52. tyg. czas do uzyskania UPCR $\leq 0,5$ mg/mg; czas do 50% redukcji UPCR w stosunku do wartości początkowych; jakość życia (SELENA-SLEDAI, LupusPRO, SF-36); bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		jako chory zrandomizowany (został włączony do populacji ITT)	
<p>AURORA 2</p> <p><u>Publikacje:</u> Saxena 2023, EMA EPAR 2022 (pełnotekstowe), Saxena 2022, Teng 2022 (abstrakty), Saxena 2022 (poster)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Aurinia Pharmaceuticals (Aurinia)</p>	<p><u>Typ badania:</u> podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie – przedłużenie badania AURORA 1</p> <p><u>Hipoteza: superiority</u></p> <p><u>Interwencja i komparator:</u> Chorzy kontynuowali to samo leczenie, co przypisane w badaniu AURORA 1 (VCS lub PLC) w skojarzeniu z MMF i małymi dawkami steroidów przez kolejne 2 lata.</p> <p><u>Mediana okresu terapii:</u> 24 mies.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 mies. +wizyta Follow up (FUP) 4 tyg. po zakończeniu leczenia</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> chorzy, którzy ukończyli rok leczenia w badaniu AURORA 1</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nd</p> <p><u>Liczba pacjentów: 216</u></p> <ul style="list-style-type: none"> VCS+MMF: 116 MMF: 100 <p><u>Liczba chorych utraconych z badania:</u> utracono łącznie 30 (13,9%) z 216 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy VCS+MMF 15 (12,9%) ze 116 pacjentów: 4 (3,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 3 (2,6%) z powodu ciąży i utraty z okresu obserwacji, po 2 (1,7%) z powodu decyzji lekarza oraz braku skuteczności leczenia, 1 (0,9%) z powodu nieprzestrzegania protokołu badania z grupy MMF 15 (15%) ze 100 pacjentów: 5 (5%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (3%) z powodu zgonu, po 2 (2%) z powodu decyzji lekarza i nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych, po 1 (1%) z powodu ciąży, utraty z okresu obserwacji i nieprzestrzegania protokołu badania. 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> CRR w 24 mies. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PRR w 24 mies. ARR, GRO, zaostrzenie choroby u chorych z ARR, UPCR, eGFR, jakość życia (SELENA-SLEDAI); bezpieczeństwo

* Połowa chorych z grupy placebo (N=43) została losowo przydzielona do grupy otrzymującej łącznie 6 kapsułek dziennie (liczba kapsułek odpowiadająca niskiej dawce VCS), a połowa została losowo przydzielona do grupy otrzymującej łącznie 10 kapsułek dziennie (liczba kapsułek odpowiadająca wysokiej dawce VCS).

^ Leczenie wspomagające: leki działające na układ renina-angiotensyna; blokery kanału wapniowego; beta-blokery; niesklasyfikowane leki przeciw nadciśnieniowe; leki moczopędne; leki przeciwmalaryczne; środki modyfikujące lipidy; środki przeciwzakrzepowe.

^^ Leczenie wspomagające dozwolone w czasie badania: steroidy stosowane miejscowo (np. do nosa, skóry głowy, skóry, wziewnie); leki przeciwmalaryczne, gdy jest to klinicznie wskazane; suplementy ziołowe mogą być stosowane z zachowaniem ostrożności i w zależności od składników aktywnych.

Skróty: ACR – Amerykańskie Kolegium Reumatologii (ang. *American College of Rheumatology*); BID – dwa razy dziennie;

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); CRR – całkowita odpowiedź nerek (ang. *complete renal remission*); eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); FAS – populacja objęta pełną analizą statystyczną (ang. *full analysis set*); FUP – wizyta kontrolna 4 tyg. po odstawieniu leczenia (ang. *follow-up visit*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); H-VCS – woklosporyna w wysokiej dawce; mITT – zmodyfikowana populacja zgodna z zamiarem leczenia (ang. *modified intention-to-treat*); MMF – mykofenolan mofetylu; MTP – metyloprednizolon; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PLC – placebo; PRR – częściowa odpowiedź nerek (ang. *partial renal remission*); SLE – toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus*); UPCR – stosunek białka do kreatyniny w moczu (ang. *Urine Protein Creatinine Ratio*); VCS – woklosporyna

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2., 13.6.1., 13.6.2 AKL wnioskodawcy. Charakterystyka uwzględnionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych została przedstawiona w rozdziałach 4.1., 13.4. i 13.5. AKL wnioskodawcy.

Poniżej przedstawiono definicje wraz z interpretacją punktów końcowych z badań opisanych w ramach porównania bezpośredniego (patrz AKL wnioskodawcy, rozdz. 4.2.1., str. 45).

Tabela 12. Definicje i interpretacje wybranych punktów końcowych z badań włączonych do analizy (porównania bezpośredniego) [źródło: AKL wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna	W badaniach
Całkowita odpowiedź nerek (CRR)	<ul style="list-style-type: none"> UPCR \leq0,5 mg/mg; eGFR \geq60 ml/min/1,73 m² lub brak potwierdzonej redukcji eGFR o $>$20% w stosunku do wartości początkowych 	im większa częstość występowania CRR, tym większa skuteczność leczenia	Indukcja całkowitej odpowiedzi nerek: powinna być definiowana jako klinicznie istotna poprawa czynności nerek podczas fazy indukcji, np. poprzez poprawę eGFR i zmniejszenie uszkodzenia nerek, głównie wydalania białka i wyników w aktywnym osadzie moczu. Oczekuje się, że pierwszorzędowe punkty końcowe należy rozpatrywać poprzez odniesienie do klinicznie znaczących wartości dla całkowitej odpowiedzi, takich jak normalizacja/powrót do wartości wyjściowej mierzonego GFR lub białkomocz $<$ 0,5 g/24 godz. [EMA 2015].	<p>AURA-LV: CRR w 24. i 48. tyg. badania</p> <p>AURORA 1: CRR w 52. tyg.</p> <ul style="list-style-type: none"> brak stosowania leczenia ratunkowego LN; brak stosowania $>$10 mg prednizonu przez \geq3 kolejne dni lub łącznie przez \geq7 dni w ciągu 8 tyg. poprzedzających ocenę odpowiedzi nerek.
Częściowa odpowiedź nerek (PRR)	zmniejszenie wyniku UPCR o \geq 50% w stosunku do wartości początkowej	im większa częstość występowania PRR, tym większa skuteczność leczenia	Częściowa odpowiedź, tj. niecałkowite wyleczenie, ale z równoczesną możliwością utrzymania eGFR w określonych granicach w odniesieniu do wartości wyjściowych, może być zaakceptowana jako pierwszorzędowy punkt końcowy tylko wtedy, gdy jest prospektywnie zdefiniowana, a jej znaczenie jest dobrze uzasadnione. Wyniki dotyczące całkowitej remisji powinny być przedstawiane oddzielnie [EMA 2015].	<p>AURA-LV: PRR w 24. i 48. tyg. badania</p> <p>AURORA 1: PRR w 24. i 52. tyg.</p>
Stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPCR)	<ul style="list-style-type: none"> UPCR \leq0,5 mg/mg, \geq50% redukcja wartości UPCR w stosunku do wartości początkowych 	im większa częstość występowania wyniku wskaźnika UPCR, w granicach normy tym większa skuteczność leczenia	Aktywne zapalenie nerek powinno być odpowiednio udokumentowane wzrostem stosunku białka całkowitego do kreatyniny (UPCR), obecnością osadu i/lub znacznym spadkiem czynności nerek [EMA 2015].	AURORA 1: czas do uzyskania wyniku; czas trwania; zmiana wyników względem wartości początkowych w każdym punkcie czasowym
eGFR	wartość eGFR lub częstość występowania zmniejszenia wartości eGFR	im większa częstość osiągnięcia eGFR, w zakresie uznawanym za normę tym skuteczniejsze leczenie	eGFR jest obiektywnym wskaźnikiem rutynowo mierzonym przez lekarzy prowadzących leczenie. Nefrologi monitorują aktywność LN poprzez wyznaczanie eGFR oraz poprzez okresowe badanie osadu moczu. Istnieje kilka technik stosowanych do określania eGFR. Ocena eGFR, białkomoczu i osadu moczu jest niezbędna do wczesnego wykrycia zaostrzeń LN i umożliwienia szybkiej interwencji. eGFR jest uważany za odzwierciedlenie liczby funkcjonujących nefronów jest to więc istotny klinicznie punkt końcowy [Corapi 2015].	<p>AURA-LV: średnie wartości</p> <p>AURORA 1: odsetek chorych, u których wystąpiło potwierdzone $>$30% zmniejszenia wartości</p>

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna	W badaniach
Jakość życia – skala SELENA-SLEDAI	SELENA-SLEDAI ocenia aktywność choroby w czasie ostatnich 10 dni. Dwadzieścia cztery pozycje są punktowane dla 9 układów narządów i sumowane do maksymalnie 105 punktów.	Im niższy wynik w skali SELENA-SLEDAI tym większa skuteczność leczenia	Wynik 6 w skali SELENA-SLEDAI stanowi wartość istotną klinicznie [Rovin 2021].	AURA-LV: zmiana wyniku w 24. i 48. tyg. względem wartości początkowych AURORA 1: zmiana wyniku w stosunku do wartości początkowej w 24. i 52. tyg. AURORA 2: zmiana wyniku w stosunku do wartości z końca badania AURORA 1 w 18., 24. i 36. mies./wyniku z wizyty na zakończenie badania lub z wcześniejszego zakończenia badania
Jakość życia – kwestionariusz SF-36	Kwestionariusz SF-36 jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają ocenić 8 wskaźników jakości życia: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego. Po przeliczeniu, według określonych zasad, punktów ze wszystkich 8 kategorii uzyskuje się wynik w postaci 100-punktowej skali od 0 do 100, gdzie wyższa punktacja oznacza lepszą jakość życia [Cieślak 2015].	Im wyższy wynik SF-36 tym większa skuteczność leczenia (wzrost wyniku oznacza poprawę).	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę w wyniku SF-36 należy uznać za istotną klinicznie u chorych na LN.	AURORA 1: zmiana wyniku w stosunku do wartości początkowej w 24. i 52. tyg. (dodatkowy punkt końcowy) AURORA 2: zmiana wyniku w stosunku do wartości początkowej w 24. i 52. tyg. (dodatkowy punkt końcowy)
Jakość życia – kwestionariusz LupusPRO	Kwestionariusz LupusPRO jest przeznaczony do oceny różnych obaw istotnych dla chorych na SLE oraz wpływu choroby i jej leczenia na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL), a także jakość życia niezwiązaną ze zdrowiem (non-HRQoL). Kwestionariusz obejmuje 43 pytania, w tym w ramach HRQoL ocenia się objawy SLE/zaostżenia choroby, wpływ leków, wpływ na procesy poznawcze, wpływ na prokreację, zdrowie fizyczne i emocjonalne, ból, witalność, sen oraz postrzeganie ciała. Z kolei w ramach non-HRQoL ocenia się takie aspekty jak: wpływ na pragnienia i cele, planowanie, radzenie sobie z problemami, wsparcie społeczne oraz zadowolenie z opieki. Średni wynik domeny przekształca się na wyniki w zakresie od 0 (najgorsza jakość życia) do 100 (najlepsza jakość życia) LupusPRO 2024].	Im wyższy wynik LupusPRO tym większa skuteczność leczenia (wzrost wyniku oznacza poprawę).	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę w wyniku LupusPRO należy uznać za istotną klinicznie u chorych na LN.	AURORA 1: zmiana wyniku w stosunku do wartości początkowej w 24. i 52. tyg. (dodatkowy punkt końcowy)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę ryzyka popełnienia błędu systematycznego we włączonych badaniach randomizowanych oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook.

W odniesieniu do badań AURORA i AURA-LV, ryzyko błędu systematycznego uznano za niskie we wszystkich ocenianych domenach. W opinii analityków Agencji, zgodnie z uwagą wskazaną w rekomendacji NICE 2022, w badaniu AURORA 2 ze względu na włączenie części pacjentów z badania AURORA 1 może wystąpić wysokie ryzyko błędu systematycznego związanego z procesem randomizacji (patrz niżej w ograniczeniach). Ponadto wnioskodawca wskazuje, że w badaniu AURORA 2 dokonano randomizacji, jednak podkreślić należy, że pacjenci włączeni obejmowali populację z badania AURORA 1 i kontynuowali stosowanie leków zgodnie z randomizacją z poprzedniego badania. Szczegóły oceny przedstawia poniższa tabela.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

	Domena	AURORA 1	AURORA 2	AURA-LV
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. selection bias)	Losowy przydział do grup (ang. random sequence generation)	niskie	niskie	niskie
	Utajnienie kodu randomizacji (ang. allocation concealment)	niskie	niskie	niskie
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. performance bias)	Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	niskie	niskie	niskie
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. detection bias)	Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	niskie	niskie	niskie
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)	Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	niskie	niskie	niskie
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)	Wybiórcze raportowanie	niskie	niskie	niskie
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)	Inne źródła błędów	niskie	niskie	niskie

Wnioskodawca dokonał oceny opracowań wtórnych przy pomocy skali AMSTAR2. Przeglądy systematyczne Lee 2021, Lee 2022 i Dong 2023 charakteryzowały się bardzo niską jakością, a Jiang 2023 niską jakością. Ocena jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Szczegóły oceny przedstawia poniższa tabela.

Tabela 14. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR2

Domena krytyczna	Lee 2021	Lee 2022	Dong 2023	Jiang 2023
Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE	NIE	NIE	NIE
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	NIE	NIE	NIE	TAK
Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	NIE	TAK	TAK
Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	NIE	TAK	TAK	TAK
Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. publication bias) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	NIE	TAK	NIE	TAK
Jakość przeglądu systematycznego	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Niska

W analizie klinicznej uwzględniono również NMA, do której włączono

. Ocenę jakości badań włączonych do NMA przedstawiono w rozdz. 4.3.3. AKL wnioskodawcy. Ocena jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Ograniczenia jakości danych według wnioskodawcy:

- **Ograniczenia włączonych badań:**
 - *badanie AURORA 2 przeprowadzono jako oddzielne badanie w stosunku do badania AURORA 1, a uczestnicy, którzy rozpoczęli leczenie w badaniu AURORA 1, ale przerwali je przed rozpoczęciem badania AURORA 2 nie zostali uwzględnieni w analizach badania AURORA 2.*
Powoduje to przerwanie procesu randomizacji, co może stanowić czynnik wysokiego ryzyka błędu systematycznego. Przedstawiono niewiele danych dotyczących charakterystyki początkowej w celu określenia porównywalności uczestników pozostających w badaniu AURORA 2 w poszczególnych jego ramionach. Należy jednak zwrócić uwagę, że przyczyny przerwania leczenia wydają się być porównywalne między grupami;
 - *badania AURORA 1 i AURA-LV nie miały wystarczającej mocy statystycznej, aby w wiarygodny sposób wykryć różnice w wynikach dla podgrup lub wynikach z niską częstością zdarzeń. Badanie AURORA 2 obejmowało wyłącznie chorych z badania AURORA 1, którzy zdecydowali się kontynuować leczenie w ramach przedłużenia badania. Ze względu na wysoki poziom rezygnacji, badanie AURORA 2 miało zbyt małą moc statystyczną, aby możliwe było wykrycie różnic dla wszystkich porównań;*



Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków

- Do badania AURORA 1 włączano pacjentów, którzy mogli wcześniej przyjmować MMF. Należy zaznaczyć, że w badaniu nie przedstawiono informacji o czasie trwania wcześniejszej terapii MMF oraz o jej skuteczności.

W obu publikacjach przedstawiono analizę w podgrupach ze względu na uprzednie stosowanie MMF. W badaniu AURORA 1 raportowano IS różnice w podgrupie pacjentów, którzy uprzednio stosowali MMF na korzyść VCS. Przy czym, różnice nie były IS w podgrupie nieleczonej MMF w momencie rozpoczęcia terapii. Powyższy wyniki mogą świadczyć o heterogeniczności analizowanej populacji. Podobne uwagi wskazano w rekomendacjach HAS i SMC.

- W badaniach AURA-LV i AURORA 1 większość pacjentów była uprzednio leczona z powodu LN. W powyższych badaniach nie raportowano odrębnych wyników dotyczących stosowania VCS u pacjentów uprzednio nieleczonych.
- Ponadto, zidentyfikowane następujące ograniczenia, wskazane również w opracowaniu NICE 2022.
 - W badaniu AURA-LV: biopsje nerek były oceniane przez lekarzy w ośrodku, nie przez centralną komisję, co mogło wpływać na obiektywność oceny;
 - W badaniu AURORA 1 nie oceniano aktywności LN, wskaźników przewlekłości choroby oraz nie zbierano informacji na temat dawki MMF stosowanej przed włączeniem do badania. Nie różnicowano również wyników odpowiedzi na leczenie u pacjentów z nowo rozpoznanym LN w porównaniu nawrotowym LN i nie oceniano pozanerkowej aktywności toczenia rumieniowatego układu.
 - Badanie AURORA 2 zostało przeprowadzone jako osobne badanie względem badania AURORA 1, a pacjenci, którzy nie zdecydowali się na uczestnictwo w badaniu AURORA 2 nie zostali uwzględnieni w analizach, co spowodowało przerwanie procesu randomizacji i może stanowić czynnik wysokiego ryzyka popełnienia błędu systematycznego. Przedstawiono ograniczone dane dot. charakterystyki początkowej uczestników badania AURORA2. Wskazano jednak, że przyczyny przerwania leczenia wydają się być porównywalne między grupami.
 - Do badania AURORA 2 włączono jedynie pacjentów, którzy zdecydowali się kontynuować leczenie w ramach kolejnego badania, ze względu na wysoki wskaźnik rezygnacji, w badaniu nie osiągnięto wystarczającej mocy statystycznej, żeby wykryć różnice między grupami stosującymi VCS+MMF i MMF. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa VCS w porównaniu do PLC przez kolejne 24 mies. po zakończeniu leczenia w badaniu AURORA 1.
- W badaniu AURORA 1 przedstawiono analizę w podgrupach, m.in. pod kątem pochodzenia etnicznego i regionu geograficznego. Wyniki analizy porównawczej dla pacjentów rasy białej (36% populacji) nie wykazały IS, natomiast wyniki dla pacjentów pochodzenia azjatyckiego (31% populacji) wykazały IS różnice na korzyść VCS+MMF. Podobnie nie uzyskano IS różnic w wynikach dla pacjentów pochodzących z Europy i Południowej Afryki. W publikacji podkreślono jednak, że badanie nie było zaprojektowane w celu różnicowania między podgrupami, więc do wyników analizy w podgrupach należy podchodzić z dużą ostrożnością.
- Istotny w kontekście długotrwałej skuteczności badanego leku jest brak badań w fazie podtrzymującej. Przedstawione badania były prowadzone w fazie indukcji. Obecnie nie ma badań potwierdzających utrzymującą się skuteczność leku po okresie indukcji. W 36 mies. obserwacji w badaniu AURORA 2 nie raportowano IS różnic między grupami stosującymi VCS+MMF i MMF w odniesieniu do odpowiedzi nerek (CRR i PRR). Przy czym należy podkreślić, że moc statystyczna badania nie była dostatecznie wysoka dla wykazania IS różnic między badanymi grupami.

- W badaniu AURORA 2 występowały rozbieżności w ocenie odpowiedniej odpowiedzi na leczenie a oceną występowania/nasilenia zaostrzeń przez klinicystów, co mogło prowadzić do niespójności w podejmowaniu decyzji dot. leczenia.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *brak badań dla bezpośredniego porównania VCS+MMF względem H-CYC, L-CYC oraz TAC+MMF;*
- *brak badań obserwacyjnych i badań przeprowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej dla VCS+MMF.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków

- Istotnym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak bezpośredniego porównania z takrolimusem, innym lekiem z tej samej grupy inhibitorów CNI, stosowanym w analogicznym schemacie terapeutycznym.

Nie odnaleziono również dowodów umożliwiających przedstawienie bezpośredniego porównania z pozostałymi komparatorami (H-CYC, L-CYC).

W AKL wnioskodawcy nie uwzględniono również cyklsporyny jako komparatora.

- W badaniach AURORA nie raportowano wyników dla istotnych klinicznie punktów końcowych związanych czasem przeżycia lub wydolnością nerek (w tym np. w zakresie długoterminowego wpływu stosowania leczenia na uniknięcie konieczności dializ czy przeszczepów nerek). Przy czym należy zauważyć, iż przeprowadzenie badań, które pozwoliłyby wykazać taki efekt z odpowiednią mocą statystyczną, wymagałoby wydłużenia horyzontu obserwacji i oraz włączenia większej populacji pacjentów.
- Z badań AURA-LV i AURORA 1 wykluczano pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (wyściowa wartość eGFR ≤ 45 ml/min./1,73 m²). Zgodnie z ChPL stosowanie VCS nie było badane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min./1,73 m²), w związku z czym nie jest zalecane stosowanie leku u tych pacjentów, chyba że korzyści z leczenia dla pacjenta przewyższają ryzyko.
- W badaniach AURA-LV i AURORA 1 steroidy podawano w zaplanowanym schemacie dawkowania, uwzględniając redukcję dawki steroidów od 20-25 mg/d w 2 pierwszych tygodniach badania do 2,5 mg/d od 16 tygodnia.

Zgodnie z wytycznymi KDIGO 2024 należy stosować najniższą skuteczną dawkę steroidów. Początkowo należy podać wyższe dawki, dobrane do stanu pacjenta i ciężkości choroby, następnie stopniowo, w ciągu kilku miesięcy obniżać dawkę, do ustalenia najniższej skutecznej dawki podtrzymującej.

Biorąc powyższe pod uwagę, dawkowanie steroidów stosowane w praktyce medycznej w schematach MMF + GKS oraz CNI + MMF + GKS może odbiegać od tych uwzględnionych w badaniach AURA-LV i AURORA, co może przekładać się na uzyskiwane efekty terapeutyczne.

- Charakterystyka badania AURORA 2 została przedstawiona w ograniczonym zakresie w AKL wnioskodawcy, np. nie przedstawiono liczby i przyczyn utraty pacjentów z badania.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania VCS + MMF vs MMF w leczeniu nefropatii toczniowej przedstawiono na podstawie badań AURA-LV, AURORA 1, AURORA 2 dla możliwie najdłuższego okresu obserwacji (leczenia): AURA-LV (okres obserwacji: 48 tyg.), AURORA 1 (okres obserwacji: 52 tyg.) oraz AURORA 2 (kontynuacja badania AURORA 1, okres obserwacji: 24 mies.).

Populacja włączona do analiz skuteczności i bezpieczeństwa:

- w badaniu AURA-LV: kluczowe analizy skuteczności przeprowadzono dla populacji mITT (ang. *modified intention-to-treat*, zmodyfikowana populacja zgodna z zamiarem leczenia). Populacja mITT obejmowała chorych z analizy FAS (wszyscy chorzy w badaniu), jednak chorzy, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej H-VCS, ale przepisywano im tę dawkę przez <14 dni, byli analizowani w grupie otrzymującej niską dawkę VCS. Łącznie 177 pacjentów: VCS+MMF – 89 osób i MMF – 88 osób;
- w badaniu AURORA 1 – analizy dla pierwszorzędowych i hierarchicznych drugorzędowych punktów końcowych skuteczności przedstawiono w populacji ITT. Analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Łącznie 356 pacjentów: VCS+MMF – 178 osób i MMF – 178 osób;
- w badaniu AURORA 2 – do badania włączono pacjentów, którzy ukończyli badanie AURORA 1. Łącznie 216 pacjentów: VCS+MMF – 116 osób i MMF – 100 osób.

Dla części punktów końcowych przedstawiono metaanalizę wyników z badań AURA-LV i AURORA1 (48.-52. tyg. obserwacji) przedstawioną w AKL wnioskodawcy.

Różnice **istotne statystycznie** zostały **pogrubione**.

Szczegółowe wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa znajdują się w rozdziałach 5 i 6 AKL wnioskodawcy.

Dodatkowo przedstawiono wyniki porównania pośredniego z innymi komparatorami – metaanalizy sieciowej (NMA). Metaanalizę przeprowadzono dla punktów końcowych: [redacted]. Szczegóły znajdują się w rozdz. 7 AKL wnioskodawcy oraz w aneksie do AKL.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie

Odpowiedź nerek

Całkowita odpowiedź nerek (CRR) w 24. tyg. stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu AURA-LV oraz drugorzędowy w badaniu AURORA 1. W obu badaniach wykazano IS większą szansę osiągnięcia CRR w 24. tyg. w grupie stosującej VCS+MMF w porównaniu do MMF (odpowiednio 2,03 i 2,23 razy). Metaanaliza wyników obu badań również wykazała IS przewagę wnioskowanej interwencji w zakresie analizowanego punktu końcowego (32,5% vs 19,5%; OR=1,98 (95% CI: 1,33; 2,94)).

CRR w 52. tyg. stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu AURORA 1, a CRR w 48. tyg. stanowiła drugorzędowy w badaniu AURA-LV. W obu badaniach wykazano IS większą szansę osiągnięcia CRR w najdłuższym okresie obserwacji w grupie stosującej VCS+MMF w porównaniu do MMF (3,21 razy większą w 48. tyg. w badaniu AURA-LV oraz 2,65 razy w 52. tyg. w badaniu AURORA 1). Metaanaliza wyników obu badań również wykazała IS przewagę wnioskowanej interwencji w zakresie analizowanego punktu (43,7% vs 22,9%; OR=2,61 (95% CI: 1,79; 3,79); RD=0,21 (95% CI: 0,13; 0,28); NNT=5 (95% CI: 4; 8); p<0,00001).

W badaniach AURORA wykazano IS większą szansę osiągnięcia CRR w grupie stosującej VCS+MMF w porównaniu do MMF w 6. i 12. mies. obserwacji (w trakcie badania AURORA 1) oraz w 18., 24. i 30. mies. obserwacji (w trakcie AURORA 2). Nie wykazano natomiast IS różnic między grupami w 36. mies. obserwacji (zakończenie badania AURORA 2). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Całkowita odpowiedź nerek (CRR)

Badanie (publikacja)	OBS	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)*	NNT (95% CI)*	IS [^]
		VCS+MMF	MMF				
AURA-LV (Rovin 2019, EMA EPAR 2022)	24 tyg.	29/89 (32,6)	17/88 (19,3)	2,03 (1,01; 4,05)	0,13 (0,01; 0,26)	8 (5; 100)	p=0,046
AURORA 1 (Rovin 2021)	24 tyg.	58/179 (32,4)	35/178 (19,7)	2,23 (1,34; 3,72)	0,13 (0,04; 0,22)	8 (5; 25)	p=0,002
METAANALIZA* 24. tyg.		87/268 (32,5)	52/266 (19,5)	1,98 (1,33; 2,94)	0,13 (0,06; 0,20)	8 (5; 17)	p=0,0006
AURA-LV (Rovin 2019, EMA EPAR 2022)	48 tyg.	44/89 (49,4)	21/88 (23,9)	3,21 (1,68; 6,13)	0,26 (0,12; 0,39)	4 (3; 9)	p<0,001
AURORA 1 (Rovin 2021)	52 tyg.	73/179 (40,8)	40/178 (22,5)	2,65 (1,64; 4,27)	0,18 (0,09; 0,28)	6 (4; 12)	p<0,0001
METAANALIZA* 48-52 tyg.		117/268 (43,7)	61/266 (22,9)	2,61 (1,79; 3,79)	0,21 (0,13; 0,28)	5 (4; 8)	p<0,00001
AURORA 1 + AURORA 2 (EMA EPAR 2022, Saxena 2023)	6 mies. (AURORA 1)	47/116 [®] (40,5)	26/100 [®] (26,0)	2,19 (1,19; 4,04)	0,15 (0,02; 0,27)	7 (4; 50)	p=0,012
	12 mies. (zakończenie AURORA 1)	61/116 [®] (52,6)	34/100 [®] (34,0)	2,30 (1,30; 4,05)	0,19 (0,06; 0,32)	6 (4; 17)	p=0,004
	18 mies.	74/116 (63,8)	46/100 (46,0)	2,19 (1,25; 3,83)	0,18 (0,05; 0,31)	6 (4; 20)	p=0,006
	24 mies.	65/116 (56,0)	43/100 (43,0)	1,81 (1,04; 3,16)	0,13 (-0,0022; 0,26) ^{^^}	no ^{^^}	p=0,035
	30 mies.	69/116 (59,5)	42/100 (42,0)	2,24 (1,28; 3,92)	0,17 (0,04; 0,31)	6 (4; 25)	p=0,005
	36 mies. (zakończenie AURORA 2)	59/116 (50,9)	39/100 (39,0)	1,74 (1,00; 3,03)	0,12 (-0,01; 0,25)	nd	p=0,051

[^] istotność statystyczna określona w oparciu o wartość p wskazaną przez autorów, w przypadku braku p-wartości w oparciu o 95% CI dla parametru RD

^{^^} wartość parametru RD obliczono jedynie w celach spełnienia wymogów formalnych, wynikających z punktu 3.2.1. Wytycznych oceny technologii medycznych, wnioskowanie o istotności statystycznej oparto o p-wartość wskazaną przez autorów publikacji. Rozbieżności świadczące o istotności statystycznej lub jej braku wynikać mogą z zastosowania innego testu statystycznego.

* obliczone przez wnioskodawcę

[®] Wyniki uzyskane w czasie trwania badania AURORA 1, które obejmują chorych, którzy kontynuowali leczenie w ramach przedłużenia badania, tj. zostali włączeni do badania AURORA 2 trwającego 2 lata.

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); OBS – okres obserwacji; no – nie oznaczono; nd – nie dotyczy; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka; NNT - liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego.

Zgodnie z wynikami badania AURORA 2 raportowanymi w publikacji Saxena 2023 nie wykazano IS różnic dla żadnego z punktów końcowych wskazanych jako składowe CRR na zakończenie obserwacji, tj. w 36. miesiącu leczenia. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Składowe CRR w 36. miesiącu obserwacji [na podst. Saxena 2023, suplement]

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)	Wartość p (vs placebo)
	VCS+MMF	MMF		
UPCR ≤0.5 mg/mg	63/116 (54,3)	43/100 (43,0)	1,66 (0,96; 2,88)	0,071
Sukces eGFR*	99/116 (85,3)	84/100 (84,0)	1,24 (0,58; 2,66)	0,584

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)	Wartość p (vs placebo)
	VCS+MMF	MMF		
Brak leczenia ratunkowego LN	105/116 (90,5)	86/100 (86,0)	1,85 (0,77; 4,46)	0,172
Stosowanie glikokortykosteroidów**	106/116 (91,4)	91/100 (91,0)	1,09 (0,44; 2,71)	0,858

*Sukces eGFR definiowano jako eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m², eGFR < 60 ml/min/1,73 m² bez potwierdzonego spadku $> 20\%$ lub eGFR < 60 ml/min/1,73 m² z potwierdzonym spadkiem $> 20\%$, ale w momencie oceny nie występowały żadne działania niepożądane związane z chorobą lub leczeniem związane z eGFR

** pacjenci, którzy nie otrzymali więcej niż 10 mg glikokortykosteroidów na dobę przez ≥ 3 kolejne dni lub łącznie przez ≥ 7 dni w tygodniach od 44. do 52.

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); OBS – okres obserwacji; no – nie oznaczono; nd – nie dotyczy; N – liczba chorych w grupie; OR – iloraz szans.

W badaniach AURA-LV oraz AURORA 1 drugorzędowy punkt końcowy stanowiła częściowa odpowiedź nerek (PRR) w 24. tyg. oraz odpowiednio, w 48. i 52. tyg. W obu badaniach oraz w metaanalizie ich wyników wykazano IS większą szansę osiągnięcia [redacted] oraz w najdłuższym okresie obserwacji w grupie stosującej VCS+MMF w porównaniu do MMF (ponad dwukrotnie większa szansa).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Częściowa odpowiedź nerek (PRR)

Badanie (publikacja)	OBS	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)*	NNT (95% CI)*	IS [^]
		VCS+MMF	MMF				
AURA-LV (NICE 2022, [redacted])	24 tyg.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AURORA 1 (Rovin 2021)	24 tyg.	126/179 (70,4)	89/178 (50,0)	2,43 (1,56; 3,79)	0,20 (0,10; 0,30)	5 (4; 10)	p<0,001
METAANALIZA* 24 tyg.		188/268 (70,1)	132/266 (49,6)	2,39 (1,67; 3,40)	0,21 (0,12; 0,29)	5 (4; 9)	p<0,00001
AURA-LV ([redacted])	48 tyg.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AURORA 1 (Rovin 2021)	52 tyg.	125/179 (69,8)	92/178 (51,7)	2,26 (1,45; 3,51)	0,18 (0,08; 0,28)	6 (4; 13)	p<0,001
METAANALIZA* 48-52 tyg.		186/268 (69,4)	134/266 (50,4)	2,24 (1,57; 3,19)	0,19 (0,11; 0,27)	6 (4; 10)	p<0,00001
AURORA 1 + AURORA 2 ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

^ istotność statystyczna określona w oparciu o wartość p wskazaną przez autorów, w przypadku braku p-wartości w oparciu o 95% CI dla parametru RD

^^ wartość parametru RD obliczono jedynie w celach spełnienia wymogów formalnych, wynikających z punktu 3.2.1. Wytycznych oceny technologii medycznych, wnioskowanie o istotności statystycznej oparto o p-wartość wskazaną przez autorów publikacji. Rozbieżności świadczące o istotności statystycznej lub jej braku wynikać mogą z zastosowania innego testu statystycznego.

* obliczone przez wnioskodawcę

** n obliczone przez wnioskodawcę w oparciu o odsetek

® Wyniki uzyskane w czasie trwania badania AURORA 1, które obejmują chorych, którzy kontynuowali leczenie w ramach przedłużenia badania, tj. zostali włączeni do badania AURORA 2 trwającego 2 lata.

W CVD Lupkynis 2022 wskazano, że odpowiedź wystąpiła u 43 chorych (49,4%). Odsetek obliczony przez autorów nie jest poprawny, ponieważ wynosi 48,9%. W tabeli uwzględniono odsetek obliczony samodzielnie (przez wnioskodawcę).

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); OBS – okres obserwacji; no – nie dotyczy; N – liczba chorych w grupie; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka; NNT - liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego.

Odpowiednią odpowiedź nerek (ARR, ang. *Adequate Renal Response*) zdefiniowano jako utrzymujące się zmniejszenie UPCR do $\leq 0,7$ mg/mg. Zarówno w 3-letnim okresie obserwacji, jak i w kolejnych latach, wykazano IS większą szansę osiągnięcia ARR w grupie stosującej VCS+MMF w porównaniu do MMF (ok. 2,5 razy większa szansa).

Dobre funkcjonowanie nerek (GRO, ang. *Good Renal Outcome*) zdefiniowano jako osiągnięcie ARR przy równoczesnym braku zaostrzenia choroby według oceny Komitetu ds. Klinicznych Punktów Końcowych (CEC, ang. *Clinical Endpoints Committee*). W 3-letnim okresie obserwacji szansa występowania GRO była IS większa w grupie stosującej VCS+MMF w porównaniu do MMF.

W 3-letnim okresie obserwacji częstość występowania przypadków zaostrzenia choroby była zbliżona w obu grupach, wynik oszacowań nie wykazały IS różnic. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Odpowiednia odpowiedź nerek, dobre funkcjonowanie nerek oraz zaostrzenie choroby u chorych z ARR w badaniach AURORA 1 i AURORA 2 [EMA EPAR 2022]

Punkt końcowy	OBS	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)*	NNT (95% CI)*	IS [^]
		VCS+MMF	MMF				
Odpowiednia odpowiedź nerek (ARR) – wynik UPCR $\leq 0,7$ mg/mg							
ARR (dni 1.-365.) (AURORA 1) [®]	1. rok	93/116 (84,5)	62/100 (62,0)	2,48 (1,35; 4,56)	0,18 (0,06; 0,30)	6 (4; 17)	TAK
ARR (dni 366.-730.)	2. rok	98/116 (84,5)	68/100 (68,0)	2,56 (1,33; 4,93)	0,16 (0,05; 0,28)	7 (4; 20)	TAK
ARR (od 731. dnia)	3. rok	101/116 (87,1)	73/100 (73,0)	2,49 (1,24; 5,01)	0,14 (0,03; 0,25)	8 (4; 34)	TAK
ARR ogółem	3 lata	101/116 (87,1)	73/100 (73,0)	2,49 (1,24; 5,01)	0,14 (0,03; 0,25)	8 (4; 34)	TAK
Dobre funkcjonowanie nerek (GRO) – wystąpienie ARR bez zaostrzenia choroby							
GRO (dni 1.-365.) (AURORA 1) [®]	1. rok	87/116 (75,0)	53/100 (53,0)	0,33 (0,18; 0,60)*	0,22 (0,09; 0,35)	5 (3; 12)	p<0,001
GRO (dni 366.-730.)	2. rok	86/116 (74,1)	60/100 (60,0)	0,49 (0,27; 0,88)*	0,14 (0,02; 0,27)	8 (4; 50)	p=0,017
GRO (od 731. dnia)	3. rok	89/116 (76,7)	67/100 (67,0)	0,58 (0,31; 1,07)*	0,10 (-0,02; 0,22)	nd	p=0,079
GRO ogółem	3 lata	77/116 (66,4)	54/100 (54,0)	0,56 (0,32; 0,99)*	0,12 (-0,01; 0,25)	no ^{^^}	p=0,045
Zaostrzenie choroby u chorych z ARR^{**}							
Zaostrzenie choroby u chorych z ARR w 1. roku (dni 1.-365.) (AURORA 1) [®]	1. rok	6/93 (6,5)	9/62 (14,5)	0,35 (0,11; 1,07)*	-0,08 (-0,18; 0,02)	nd	p=0,066
Zaostrzenie choroby u chorych z ARR w 2. roku (dni 366.-	2. rok	12/98 (12,2)	8/68 (11,8)	1,00 (0,38; 2,64)*	0,0048 (-0,10; 0,11)	nd	p=0,995

Punkt końcowy	OBS	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)*	NNT (95% CI)*	IS [^]
		VCS+MMF	MMF				
730.)							
Zaostrzenie choroby u chorych z ARR w 3. roku (od 731. dnia)	3. rok	12/101 (11,9)	6/73 (8,2)	1,43 (0,50; 4,08)*	0,04 (-0,05; 0,13)	nd	p=0,504
Zaostrzenie choroby u chorych z ARR ogółem	3 lata	24/101 (23,8)	19/73 (26,0)	0,85 (0,42; 1,73)*	-0,02 (-0,15; 0,11)	nd	p=0,662

* wartość wskazana przez autorów publikacji; OR względem placebo, wartość < 1 wskazuje na korzyść VCS+MMF

[^] istotność statystyczna określona w oparciu o wartość p wskazaną przez autorów, w przypadku braku p-wartości w oparciu o 95% CI dla parametru RD

^{^^} wartość parametru RD obliczono jedynie w celach spełnienia wymogów formalnych, wynikających z punktu 3.2.1. Wytycznych oceny technologii medycznych, wnioskowanie o istotności statystycznej oparto o p-wartość wskazaną przez autorów publikacji. Rozbieżności świadczące o istotności statystycznej lub jej braku wynikać mogą z zastosowania innego testu statystycznego.

[@] Wyniki uzyskane w czasie trwania badania AURORA 1, które obejmują chorych, którzy kontynuowali leczenie w ramach przedłużenia badania, tj. zostali włączeni do badania AURORA 2 trwającego 2 lata.

**w ramach zaostrzenia choroby po uzyskaniu odpowiedzi nerek uwzględniano:

- powtarzalny wzrost UPCR do >1 mg/mg w stosunku do wartości początkowej po odpowiedzi wynoszącej <0,2 mg/mg lub
- wzrost do UPCR >2 mg/mg w stosunku do wartości początkowej po odpowiedzi pomiędzy 0,2 a 1,0 mg/mg lub
- podwojenie UPCR dla wartości wyjściowych UPCR >1 mg/mg.

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); OBS – okres obserwacji; no – nie oznaczono; nd – nie dotyczy; Odpowiednia odpowiedź nerek (ARR, ang. *adequate renal response*); IS – istotność statystyczna; VCS – woklosporyna; MMF – mykofenolan mofetylu; GRO – Dobre funkcjonowanie nerek; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka; NNT - liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego.

UPCR, eGFR, jakość życia

W badaniu AURORA 1 oceniano czas do osiągnięcia UPCR ≤0,5 mg/mg, czas do osiągnięcia 50% redukcji UPCR oraz czas trwania UPCR ≤0,5 mg/mg. Czas do osiągnięcia UPCR ≤0,5 mg/mg był IS krótszy w grupie stosującej VCS+MMF w porównaniu do MMF, mediany czasu do osiągnięcia UPCR ≤0,5 mg/mg wyniosły odpowiednio 169 i 372 dni (HR=2,02 (95% CI: 1,51; 2,70); p<0,001). Czas do osiągnięcia 50% redukcji UPCR był IS krótszy w grupie stosującej VCS+MMF w porównaniu do MMF, mediany czasu do osiągnięcia 50% redukcji UPCR wyniosły odpowiednio 29 i 63 dni (HR=2,05 (95% CI: 1,62; 2,60); p<0,001). Nie odnotowano IS różnic w czasie trwania UPCR ≤0,5 mg/mg. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Punkty końcowe typu czas do zdarzenia dla UPCR w badaniu AURORA 1 [Rovin 2021]

Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		HR (95% CI)	IS [^]
	Mediana (95% CI) [dni]	N	Mediana (95% CI) [dni]	N		
Czas do osiągnięcia UPCR ≤0,5 mg/mg	169 (141; 214)	179	372 (295; n/o)	178	2,02 (1,51; 2,70)	p<0,001
Czas do osiągnięcia 50% redukcji UPCR	29 (29; 32)	179	63 (57; 87)	178	2,05 (1,62; 2,60)	p<0,001
Czas trwania UPCR ≤0,5 mg/mg	216 (127; no)	179	198 (103; no)	178	bd	p=0,65

[^] istotność statystyczna określona w oparciu o wartość p wskazaną przez autorów badania

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); no – nie oznaczono; IS – istotność statystyczna; VCS – woklosporyna; MMF – mykofenolan mofetylu; bd – brak danych; HR – współczynnik ryzyka; N – liczba chorych w grupie.

Średnia zmiana UPCR we wszystkich badaniach była większa w grupie stosującej VCS+MMF w porównaniu do MMF, różnice były IS na korzyść technologii wnioskowanej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Średnia zmiana UPCR

Badanie (publikacja)	OBS	VCS+MMF		MMF		LSMD (95% CI)	IS [^]
		średnia LS* (95% CI)	N	średnia LS* (95% CI)	N		
AURA-LV (Rovin 2019)	50 tyg. ^{^^}	bd	89	bd	88	bd	p<0,006
AURORA 1 (Rovin 2021,)	52 tyg.	-2,	179	 	178	 	p<0,001

Badanie (publikacja)	OBS	VCS+MMF		MMF		LSMD (95% CI)	IS [^]
		średnia LS* (95% CI)	N	średnia LS* (95% CI)	N		
()							
AURORA 1 + AURORA 2 (,)	6 mies. (AURORA 1)		116		100		
	12 mies. (zakończenie AURORA 1)		116		100		
	18 mies.		113		96		
	24 mies.		105		81		
	30 mies.		100		87		
	36 mies. (zakończenie AURORA 2)		99		87		

* średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów

**

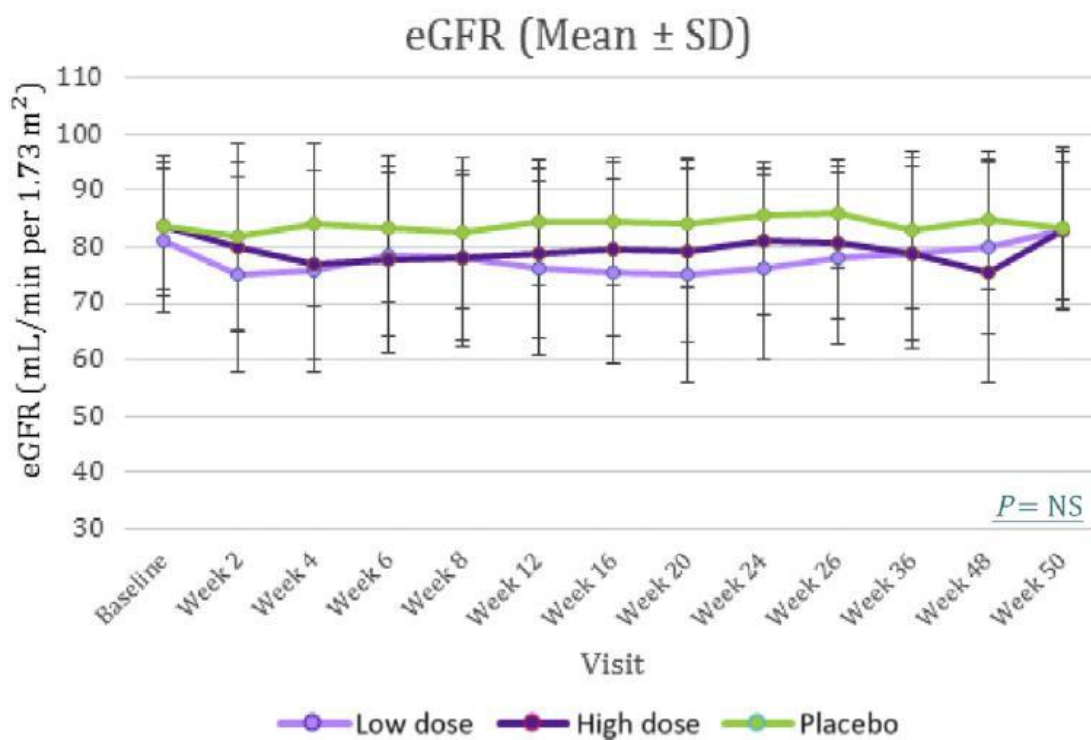
[^] istotność statystyczna określona w oparciu o wartość p wskazaną przez autorów badania

^{^^} wyniki po zakończeniu stosowania leku w 48 tyg.

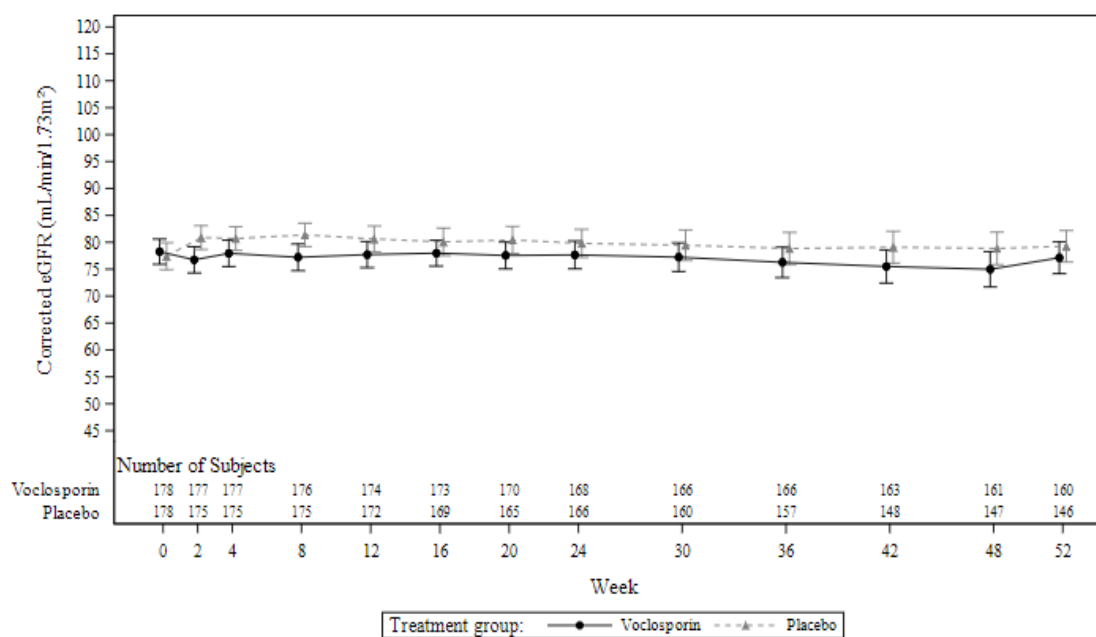
Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); OBS – okres obserwacji; bd – brak danych; IS – istotność statystyczna; VCS – woklosporyna; MMF – mykofenolan mofetylu; LS - średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów; LSMD - średnia różnica najmniejszych kwadratów; N – liczba chorych w grupie.

Stabilne funkcjonowanie nerek lub brak potwierdzonego zmniejszenia eGFR o >20% (AURORA 1) lub ≥20% (AURA-LV), stanowiło składową CRR.

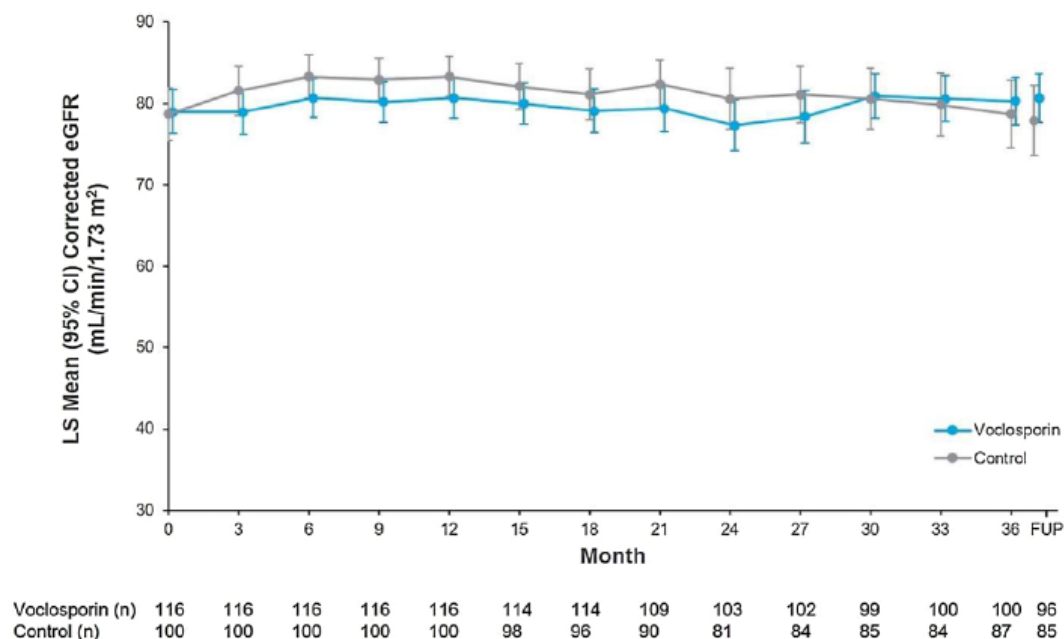
W badaniu AURA-LV zaobserwowano nieznaczne obniżenie średniej wartości eGFR w okresie leczenia, jednak 2 tyg. po zakończeniu leczenia średnie wartości wróciły do wartości wyjściowych. W okresie obserwacji nie odnotowano IS różnic między grupami. W badaniu AURORA 1 w ramieniu VCS+MMF w 2. tygodniu odnotowano nieznaczne obniżenie średniej skorygowanej wartości eGFR, które wróciło do wartości wyjściowej w 4. tyg. i pozostało stabilne przez cały okres badania. W ramieniu MMF na początku leczenia stwierdzono niewielki wzrost średniej skorygowanej wartości eGFR, który utrzymywał się do końca badania. Różnice między grupami nie były IS. W badaniu AURORA 2 średnie poziomy eGFR utrzymywały się na zbliżonym poziomie do końca okresu obserwacji. Szczegóły przedstawiono na poniższych wykresach.



Rysunek 7. Średnia wartość eGFR w badaniu AURA-LV [Rovin 2019]



Rysunek 8. Średnia skorygowana wartość eGFR w badaniu AURORA 1 [EMA EPAR 2022]



Rysunek 9. Średnia skorygowana wartość eGFR w badaniach AURORA 1 i AURORA 2 [EMA EPAR 2022]

W badaniu AURA-LV u 3 pacjentów w grupie VCS+MMF i u 2 pacjentów w grupie MMF redukcja eGFR prowadziła do przerwania leczenia i wycofania z badania. W badaniu AURORA 1 potwierdzono redukcję eGFR o >30% u 10% pacjentów w obu grupach. Redukcja eGFR prowadząca do przerwania leczenia i wycofania z badania wystąpiła u 3 pacjentów w grupie VCS+MMF i u 4 pacjentów w grupie MMF. W obu badaniach oraz w metaanalizie badań nie wykazano IS różnicy między grupami.

Tabela 21. Redukcja eGFR o >30%

Badanie (publikacja)	OBS	n/N (%)		OR (95% CI) [§]	RD (95% CI) [§]	IS
		VCS+MMF	MMF			
Potwierdzona redukcja eGFR o >30% w dowolnym momencie badania						
AURORA 1 (Rovin 2021)	52 tyg.	18/179 (10,1)	18/178 (10,1)	0,99 (0,40; 2,45)	-0,0003 (-0,05; 0,05)	NIE
Redukcja eGFR o >30% prowadząca do przerwania leczenia						
AURA-LV (Rovin 2019)	48 tyg.	3/89 (3,4)	2/88 (2,3)	1,50 (0,24; 9,20)	0,01 (-0,04; 0,06)	NIE
AURORA 1 (Rovin 2021)	52 tyg.	3/179 (1,7)	4/178 (2,2)	0,74 (0,16; 3,36)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
METAANALIZA* 48-52 tyg.		6/268 (2,2)	6/266 (2,3)	0,99 (0,32; 3,12)	-0,00 (-0,03; 0,02)	NIE

[§] obliczone przez wnioskodawcę

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); no – nie oznaczono; IS – istotność statystyczna; VCS – woklosporyna; MMF – mykofenolan mofetylu; OBS – okres obserwacji; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka.

Jakość życia –SELENA-SLEDAI, [REDACTED]

Jakość życia w badaniach oceniano za pomocą kwestionariuszy specyficznych dla LN (SELENA-SLEDAI, [REDACTED]).

W ocenie SELENA-SLEDAI wyższy wynik wskazuje na większą aktywność choroby, natomiast redukcja wyniku świadczy o poprawie stanu pacjenta. W badaniu AURA-LV zarówno w 24., jak i w 48. tyg. odnotowano IS większą redukcję wyniku SELENA-SLEDAI w grupie stosującej VCS+MMF w porównaniu do MMF. W badaniach AURORA 1 i AURORA 2 różnice między grupami nie były IS w żadnym punkcie czasowym.

Tabela 22. Średnia zmiana wyniku SELENA-SLEDAI

Badanie (publikacja)	OBS	VCS+MMF		MMF		LSMD (95% CI)	IS [^]
		średnia LS* (95% CI)	N	średnia LS* (95% CI)	N		
AURA-LV (NICE 2022)	24 tyg.	-6,3 (5,86; -25,6)	74	-4,5 (7,09; -26,12)	76	bd	p=0,003
	48 tyg.	-7,9 (6,39; -25,8)	77	-5,3 (6,85; -28,8)	79	bd	p<0,001
AURORA 1 (Rovin 2021)	24 tyg.	-4,5 (-5,4; -3,7)	167	-4,1 (-5,0; -3,2)	172	-0,5 (-1,6; 0,6)	p=0,375
	52 tyg.	-6,0 (-6,7; -5,2)	150	-5,5 (-6,3; -4,7)	160	-0,5 (-1,4; 0,4)	p=0,277
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów

[^] istotność statystyczna określona w oparciu o wartość p wskazaną przez autorów

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); OBS – okres obserwacji; bd – brak danych; IS – istotność statystyczna; VCS – woklosporyna; MMF – mykofenolan mofetylu; bd – brak danych; LS – średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów; LSMD – średnia różnica najmniejszych kwadratów; N – liczba chorych w grupie.

Wynik SELENA-SLEDAI wynoszący 6 lub więcej świadczy o aktywnej chorobie. W badaniu AURA-LV w 48. tyg. 29,2% pacjentów w grupie VCS+MMF i 53,4% pacjentów w grupie MMF nadal miało aktywną chorobę. Różnica między grupami była IS na korzyść badanej interwencji.

Tabela 23. Wynik SELENA-SLEDAI >6

Badanie (publikacja)	OBS	n/N (%)		OR (95% CI) [§]	RD (95% CI) [§]	NNT (95% CI)	IS
		VCS+MMF	MMF				
Wynik SELENA-SLEDAI >6							
AURA-LV (Rovin 2019)	48 tyg.	26/89 (29,2)	47/88 (53,4)	0,36 (0,19; 0,67)	-0,24 (-0,38; -0,10)	5 (3; 10)	TAK

[§] obliczone przez wnioskodawcę

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); no – nie oznaczono; IS – istotność statystyczna; VCS – woklosporyna; MMF – mykofenolan mofetylu; bd – brak danych; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka; NNT - liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego.

Tabela 24. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 25. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Opracowania wtórne**Tabela 26. Podsumowanie opracowań wtórnych włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy (źródło: AKL wnioskodawcy)**

Opracowanie	Metodyka	Wnioski
Dong 2023	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków immunosupresyjnych (w szczególności VCS+MMF), jako leczenia indukującego LN</p> <p>Przeszukane bazy: Web of Science, Pubmed, Embase</p> <p>Data przeszukania baz: do 30.10.2023 r.</p> <p>Włączone badania: 17 RCT</p> <p>Liczebność populacji: 2 890</p> <p>Interwencje: VCS+MMF, LEF, AZA, CsA, TAC, TAC+MMF, MMF, CYC i BEL +MMF/CYC</p> <p>Dodatkowe uwagi:</p> <p>Analizowano badania dot. terapii indukcyjnej.</p> <p>Dwa z włączonych badań dot. porównania VCS+MMF vs MMF.</p>	<p><u>Wyniki skuteczności:</u></p> <p>Odsetek całkowitej remisji był istotnie statystycznie wyższy w grupie VCS+MMF w porównaniu do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MMF – OR = 6,515 (95% CrI: 1,815; 23,92); • CYC – OR = 19,11 (95% CrI: 3,88; 104); <p>Wyniki analizy wykazały, że nie było istotnej różnicy w zakresie częściowej remisji między badanymi lekami.</p> <p>Wyniki rankingu SUCRA wykazały, że leczenie VCS+MMF ma największe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią (1. miejsce w rankingu) pod względem częstości występowania zarówno CR (SUCRA=91,97%), jak i PR (SUCRA=79,58%).</p> <p><u>Wyniki bezpieczeństwa:</u></p> <p>Według rankingu SUCRA, VCS w skojarzeniu z MMF miała najwyższe ryzyko wystąpienia zakażeń ogółem oraz zakażeń o ciężkim stopniu nasilenia. Jednakże zaznaczono, iż dane dot. zakażeń i zakażeń o ciężkim stopniu nasilenia były ograniczone ze względu na różnice w podejściu statystycznym zastosowanym w każdym badaniu.</p>
Jiang 2023	<p>Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu dorosłych chorych z LN</p> <p>Przeszukane bazy (data): Pubmed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov (ukończone, nieopublikowane badania), materiały konferencyjne, rejestry badań i listy referencyjne</p> <p>Data przeszukania baz: do 10.07.2022 r.</p> <p>Włączone badania: 62 badania RCT</p> <p>Liczebność populacji: 6 936</p> <p>Interwencje: GSK; AZA+GSK; CSA+GSK; CYC+GSK; LEF+GSK; MMF+GSK; MZR+GSK; OLB+GSK; TAC+GSK; ABA+MMF+GSK; ALB+MMF+GSK; AZA+CYC+GSK; MMF+CYC+GSK; OTB+MMF+GSK; RTX+MMF+GSK; TAC+MMF+GSK; VCS+MMF+GSK; ABA+AZA+CYC+GSK; BLM+MMF/CYC+GSK; CYC+MMF/AZA/LEF+GSK</p> <p>Dodatkowe uwagi:</p> <p>Analizowano badania dot. zarówno terapii indukcyjnej, jak i terapii podtrzymującej.</p> <p>Dwa z włączonych badań dot. porównania VCS+MMF+GSK</p>	<p><u>Wyniki skuteczności:</u></p> <p>Według rankingu SUCRA oceniającego prawdopodobieństwo bycia najlepszą interwencją, wykazano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pod względem częstości występowania ogólnej remisji (całkowitej + częściowej) terapia VCS+MMF zajęła 2. miejsce (85,05%) w rankingu. Terapie TAC+MMF, MMF, CYC zajęły odpowiednio 1. miejsce (86,63%), 14. miejsce (39,37%) oraz 16. miejsce (23,58%) spośród 20 ocenianych interwencji; • pod względem częstości występowania całkowitej remisji terapia VCS+MMF zajęła 1. miejsce (90,71%) w rankingu. Terapie TAC+MMF, MMF, CYC zajęły odpowiednio 4. miejsce (76,14%), 8. miejsce (57,64%) oraz 11. miejsce (34,86%) spośród 15 ocenianych interwencji. <p><u>Wyniki bezpieczeństwa:</u></p> <p>Według rankingu SUCRA oceniającego prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego wykazano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pod względem częstości występowania zgonu z dowolnej przyczyny terapia VCS+MMF zajęła 8. miejsce (51,07%) w rankingu. Terapie MMF, CYC zajęły odpowiednio 5. miejsce (57,0%), 7. miejsce (52,71%) spośród 15 ocenianych interwencji; • pod względem częstości występowania zakażeń ogółem terapia VCS+MMF zajęła 7. miejsce (55,35%) w rankingu. Terapie TAC+MMF, MMF, CYC zajęły odpowiednio 11. miejsce (45,76%), 4. miejsce (62,76%) oraz 16. miejsce (33,82%) spośród 18 ocenianych interwencji.
Lee 2022	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii wielocelowych jako terapii indukcyjnych w leczeniu LN w porównaniu z monoterapią MMF lub CYC.</p> <p>Przeszukane bazy: Pubmed, Embase, Baza Cochrane Controlled Trials Register</p> <p>Data przeszukania baz: do 03.2022 r.</p> <p>Włączone badania: 6 badań RCT</p> <p>Liczebność populacji: 1 437</p> <p>Interwencje: VCS+MMF, TAC+MMF, BEL+SOC, MMF/CYC</p> <p>Dodatkowe uwagi:</p> <p>Okresy obserwacji w terapii indukcyjnej trwały od 6 do 24 mies.</p>	<p><u>Wyniki skuteczności:</u></p> <p>Odsetek całkowitej remisji był istotnie statystycznie wyższy w grupie terapii wielocelowej niż w grupie monoterapii (OR = 2,155; 95% CI, 1,695; 2,739; p < 0,001). Wskaźnik całkowitej remisji nerkowej był istotnie statystycznie wyższy w grupie VCS+MMF niż w grupie monoterapii MMF (odpowiednio 87 (32,5%) i 52 (19,5%), OR 1,987; 95% CI, 1,337;2,954, p=0,011).</p> <p><u>Wyniki bezpieczeństwa:</u></p> <p>Częstość występowania zaburzeń neurologicznych i żołądkowo-jelitowych była istotnie statystycznie wyższa w grupie VCS+MMF niż w monoterapii MMF (odpowiednio dla zaburzeń neurologicznych: 51 (19,0%) i 28 (10,5%), OR: 2,071, 95% CI: 1,240; 3,461; p=0,005; dla zaburzeń żołądkowo-jelitowych: 85 (17,3%) i 62 (12,7%), OR: 1,668, 95% CI: 1,096; 2,540; p=0,017).</p> <p>Nie wykazano istotnej statystycznej różnicy między ogólną częstością AE (555 (77,2%) i 554 (77,3%), OR 0,999; 95% CI:</p>

Opracowanie	Metodyka	Wnioski
	Trzy badania przeprowadzono w populacji azjatyckiej i trzy badania w populacji o mieszanym pochodzeniu etnicznym.	0,581;1,719, p=0,998), SAE (133 (18,5%) i 124 (9,3%), OR 1,269; 95% CI: 0,763;2,109, p=0,359) oraz wycofaniem zgody na udział w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (75 (10,4%) i 67 (9,3%), OR 1,248; 95% CI: 0,713;2,187, p=0,438), wśród chorych leczonych terapiami wielocelowymi w porównaniu do monoterapii. Częstość występowania zaburzeń neurologicznych i żołądkowo-jelitowych była istotnie statystycznie wyższa w grupie VCS+MMF niż w grupie stosującej monoterapię. U chorych z LN wysokiego ryzyka połączenie inhibitorów kalcyneuryny i dodatkowych leków immunosupresyjnych, takich jak MMF, może potencjalnie zastąpić bardziej toksyczne schematy CYC.
Lee 2021	Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa VCS+MMF, TAC + MMF oraz monoterapii MMF lub CYC jako leczenia indukującego w LN Przeszukane bazy: Pubmed, Embase, Cochrane Controlled Trials Register Data przeszukania baz: do 06.2021 r. Włączone badania: 4 badania RCT Liczebność populacji: 936 Interwencje: VCS+MMF, TAC+MMF, MMF, CYC Dodatkowe uwagi: Dwa badania przeprowadzono w populacji azjatyckiej i dwa badania w populacji o mieszanym pochodzeniu etnicznym. Przeprowadzono dwa porównania bezpośrednie, w tym porównanie VCS+MMF vs. MMF i TAC+MMF vs. CYC oraz porównanie między trzema rodzajami leczenia, w tym dwoma badaniami z VCS+MMF, dwoma badaniami z TAC+MMF i czterema badaniami dotyczącymi monoterapii MMF lub CYC.	<u>Wyniki skuteczności:</u> Za punkt końcowy dot. skuteczności przyjęto liczbę całkowitych remisji nerkowych. Terapia VCS+MMF wykazywała IS wyższą szansę wystąpienia całkowitej odpowiedzi, w porównaniu do monoterapii MMF (OR 1,99; 95% CI: 1,35;2,97). Wyniki rankingu SUCRA wykazały, że obie terapie wielokierunkowe (VCS+MMF, TAC+MMF) były lepsze od monoterapii MMF/CYC w wywoływaniu całkowitej remisji LN. <u>Wyniki bezpieczeństwa:</u> Poważne działania niepożądane występowały NS rzadziej w przypadku monoterapii MMF w porównaniu do leczenia VCS+MMF i TAC+MMF (odpowiednio OR=0,80; 95% CI: 0,53;1,22 i OR=0,44; 95% CI: 0,16;1,09). Wyniki rankingu SUCRA wskazywały, że monoterapia MMF miała najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa, z uwagi na najniższy odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych, następnie VCS+MMF i TAC+MMF.

Skróty: VCS – woklosporyna; LEF – leflunomid; AZA – azatiopryna; CsA – cyklosporyna; TAC – takrolimus; MMF – mykofenolan mofetylu; CYC – cyklofosfamid; BEL – belimumab; LN – nefropatia toczniowa

Porównanie pośrednie – NMA

Ze względu na nieodnalezienie badań RCT porównujących VCS z L-CYC, H-CYC i TAC+MMF wykonano metaanalizę sieciową.



Tabela 27.

Tabela 28.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie: VCS + MMF vs MMF + PLC

Zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem występowały u większości pacjentów w trakcie 3-letniej obserwacji połączonych badań AURORA 1 i AURORA 2 (u 92,2% pacjentów w grupie VCS+MMF i 95,0% w grupie MMF, nie wykazano IS różnic między grupami). AEs stwierdzano u większości pacjentów zarówno w badaniach AURA-LV i AURORA 1 (wynik metaanalizy 91,4% w grupie VCS+MMF i 87,6% w grupie MMF, brak IS różnic) oraz w 2-letnim okresie obserwacji w badaniu AURORA 2 (86,2% vs 80,0%, brak IS różnic między badanymi grupami).

Wykazano IS częstsze występowanie następujących punktów końcowych w grupie stosującej VCS:

- w badaniu AURA-LV: SAE, TEAE związane z leczeniem, TEAE związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia, TEAE prowadzące do modyfikacji dawki, TEAE prowadzące do zgonu;
- w badaniu AURORA 1: TEAE związane z leczeniem, TEAE związane z leczeniem o ciężkim stopniu nasilenia, TEAE prowadzące do modyfikacji dawki;
- w badaniach AURORA 1 i AURORA 2 łącznie: TEAE związane z leczeniem.

Dla pozostałych ocenianych punktów końcowych nie wykazano IS różnic między grupami. Dla połączonego okresu obserwacji z badań AURORA 1 i AURORA 2 dla pozostałych punktów końcowych również nie wykazano IS różnic. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Ocena bezpieczeństwa

Punkt końcowy	Badanie [#]	OBS	n/N (%)		OR (95% CI) ^s	RD (95% CI) ^s	NNH (95% CI) ^s	IS
			VCS+MMF	MMF				
Zdarzenia niepożądane (TEAE lub AEs)								
AEs	AURA-LV (Rovin 2019, NICE 2022)	48 tyg.	82/89 (92,1)	75/88 (85,2)	2,03 (0,77; 5,36)	0,07 (-0,02; 0,16)	nd	NIE
	AURORA 1 (Rovin 2021)	52 tyg.	162/178 (91,0)	158/178 (88,8)	1,28 (0,64; 2,56)	0,02 (-0,04; 0,09)	nd	NIE
METAANALIZA 48-52 tyg.			244/267 (91,4)	233/266 (87,6)	1,50 (0,86; 2,63)	0,04 (-0,01; 0,09)	nd	p=0,16
AEs	AURORA 2 (EMA EPAR 2022, Saxena 2023)	2 lata	100/116 (86,2)	80/100 (80,0)	1,56 (0,76; 3,21)	0,06 (-0,04; 0,16)	nd	NIE
AEs	AURORA 1 + AURORA 2 (Saxena 2023)	3 lata	107/116 (92,2)	95/100 (95,0)	0,63 (0,20; 1,93)	-0,03 (-0,09; 0,04)	nd	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane (TEAE lub AEs)								
SAE	AURA-LV (Rovin 2019, NICE 2022)	48 tyg.	25/89 (28,1)	14/88 (15,9)	2,06 (0,99; 4,31)	0,12 (0,0011; 0,24)	8 (4; 909)	TAK
	AURORA 1 (Rovin 2021, NICE 2022)	52 tyg.	37/178 (20,8)	38/178 (21,3)	0,97 (0,58; 1,61)	-0,01 (-0,09; 0,08)	nd	NIE
METAANALIZA 48-52 tyg.			62/267 (23,2)	52/266 (19,5)	1,35 (0,64; 2,82)	0,05 (-0,07; 0,17)	nd	p=0,42
SAE	AURORA 2 (EMA EPAR 2022)	2 lata	21/116 (18,1)	23/100 (23,0)	0,74 (0,38; 1,44)	-0,05 (-0,16; 0,06)	nd	NIE
SAE – zakażenia i zarażenia pasożytnicze	AURORA 1	52 tyg.	18/178 (10,1)	20/178 (11,2)	0,89 (0,45; 1,74)	-0,01 (-0,08; 0,05)	nd	NIE
SAE	AURORA 1 + AURORA 2	3 lata	31/116 (26,7)	28/100 (28,0)	0,94 (0,51; 1,71)	-0,01 (-0,13; 0,11)	nd	NIE
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE lub AEs)								
TEAE związane z leczeniem	AURA-LV	48 tyg.	45/89 (50,6)	15/88 (17,0)	4,98 (2,49; 9,96)	0,34 (0,20; 0,47)	2 (2; 5)	TAK
	AURORA 1	52 tyg.	80/178 (44,9)	45/178 (25,3)	2,41 (1,54; 3,78)	0,20 (0,10; 0,29)	5 (3; 10)	TAK
METAANALIZA 48-52 tyg.			125/267 (46,8)	60/266 (22,6)	3,30 (1,63; 6,66)	0,26 (0,12; 0,39)	3 (2; 8)	p=0,0002
TEAE związane z leczeniem	AURORA 2	2 lata	28/116 (24,1)	21/100 (21,0)	1,20 (0,63; 2,27)	0,03 (-0,08; 0,14)	nd	NIE
TEAE związane z leczeniem	AURORA 1 + AURORA 2 (Saxena 2023)	3 lata	58/116 (50,0)	31/100 (31,0)	2,23 (95% CI: 1,27; 3,89)[@]	0,19 (95% CI: 0,06; 0,32)[@]	6 (4; 17)	p=0,005

Punkt końcowy	Badanie [#]	OBS	n/N (%)		OR (95% CI) ^s	RD (95% CI) ^s	NNH (95% CI) ^s	IS
			VCS+MMF	MMF				
TEAE związane z leczeniem o ciężkim stopniu nasilenia	AURORA 1	52 tyg.	12/178 (6,7)	2/178 (1,1)	6,36 (1,40; 28,85)	0,06 (0,02; 0,10)	16 (10; 50)	TAK
SAE związane z leczeniem	AURA-LV (Rovin 2019, NICE 2022)	48 tyg.	4/89 (4,5)	1/88 (1,1)	4,09 (0,45; 37,38)	0,03 (-0,01; 0,08)	nd	NIE
	AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	8/178 (4,5)	8/178 (4,5)	1,00 (0,37; 2,73)	0,00 (-0,04; 0,04)	nd	NIE
METAANALIZA 48-52 tyg.			12/267 (4,5)	9/266 (3,4)	1,35 (0,56; 3,25)	0,01 (-0,02; 0,04)	nd	p=0,51
SAE związane z leczeniem	AURORA 2 (EMA EPAR 2022)	2 lata	1/116 (0,9)	2/100 (2,0)	0,43 (0,04; 4,77)	-0,01 (-0,04; 0,02)	nd	NIE
SAE związane z leczeniem	AURORA 1 + AURORA 2 (Saxena 2022_poster)	3 lata	5/116 (4,3)	4/100 (4,0)	1,08 (0,28; 4,14)	0,00 (-0,05; 0,06)	nd	NIE
Zdarzenia niepożądane związane z chorobą								
TEAE związane z chorobą	AURORA 2 (EMA EPAR 2022)	2 lata	50/116 (43,1)	34/100 (34,0)	1,47 (0,85; 2,56)	0,09 (-0,04; 0,22)	nd	NIE
Ciężkie TEAE związane z chorobą			7/116 (6,0)	11/100 (11,0)	0,52 (0,19; 1,40)	-0,05 (-0,12; 0,03)	nd	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji lub przerwania leczenia								
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	AURA-LV (Rovin 2019, NICE 2022)	48 tyg.	16/89 (18,0)	9/88 (10,2)	1,92 (0,80; 4,62)	0,08 (-0,02; 0,18)	nd	NIE
	AURORA 1 (Rovin 2021)	52 tyg.	20/178 (11,2)	26/178 (14,6)	0,74 (0,40; 1,38)	-0,03 (-0,10; 0,04)	nd	NIE
METAANALIZA 48-52 tyg.			36/267 (13,5)	35/266 (13,2)	1,13 (0,45; 2,87)	0,02 (-0,09; 0,12)	nd	p=0,78
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	AURORA 2 (EMA EPAR 2022)	2 lata	11/116 (9,5)	17/100 (17,0)	0,51 (0,23; 1,15)	-0,08 (-0,17; 0,02)	nd	NIE
TEAE związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia	AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	11/89 (12,4)	2/88 (2,3)	6,06 (1,30; 28,22)	0,10 (0,03; 0,18)	10 (5; 33)	TAK
TEAE prowadzące do modyfikacji dawki	AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	48/89 (53,9)	28/88 (31,8)	2,51 (1,36; 4,63)	0,22 (0,08; 0,36)	4 (2; 12)	TAK
	AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	80/178 (44,9)	47/178 (26,4)	2,28 (1,46; 3,55)	0,19 (0,09; 0,28)	5 (3; 11)	TAK

Punkt końcowy	Badanie [#]	OBS	n/N (%)		OR (95% CI) [§]	RD (95% CI) [§]	NNH (95% CI) [§]	IS
			VCS+MMF	MMF				
METAANALIZA 48-52 tyg.			128/267 (47,9)	75/266 (28,2)	2,35 (1,64; 3,37)	0,20 (0,12; 0,28)	5 (3; 8)	p<0,00001
Ciężkie TEAE prowadzące do modyfikacji dawki**	AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	19/178 (10,7)	15/178 (8,4)	1,30 (0,64; 2,64)	0,02 (-0,04; 0,08)	nd	NIE
Zgon								
TEAE prowadzące do zgonu	AURA-LV (Rovin 2019)	48 tyg.	10/89 (11,2)*	1/88 (1,1)*	11,01 (1,38; 87,98)	0,10 (0,03; 0,17)	10 (5; 33)	TAK
	AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	0/178 (0,0)	3/178 (1,7)	0,13 (0,01; 1,29)	-0,02 (-0,04; 0,0049)	nd	NIE
METAANALIZA 48-52 tyg.			10/267 (3,7)	4/266 (1,5)	1,42 (0,02; 101,98)	0,04 (-0,11; 0,19)	nd	p=0,61
TEAE prowadzące do zgonu	AURORA 2 (EMA EPAR 2022)	2 lata	0/116 (0,0)	3/100 (3,0)	0,11 (0,01; 1,10)	-0,03 (-0,07; 0,01)	nd	NIE
TEAE związane z leczeniem prowadzące do zgonu	AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	0/89 (0,0)	0/88 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	nd	NIE
	AURORA 1 (Rovin 2021)	52 tyg.	0/178 (0,0)	0/178 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	nd	NIE
METAANALIZA 48-52 tyg.			0/267 (0,0)	0/266 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	nd	p=1,00
TEAE związane z leczeniem prowadzące do zgonu	AURORA 2 (EMA EPAR 2022)	2 lata	0/116 (0,0)	0/100 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	nd	NIE
Zgon	AURORA 1 (Rovin 2021)	52 tyg.	1/178 (0,6)^	5/178 (2,8)^	0,20 (0,02; 1,69)	-0,02 (-0,05; 0,0042)	nd	NIE
	AURORA 1 + AURORA 2 (Saxena 2022_poster)	3 lata	0/116 (0,0)	4/100 (4,0)^^	0,11 (0,02; 0,81)	0,04 (-0,08; 0,0019)	nd	NIE

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane; IS – istotność statystyczna; MMF – mykofenolan mofetylu; nd – nie dotyczy; NNH – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm); OBS – okres obserwacji; OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse event); TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse event); VCS – woklosporyna

[§] obliczone przez wnioskodawcę

* w tym w grupie VCS+MMF zgon z powodu zespołu ostrej niewydolności oddechowej (2 chorych), zapalenia płuc (2 chorych), zatorowości płucnej (2 chorych), krwotoku z pęcherzyków płucnych (1 chory), gruźliczego zapalenia osierdzia (1 chory), niewydolności wielonarządowej (1 chory), tamponada serca (1 chory) oraz w grupie MMF 1 zgon z powodu incydentu naczyniowo-mózgowego

** obejmowały głównie zakażenia – u 11 (6,2%) chorych otrzymujących interwencję badaną i 10 (5,6%) chorych otrzymujących interwencję kontrolną

^ obejmuje jeden zgon w grupie otrzymującej interwencję badaną i dwa zgony w grupie otrzymującej interwencję kontrolną, które wystąpiły >30 dni po odstawieniu badanego leku

^^ w grupie kontrolnej wystąpiły cztery zgony z powodu zatorowości płucnej (n=1) i zakażenia koronawirusem (n=3)

@ obliczone przez analityka Agencji

Wśród TEAE związanych z leczeniem w badaniu AURORA 1 najczęściej zgłaszano zmniejszenie GFR (18,0% w grupie VCS+MMF vs 2,8% MMF, IS większa szansa wystąpienia). Odnotowano również IS większą szansę wystąpienia zaburzeń naczyniowych (nadciśnienia). Nie odnotowano IS różnic w występowaniu zaburzeń nerek i dróg moczowych. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. TEAE związane z leczeniem na podst. badania AURORA 1 [NICE 2022]

Punkt końcowy	OBS	n/N* (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		VCS+MMF	MMF				
Zmniejszenie GFR	52 tyg.	32/178 (18,0)	5/178 (2,8)	7,58 (2,88; 19,96)	0,15 (0,09; 0,21)	6 (4; 11)	TAK
Nadciśnienie		13/178 (7,3)	3/178 (1,7)	4,60 (1,29; 16,42)	0,06 (0,01; 0,10)	16 (10; 100)	TAK
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		8/178 (4,5)**	3/178 (1,7)	2,75 (0,72; 10,52)	0,03 (-0,01; 0,06)	Nd	NIE

Skróty: IS – istotność statystyczna; MMF – mykofenolan mofetylu; nd – nie dotyczy; NNH – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm); OBS – okres obserwacji; OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse event); VCS – woklosporyna

*wartość n obliczono na podstawie odsetka wskazanego przez autorów publikacji

**w publikacji wskazano odsetek 4,4%, liczbę n obliczono na podstawie wskazanego odsetka, przy czym dokładne dopasowanie wartości n (liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie) do odsetka wskazanego w publikacji nie było możliwe. Wartość n zaokrąglano tak, aby obliczony % był jak najbardziej zbliżony do % wskazanego przez autorów badania, a następnie obliczano dokładny odsetek chorych dla zaokrąglonej częstości zdarzeń

W odniesieniu do poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w badaniu AURORA 2 (okres obserwacji 24 mies.) redukcję eGFR odnotowano u 10,3% pacjentów w grupie VCS+MMF i u 5% pacjentów w grupie MMF, nadciśnienie odpowiednio u 8,6% i u 7% pacjentów, natomiast zaburzenia nerek i dróg moczowych u 18,1% i u 10% chorych.

Ciężkie TEAE związane z leczeniem

Nie raportowano różnic IS różnic między ocenianymi grupami w zakresie występowania ciężkich TEAE związanych z leczeniem w badaniach AURA-LV, AURORA-1 i AURORA 2.

W badaniu AURORA 1 najczęściej raportowanymi ciężkimi TEAE związanymi z leczeniem były zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (2,2% w grupie VCS+MMF vs 3,4% w grupie MMF).

Ciężkie TEAE

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem były najczęściej zgłaszanymi ciężkimi TEAE we wszystkich 3 badaniach:

- w badaniu AURA-LV: 12,4% w VCS+MMF vs 8,0% w MMF;
- w badaniu AURORA 1: 10,1% w VCS+MMF vs 11,2% w MMF;
- w badaniu AURORA 2: 6,9% w VCS+MMF vs 8,0% w MMF.

Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniu AURORA 2 zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem raportowano częściej w grupie kontrolnej niż w grupie badanej, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy leczonej VCS+MMF. W zakresie pozostałych ciężkich TEAE nie obserwowano różnic IS w uwzględnionych badaniach.

TEAE w podziale na poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych

Najczęściej raportowaną kategorią zdarzeń niepożądanych w badaniu AURORA 1 były zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (65% w grupie VCS+MMF vs 57% w grupie MMF, brak IS różnic między grupami). W dłuższym okresie obserwacji w badaniu AURORA 2 analogicznie były to najczęściej raportowane TEAE (odpowiednio 49% vs 43%, brak IS różnic).

We wszystkich badaniach (AURA-LV, AURORA 1, AURORA 2) w kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze częstość raportowania poszczególnych zdarzeń była zbliżona, dla większości nie wykazano IS różnic między grupami. W badaniu AURORA 1 IS różnice na korzyść VCS stwierdzono w częstości występowania zapalenia oskrzeli (odpowiednio 1,7% vs 5,6%, IS).

Drugą najczęściej zgłaszaną kategorią zdarzeń niepożądanych w badaniu AURORA 1 były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (47% w grupie VCS+MMF vs 34% w grupie MMF, IS). W badaniu AURORA 2 również były to najczęściej raportowane TEAE, jednak nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami (odpowiednio 24% vs 15%).

Dla poszczególnych TEAE IS różnice między grupami odnotowano w badaniu AURA-LV w przypadku nudności (odpowiednio 18% vs 8%), w badaniu AURORA 1 w przypadku niestrawności (odpowiednio 5,6% vs 1,7%), bólu w nadbrzuszu (odpowiednio 7,3% vs 0,6%) i bólu brzucha (odpowiednio 5,6% vs 1,1%).

W badaniu AURORA 1 często ($\geq 20\%$ w jednej z grup) zgłaszano ponadto: zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem (odpowiednio 34% vs 17%, IS), zaburzenia układu nerwowego ogółem (odpowiednio 26% vs 15%, IS), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem (odpowiednio 23% vs 26%, brak IS różnic), zaburzenia naczyniowe ogółem (odpowiednio 21% vs 13%, IS), zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem (odpowiednio 15% vs 21%, brak IS różnic), zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem (odpowiednio 14% vs 21%, brak IS różnic), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem (odpowiednio 20% vs 18%, brak IS różnic).

W badaniu AURA-LV często ($\geq 15\%$ w jednej z grup) zgłaszano poszczególne TEAE: zmniejszenie GFR (odpowiednio 30% vs 14%, IS), biegunka (odpowiednio 18% vs 16%, brak IS różnic), nudności (odpowiednio 18% vs 8%, IS), kaszel (odpowiednio 18% vs 3%, IS), wymioty (odpowiednio 17% vs 11%, brak IS różnic), nadciśnienie (odpowiednio 17% vs 9%, brak IS różnic), zakażenia górnych dróg oddechowych (odpowiednio 14% vs 16%, brak IS). W badaniu AURORA 1 najczęściej zgłaszane TEAE obejmowały: zmniejszenie GFR (odpowiednio 24% vs 8%, IS), nadciśnienie (odpowiednio 20% vs 8%, IS), biegunka (odpowiednio 19% vs 12%, brak IS różnic), zakażenia górnych dróg oddechowych (odpowiednio 17% vs 15%, brak IS różnic), ból głowy (odpowiednio 17% vs 6%, IS). W badaniu AURORA 2 nie odnotowano IS różnic dla żadnego z wyżej wymienionych punktów końcowych.

W 3-letnim okresie obserwacji badań AURORA 1 i AURORA 2 IS różnice raportowano dla następujących TEAE szczególnego zainteresowania: zmniejszenia GFR (24% vs 9%) oraz nadciśnienia (27% vs 13%), na niekorzyść wnioskowanej interwencji.

Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa w zakresie kategorii i poszczególnych zaburzeń przedstawiono w AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.5.

Porównanie pośrednie - NMA: VCS + MMF vs H-CYC, L-CYC, TAC+MMF

Tabela 31.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas stosowania woklosporyny to zmniejszenie wartości eGFR (26,2%) i nadciśnienie (19,1%).

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi podczas stosowania woklosporyny były zakażenia (10,1%), ostre uszkodzenie nerek (3%) i nadciśnienie tętnicze (1,9%).

W pierwszych 4 tygodniach leczenia woklosporyną często występuje hemodynamiczne zmniejszenie wartości eGFR, które następnie ulega stabilizacji, nawet jeśli leczenie jest kontynuowane.

W tabeli poniżej podsumowano działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów z nefropatią toczniową otrzymujących zalecaną dawkę woklosporyny przy średnim czasie trwania leczenia wynoszącym 1 rok, uczestniczących w dwóch badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Wszystkie działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 33. Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów stosujących woklosporynę

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych ¹	Grypa Półpasiec Nieżyt żołądka i jelit Zakażenia dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	Hiperkaliemia Zmniejszone łąknienie
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Drgawki Drżenie
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze ²	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Ból brzucha ³	Nudności Rozrost dziąseł ⁴ Niestrawność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Łysienie Nadmierne owłosienie ⁵
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zmniejszenie wielkości filtracji kłębuszkowej ^{6,7}	Ostra choroba nerek ⁶ Ostre uszkodzenie nerek ⁶

¹ Obejmuje następujące preferowane terminy (ang. *Preferred Terms*, PTs): wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych i bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych

² obejmuje następujące PTs: podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, podwyższone ciśnienie rozkurczowe krwi, nadciśnienie rozkurczowe

³ obejmuje następujące PTs: ból w nadbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej

⁴ obejmuje następujące PTs: zapalenie dziąseł, krwawienie dziąseł, przerost dziąseł, obrzęk dziąseł

⁵ obejmuje następujące PTs: nadmierne owłosienie, hirsutyzm

⁶ obejmuje PT zaburzenie nerek

⁷ obejmuje PT podwyższone stężenie kreatyniny we krwi

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- **Chłoniaki i inne nowotwory złośliwe:** Leki immunosupresyjne zwiększają ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, w szczególności skóry. Zaleca się, aby pacjenci unikali lub ograniczali narażenie (bez stosowania odpowiedniej ochrony) na działanie promieni słonecznych i promieni UV.
- **Ciężkie zakażenia:** Leki immunosupresyjne, w tym woklosporyna, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zakażeń bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych i zakażeń pierwotniakami, w tym zakażeń

oportunistycznych, które mogą być ciężkie lub śmiertelne. W trakcie leczenia woklosporyną pacjenci muszą być objęci ścisłą obserwacją pod kątem zakażeń. W przypadku wystąpienia zakażenia należy ocenić korzyści wynikające z dalszego leczenia woklosporyną w stosunku do ryzyka związanego z jej dalszym podawaniem.

- **Działanie toksyczne na nerki:** Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów kalcyneuryny, u pacjentów leczonych woklosporyną obserwowano działania niepożądane w postaci ostrego pogorszenia czynności nerek lub zmniejszenia wartości eGFR. W pierwszych czterech tygodniach leczenia woklosporyną obserwowano obniżenie hemodynamiczne w zakresie eGFR. Można to kontrolować poprzez dostosowanie dawki. Zaleca się regularne monitorowanie wielkości eGFR.
- **Czysta aplazja czerwonych krwinek:** Przypadki czystej aplazji czerwonych krwinek (ang. *pure red cell aplasia*, PRCA) zgłaszano u pacjentów leczonych innym inhibitorem kalcyneuryny. U wszystkich tych pacjentów występowały czynniki ryzyka związane z PRCA, takie jak zakażenie parwowirusem B19, choroba podstawowa lub jednoczesne stosowanie leków związanych z PRCA. Mechanizm PRCA związany z inhibitorami kalcyneuryny nie został wyjaśniony. W przypadku rozpoznania PRCA należy rozważyć przerwanie podawania produktu leczniczego Lupkynis.
- **Hiperkaliemia:** Hiperkaliemia, która może być ciężka i wymagać leczenia, była zgłaszana w przypadku stosowania inhibitorów kalcyneuryny, w tym woklosporyny. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych związanych z hiperkaliemią (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin converting enzyme*, ACE), antagonistów receptorów angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blocker*, ARB)) może zwiększać ryzyko wystąpienia hiperkaliemii. Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy podczas leczenia.
- **Nadciśnienie tętnicze:** Woklosporyna może powodować lub nasilać nadciśnienie tętnicze układowe. Ciśnienie krwi powinno być monitorowane co dwa tygodnie przez pierwszy miesiąc po rozpoczęciu podawania woklosporyny i w późniejszym czasie, jeśli klinicznie wskazane.
- **Wydłużenie odstępu QT:** Stosowanie woklosporyny w połączeniu z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują wydłużenie skorygowanego odstępu QT, może prowadzić do klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QT. Niektóre okoliczności mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia torsade de pointes i (lub) nagłej śmierci w związku ze stosowaniem produktów leczniczych wydłużających skorygowany odstęp QT, w tym bradykardia; hipokaliemia lub hipomagnezemia; jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych wydłużających skorygowany odstęp QT; oraz obecność wady wrodzonej wydłużenia odstępu QT.
- **Neurotoksyczność:** Pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne, w tym woklosporynę, są narażeni na zwiększone ryzyko neurotoksyczności. Należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia nowych lub nasilenia dotychczasowych objawów neurologicznych, w tym napadów padaczkowych, drżenia lub objawów sugerujących wystąpienie zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES), a w razie wystąpienia takich objawów należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania woklosporyny.
- **Zaburzenia czynności wątroby:** Nie badano stosowania woklosporyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa i Pugh), dlatego nie zaleca się jej stosowania w tej populacji pacjentów.
- **Szczepienie:** Leki immunosupresyjne mogą wpływać na reakcję na szczepienie, a szczepienie podczas leczenia woklosporyną może być mniej skuteczne. Należy unikać stosowania żywych szczepionek atenuowanych.

EMA, FDA, URPL, ADRReports, WHO Uppsala Monitoring Centre

Dnia 07.03.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, ADRReports oraz WHO Uppsala Monitoring Centre. Odnalezione komunikaty dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych pokrywały się z profilem bezpieczeństwa omówionym w ChPL Lupkynis. Szczegółowe informacje zawiera AKL rozdział 9 AKL wnioskodawcy.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była analiza skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Lupkynis (woklosporyna, VCS) w porównaniu do wybranych technologii opcjonalnych, we wskazaniu: w połączeniu

z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V).

Do przeglądu włączono 3 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania VCS + MMF i steroidów (GSK) vs PLC + MMF i GSK: AURA-LV, AURORA 1 oraz AURORA 2.

W zakresie pozostałych uwzględnionych komparatorów tj. H-CYC, L-CYC oraz TAC+MMF nie zidentyfikowano badań z porównaniami bezpośrednimi. W związku z tym, w ramach AKL przedstawiono metaanalizę sieciową (NMA) uzyskaną od wnioskodawcy.

Ponadto do analizy włączono 4 opracowania wtórne. Nie odnaleziono badań rzeczywistej praktyki klinicznej.

W badaniach oceniano całkowitą i częściową odpowiedź nerek. Wykazano IS przewagę wnioskowanej interwencji w zakresie CRR w 24. tyg. leczenia oraz na koniec okresu obserwacji w badaniach AURA-LV (48. tyg.) i AURORA 1 (52. tyg.).

Dla PRR wykazano IS przewagę wnioskowanej interwencji w zakresie PRR w 24. tyg. leczenia oraz na koniec okresu obserwacji w badaniach i AURORA 1 (52. tyg.).

W długookresowym okresie obserwacji z połączonych badań AURORA 1 i AURORA 2 wykazano IS różnice na korzyść VCS w zakresie występowania odpowiedniej odpowiedzi nerek i dobrego funkcjonowania nerek.

We wszystkich badaniach większa średnia zmiana UPCR występowała w grupie VCS+MMF. IS różnice wykazano w badaniach AURA-LV, . Jednocześnie średnie wartości eGFR były zbliżone w całym okresie obserwacji w opisanych badaniach, nie wykazano IS różnic między grupami.

Zgodnie z informacją zawartą w ChPL Lupkynis działania niepożądane CNI obejmują pogorszenie czynności nerek lub zmniejszenie wartości eGFR, dlatego też zalecane jest monitorowanie tego parametru. Stwierdzono, że w pierwszych 4 tygodniach stosowania VCS zdarzają się przypadki hemodynamicznego obniżenia wartości eGFR, które mogą być kontrolowane poprzez modyfikację dawki – w przypadku redukcji wartości eGFR o $\geq 30\%$ należy przerwać podawanie leku, do czasu uzyskania poprawy, następnie wznowić podawanie leku zwiększając dawkę zgodnie z tolerancją na podstawie oceny czynności nerek.

Analiza jakości życia wykazała IS różnicę między grupami na korzyść badanej interwencji w badaniu AURA-LV w zakresie wyniku SELENA-SLEDAI. Nie wykazano IS różnic w wyniku SELENA-SLEDAI w badaniach AURORA 1 .

W opracowaniach wtórnych wskazywano na VCS jako bardziej korzystną interwencję w zakresie całkowitej odpowiedzi, ale nie w zakresie bezpieczeństwa, względem komparatorów uwzględnionych we włączonych do analiz badaniach (terapię stosowane w leczeniu LN, m.in. MMF, TAC, CYC).

Metaanaliza sieciowa

W zakresie analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej dla porównania VCS + MMF vs MMF częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była zbliżona w obu badanych grupach we wszystkich zaprezentowanych badaniach, nie wykazano IS różnic między grupami.

Wykazano IS częstsze występowanie następujących punktów końcowych w grupie stosującej VCS:

- w badaniu AURA-LV: SAE, TEAE związane z leczeniem, TEAE związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia, TEAE prowadzące do modyfikacji dawki, TEAE prowadzące do zgonu;
- w badaniu AURORA 1: TEAE związane z leczeniem, TEAE związane z leczeniem o ciężkim stopniu nasilenia, TEAE prowadzące do modyfikacji dawki;
- w badaniach AURORA 1 i AURORA 2 łącznie: TEAE związane z leczeniem.

Analiza charakteryzowała się szeregiem ograniczeń, przede wszystkim związanych z brakiem badań przedstawiających bezpośrednie porównanie między pozostałymi wybranymi przez wnioskodawcę komparatorami. Przedstawiona NMA charakteryzowała się ograniczeniami, powodującymi konieczność ostrożnego interpretowania jej wyników. Ponadto wskazano wątpliwości związane z mocą statystyczną badania AURORA 2.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było *określenie opłacalności stosowania w Polsce woklosporyny (produkt leczniczy Lupkynis) w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/IV i IV/V).*

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Analizowaną interwencję, tj. woklosporynę (produkt leczniczy Lupkynis) stosowaną w połączeniu z mykofenolanem mofetylu porównano z następującymi interwencjami:

- mykofenolan mofetylu (MMF);
- cyklofamid w obniżonej dawce (L-CYC);
- cyklofamid w podwyższonej dawce (H-CYC);
- takrolimus + MMF (TAC + MMF).

Wszystkie wskazane schematy terapeutyczne stosowane są w skojarzeniu ze sterydami.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

Wnioskodawca przedłożył model Markowa wykonany w programie Microsoft Excel. Model globalny został przystosowany do warunków polskich. W analizie wykorzystano model niejednorodny, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

W modelu uwzględniono następujące stany zdrowia, odpowiadającym kategoriom ciężkości choroby:

- Całkowita odpowiedź ze stadiami CKD 1-3a (CR CKD 1-3a);
- Częściowa odpowiedź ze stadiami CKD 1-3a (PR CKD 1-3a);
- Aktywna choroba z CKD w stadium 1-3a (AD CKD 1-3a);
- Całkowita odpowiedź ze stadiami CKD 3b-4 (CR CKD 3b-4);
- Częściowa odpowiedź ze stadiami CKD 3b-4 (PR CKD 3b-4);
- Aktywna choroba z CKD w stadium 3b-4 (AD CKD 3b-4);
- CKD stadium 5, dializa;
- CKD stadium 5, po przeszczepie nerki (przeszczep);

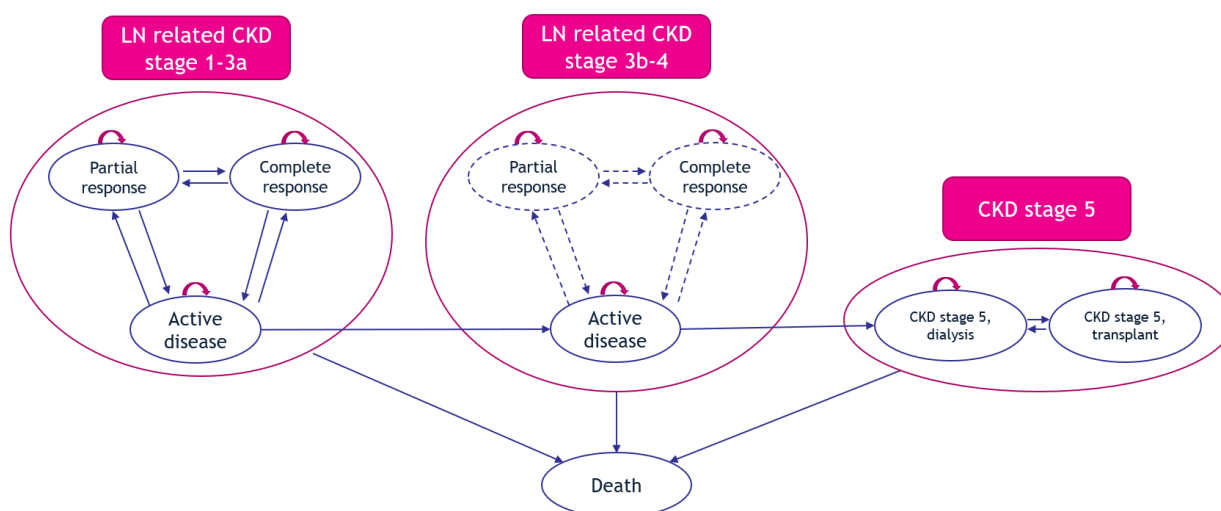
- Zgon.

Wszyscy pacjenci wchodzą do modelu w stanie zdrowia AD CKD 1-3a

. W stadium 5 CKD, chorzy rozpoczynają dializę i czekają na przeszczep nerki.

W analizie przyjęto długość 1 cyklu wynoszącą 6 miesięcy. Zastosowano korektę połowy cyklu.

Schemat struktury modelu Wnioskodawcy przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 10. Struktura modelu ekonomicznego [AE wnioskodawcy, rozdz. 5]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu CUA zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziałach 5 i 6 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Charakterystyka populacji

Podstawowe wartości wejściowe dot. pacjentów w modelu (wiek początkowy, średnia masa ciała) określono na podstawie danych z badania AURORA-1, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uwzględniona w modelu – analiza podstawowa wnioskodawcy

Charakterystyka	Wartość uwzględniona w modelu	Źródło
Wiek	33,2 lata	Badanie AURORA-1

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną VCS + MMF i MMF określono na podstawie wyników badań AURORA 1 i AURORA 2, w których zebrano wyniki pacjentów z okresu do 36 miesięcy obserwacji.

Do modelowania skuteczności pozostałych komparatorów wykorzystano wyniki NMA wykonanej przez wnioskodawcę.

Ze względu na brak danych pochodzących bezpośrednio z badań klinicznych prawdopodobieństwa przejść między stanami AD CKD 1-3a, AD CKD 3b-4, CKD 5 oraz prawdopodobieństwa w poszczególnych ich stadiach modelowano na podstawie danych literaturowych i [REDAKTOWANE] uwzględnionych w ramach rekomendacji NICE.

Szczegóły opisano w rodz. 5.2 AE wnioskodawcy.

Zanik efektu leczenia

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia został określony na podstawie krzywych TTD (ang. *Time to Discontinuation* - czas do przerwania leczenia). Dla ramion VCS+MMF i MMF parametryczne krzywe TTD wygenerowano na podstawie jednostkowych danych z badania AURORA 1 oraz AURORA 2.

Ostatecznego wyboru modeli ekstrapolacji dokonano na podstawie: wizualnej oceny statystycznego dopasowania do danych z badania, wskaźników AIC i BIC. Na tej podstawie uznano, że rozkład log-logistyczny jest najlepiej dopasowanym rozkładem, zatem został wykorzystany w analizie podstawowej do modelowania TTD dla ramion VCS+MMF i MMF. Dla pozostałych komparatorów nie modelowano krzywych TTD ze względu na brak danych. W analizie wrażliwości przetestowano wariant, w którym krzywa TTD dla komparatorów pośrednich jest równa krzywej TTD dla VCS+MMF oraz wariant, w którym jest równa krzywej TTD dla MMF.

Umieralność z innych przyczyn

W modelu wnioskodawcy do oszacowania umieralności ogólnej (w zależności wieku i płci) wykorzystano dane GUS dot. trwania życia w Polsce w roku 2021. *Ogólna śmiertelność zastosowana w modelu odpowiada wiekowi kohorty w każdym danym cyklu i została skorygowana na podstawie odsetka kobiet uwzględnionego w przedmiotowej analizie.*

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące koszty bezpośrednie medyczne:

- koszty leków (podawanych w terapii początkowej, towarzyszącej i wspomagającej oraz w terapii podtrzymującej);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty rozważanych stanów zdrowia;
- koszty leczenia zdarzeń/działań niepożądanych;
- koszt opieki paliatywnej.

Koszt leków

W analizie podstawowej założono, że produkt leczniczy Lupkynis 180 kapsułek po 7,9 mg będzie refundowany za odpłatnością ryczałtową w ramach nowej grupy limitowej.

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 35. Koszt opakowania leku Lupkynis z perspektywy NFZ i perspektywy pacjenta (dane wnioskodawcy)

Zgodnie z informacją podaną w AE w wnioskodawcy, ceny leków stanowiących komparatory, terapię wspomagającą oraz podtrzymującą uzyskano na podstawie Wykazu leków refundowanych oraz danych ze strony Medycyna Praktyczna w przypadku braku refundacji leku.

Średnie koszty uwzględnionych substancji w przeliczeniu na miligram leku uwzględnione w AE wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Koszty substancji uwzględnionych w AE (źródło: AW wnioskodawcy)

Substancja	Średni koszt w p. NFZ/mg (zł)	Średni koszt w p. wspólnej/mg (zł)
VCS		
MMF	0,0030	0,0037
CYC tabl.	0,0346	0,0359
TAC	3,6909	3,7927
Metyloprednizon	0,0476	0,0725
Prednizon	0,0462	0,1955
Hydroksychlorochina (nierefundowana)	0,0000	0,0068

W analizie założono, iż leczenie początkowe może trwać maksymalnie 36 miesięcy, zgodnie z okresem obserwacji badania AURORA (reguła zatrzymania - dla wszystkich terapii uwzględnionych w analizie: VCS+MMF, MMF, L-CYC, H-CYC oraz TAC+MMF). Terapia towarzysząca/wspomagająca (metyloprednizon, prednizon) rozpoczynana jest wraz z leczeniem początkowym, natomiast terapia podtrzymująca rozpoczyna się po zakończeniu leczenia początkowego (po 36 miesiącach). W ramach terapii podtrzymującej przyjęto stosowanie MMF. Założenie to jest zgodne z najnowszymi wytycznymi KDIGO 2024, które zalecają, aby po zakończeniu wstępnej terapii pacjenci otrzymywali MPAA (analog kwasu mykofenolowego) w celu podtrzymania terapii [KDIGO 2024].

Dawkowanie

Dawkowanie produktu Lupkynis określono na podstawie ChPL. Natomiast dawkowanie MMF i CYC wyznaczono odpowiednio na podstawie badania AURORA 1 oraz wytycznych klinicznych EULAR/ERA-EDTA z 2020 r. Schemat dawkowania TAC + MFF zaczerpnięto z badania klinicznego Liu 2015.

W tabeli poniżej zestawiono dawkowanie leków uwzględnionych w niniejszej analizie wraz podaniem źródła tych danych.

Tabela 37. Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Schemat leczenia	Substancja	Opis dawkowania	Źródło
Terapia początkowa			
VCS+MMF	VCS	47,4 mg/dobę	AURORA 1
	MMF	2000-3000 mg/dobę	
MMF	MMF	2000-3000 mg/dobę	AURORA 1

Schemat leczenia	Substancja	Opis dawkowania	Źródło
L-CYC	CYC	500 mg co dwa tygodnie (6 dawek)	EULAR/ERA-EDTA
H-CYC	CYC	500-750 mg/m ² co cztery tygodnie (6 dawek)	EULAR/ERA-EDTA
TAC+MMF	TAC	4 mg/dobę	Liu 2015
	MMF	1000 mg/dobę	
Terapia towarzysząca i wspomagająca			
Glukokortykoidy w ramieniu VCS+MMF	Metyloprednizon	500 mg na dobę przez pierwsze dwa dni	AURORA 1
	Prednizon	20-25 mg/dobę w trzecim dniu, zmniejszając do 2.5 mg/dobę w 16 tygodniu zgodnie z harmonogramem określonym w protokole	AURORA 1
Glukokortykoidy w ramieniu komparatorów	Metyloprednizon	500-2500 mg, całkowita dawka	EULAR/ERA-EDTA
	Prednizon	Początkowa dawka doustna 0,3-0,5 mg/kg/dobę Zmniejszona do <7,5 mg/dobę po 3-6 miesiącach	EULAR/ERA-EDTA
Hydroksychlorochina	Hydroksychlorochina	5 mg/kg/dobę	EULAR/ERA-EDTA
Terapia - leczenie podtrzymujące			
MMF	MMF	1000-2000 mg/dobę	EULAR/ERA-EDTA

Skróty: L-CYC – cyklofosfamid w obniżonej dawce; H-CYC – cyklofosfamid w podwyższonej dawce; CYC – cyklofosfamid; MMF – mykofenolan mofetylu; TAC – takrolimus; VCS – woklosporyna; GKS – glikortykosteroidy;

Koszty podania leków

W AE wnioskodawcy przyjęto, że podanie leków stosowanych doustnie nie generuje dodatkowych kosztów (zerowe koszty podania).

Koszty stanów zdrowia

W modelu wnioskodawcy uwzględniono, że chorzy będą odbywali wizyty oraz otrzymywali świadczenia związane z monitorowaniem choroby w zależności od jej zaawansowania. Zakres uwzględnionych świadczeń obejmował: wizyty pielęgniarki, wizyty u specjalisty, konsultację psychologa, biopsje nerki, analizę moczu (obejmuje GFR, albuminę surowicy, białkomocz i osad moczu), pełną morfologię krwi, pomiar immunoglobulin w surowicy, testy na przeciwciała, badanie przewlekłych infekcji, monitorowanie cholesterolu i lipidów, monitorowanie poziomu anty-dsDNA oraz C3 i C4, USG, echokardiogram, dializy, świadczenia związane z przeszczepieniem nerki - wstępna ocena do przeszczepu nerki, wizyta w klinice na liście oczekujących (przed przeszczepem), przeszczep nerki, koszty przeszczepienia nerki (1 rok po przeszczepie i kolejne lata).

Ze względu na brak odnalezienia polskich danych wskazujących możliwe częstości wykonywania powyższych świadczeń związanych ze stanem zdrowia chorych, częstości ich wykonywania oparto o wytyczne EULAR / ERA-EDTA.

Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto głównie w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ (*Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie opieka psychiatryczna*). Koszt farmakoterapii po przeszczepie nerek przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej z 2014 roku dotyczącej produktu leczniczego Levemir 2014 z uwzględnieniem wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem (wg GUS).

W analizie wrażliwości przetestowano wariant bez uwzględnienia ww. kosztów.

Szczegóły dotyczące oszacowania kosztów poszczególnych stanów zdrowia przedstawiono w rozdz. 6.3 AE wnioskodawcy.

Koszty leczenia zdarzeń/działań niepożądanych

W modelu wnioskodawcy uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE) o ciężkim nasileniu. Do analizy włączono TEAE z częstością występowania $\geq 1\%$ w badaniu AURORA 1.

Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem VCS + MMF oraz MMF oszacowano na podstawie badania AURORA-1. Natomiast w odniesieniu do terapii L-CYC i TAC + MMF wykorzystano dane z badania Liu 2015 a H-CYC z badania Mehra 2018.

W przypadku braku danych w publikacjach źródłowych dotyczących poważnych TEAE lub TEAE o ciężkim nasileniu w ramach analizy podstawowej wnioskodawca założył, że wszystkie terapie stosowane w skojarzeniu

z MMF mają taką samą częstość występowania działań niepożądanych jak MMF (z badania AURORA). Dla pozostałych terapii przyjęto brak występowania działań niepożądanych.

Koszty oszacowano na podstawie wycen najbardziej zbliżonych grup JGP (szczegółowe zestawienie uwzględnionych danych źródłowych przedstawiono w rozdz. 6.5 AE wnioskodawcy).

Koszty w modelu naliczono jednorazowo do odsetka chorych, u których wystąpiło każde zdarzenie niepożądane w każdym cyklu.

Zestawienie kosztów zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Koszty zdarzeń niepożądanych uwzględnione w AE wnioskodawcy – analiza podstawowa

Działanie niepożądane	Koszt (zł)
Zapalenie płuc	1 602,00
Nieżyt żołądka i jelit	1 830,00
Ból głowy	1 712,00
Nadciśnienie tętnicze	2 867,00
Anemia	3 610,23
Neutropenia	4 327,21
Infekcje i infestacje	3 016,82
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3 476,00
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	3 898,00
Wirus półpaśca	1 504,00
Nudności i wymioty	1 830,00
Zakażenia górnych dróg oddechowych	1 506,00
Padaczka	3 476,00
Posocznica / Sepsa	8 266,00
Zapalenie oskrzeli	2 355,73
Zakażenie dróg moczowych	689,00

Koszt opieki paliatywnej

Całkowity dzienny koszt opieki paliatywnej w AE Wnioskodawcy oszacowano na 432,23 zł. Koszt naliczono jednorazowo i stosowano do odsetka nowych zgonów w każdym cyklu modelu.

Świadczenia z zakresu opieki terminalnej i hospicyjnej wyceniono na podstawie *Zarządzenia opieka paliatywna i hospicyjna*. Z raportu Ciałkowska-Rysz 2018 przyjęto średni czas pobytu w hospicjum, tj. 13 dni.

Szczegółowy opis oszacowania kosztów opieki terminalnej przedstawiono w rozdz. 6.4 AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

Ze względu na brak danych w badaniach AURORA dotyczących pozostałych stanów uwzględnionych w modelu (CKD 3b-4 - AD, CR, PR; CKD 5 – dializa i przeszczepienie) wykorzystano źródła literaturowe uwzględnione w rekomendacji NICE 2022 i modelu globalnym (publikacje Jesky 2016 i Lee 2005).

Zestawienie wartości użyteczności wykorzystanych w modelu wnioskodawcy dla poszczególnych stanów zdrowia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie podstawowej (źródło: AE wnioskodawcy)

[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ponadto, w modelu uwzględniono negatywny wpływ na jakość życia chorych związany z wiekiem ze względu na rosnącą częstość występowania chorób współistniejących w szczególności w populacji osób starszych. Wartości użyteczności stanu zdrowia w modelu skorygowano o pogorszenie związane z wiekiem, zgodnie z zaleceniami NICE DSU. W zależności od wieku rozpoczęcia wchodzenia chorych do modelu zaimplementowano użyteczność dostosowaną do wieku, korzystając z wartości użyteczności podanych w publikacji Ara i Brazier 2011.

W modelu wnioskodawcy uwzględniono również obniżenie użyteczności u chorych, wynikające z działań niepożądanych.

Szczegóły dotyczące użyteczności uwzględnionych w modelu wnioskodawcy przedstawiono w rozdz. 5.6 AE wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowania woklosporyny (VCS) w połączeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF) w miejsce uwzględnionych komparatorów jest droższe i skuteczniejsze⁶. Oszacowane wartości ICUR wyniosły:

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Wartości te znajdują się [REDACTED]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

⁶wszystkie wskazane uwzględnione schematy terapeutyczne stosowane są w skojarzeniu ze sterydami.

Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej dla wariantu podstawowego (CUA) – AE wnioskodawcy

[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]			
	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]					
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]					
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

Skróty: ICUR – współczynnik użyteczności kosztów; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; QALY – lata życia skorygowane o jakość; L-CYC – cyklofosfamid w obniżonej dawce; H-CYC – cyklofosfamid w podwyższonej dawce; CYC – cyklofosfamid; MMF – mykofenolan mofetylu; TAC – takrolimus; VCS – woklosporyna; GKS – glikokortykosteroidy;

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowych cen zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁷, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą:

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

W związku z przedstawieniem wyników badania RCT wskazującego na wyższą skuteczność wnioskowanej technologii nad co najmniej jednym refundowanym komparatorem tj. MMF, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Niemniej należy mieć na uwadze, że VCS w przypadku analizowanego porównania stanowi terapię dodaną do MMF i GSK.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przedstawił analizę jednokierunkową oraz analizę probabilistyczną (szczegóły AE wnioskodawcy rozdz. 7. i 9.).

Analiza deterministyczna

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano alternatywne dane dla następujących parametrów:

[REDAKTED]

⁷ 190 380 zł

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zaprezentowano w rozdz. 10 AE wnioskodawcy oraz w modelu farmakoekonomicznym.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono dla 1 000 iteracji.

[Redacted text block]

Wyniki uzyskane w analizie wnioskodawcy dla poszczególnych porównań (w perspektywie NFZ) przedstawiono również na wykresach poniżej.

⁸Na podstawie danych GUS



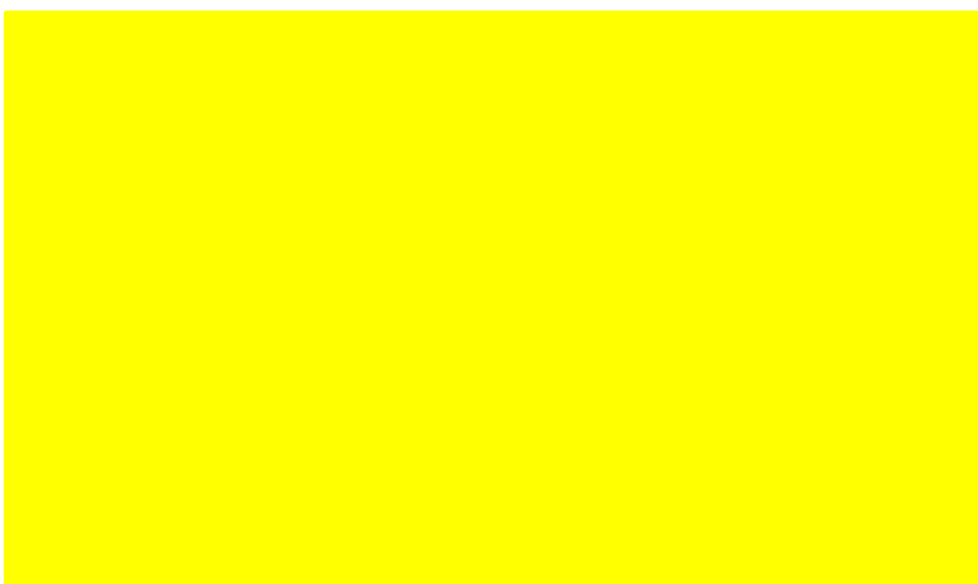
Rysunek 11. [Redacted]



Rysunek 12. [Redacted]



Rysunek 13.



Rysunek 14.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Wnioskodawca jako technologie opcjonalne dla produktu Lupkynis stosowanego jako terapia dodana do MMF i steroidów przyjął leczenie MMF, L-CYC, H-CYC, TAC + MMF w skojarzeniu ze steroidami. Jednocześnie nie uwzględniono cyklosporyny, należącej podobnie jak TAC i VCS do grupy CNI i finansowanej we wskazaniach obejmujących pacjentów z nefropatią toczniową. Szczegóły argumentacji wnioskodawcy oraz komentarz Agencji w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 3.6 niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. [redacted]
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	?	[redacted]. Jednocześnie w modelu nie uwzględniono możliwości zastosowania schematu VCS + MMF w ramach leczenia podtrzymującego. Nie uwzględniono też możliwej reindukcji leczenia. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz.5.3.1
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK/?	Wnioskodawca przeprowadził przegląd, jednak nie wskazał pełnego uzasadnienia dla części przyjętych źródeł (szczegóły poniżej).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK/?	[redacted] Ze względu na brak danych w badaniach AURORA dotyczących pozostałych stanów uwzględnionych w modelu wykorzystano źródła literaturowe (publikacje Jesky 2016 i Lee 2005) uwzględnione w opracowaniu NICE 2022 i modelu globalnym. Jednocześnie nie przedstawiono szerszego uzasadnienia wraz opisem wykorzystanych publikacji.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK/?	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną. Jednocześnie w odniesieniu do jednokierunkowej analizy wrażliwości nie przedstawiono komentarza do uzyskanych wyników..

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W ramach analizy wnioskodawcy nie przedstawiono omówienia ograniczeń i związanych z nimi niepewności (rozdz. 12 AE wnioskodawcy).

Ograniczenia AE według analityków Agencji:

- [Redacted]

- [Redacted]

- W modelu wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości zastosowania VCS w ramach terapii podtrzymującej. Założono, iż leczenie schematem VCS+MMF+GKS może trwać maksymalnie 36 miesięcy w ramach terapii początkowej, zgodnie z okresem obserwacji badań AURORA (reguła zatrzymania terapii początkowej została uwzględniona dla wszystkich analizowanych terapii: VCS+MMF, MMF, L-CYC, H-CYC oraz TAC+MMF), a terapia podtrzymująca MMF+GKS rozpoczyna się po zakończeniu leczenia początkowego tj. po 36 miesiącach.

Założenie to jest zgodne z najnowszymi wytycznymi KDIGO 2024, które wskazują, że po zakończeniu leczenia indukcyjnego preferowane jest rozpoczęcie leczenia terapią podtrzymującą analogiem kwasu mykofenolowego. Przy czym, wytyczne te wskazują również, że u pacjentów leczonych w ramach leczenia indukcyjnego potrójnymi schematami immunosupresyjnymi, obejmującymi m.in. CNI (w tym VCS) jako dodatek do standardowej terapii immunosupresyjnej, można kontynuować leczenie potrójnym schematem immunosupresyjnym jako leczenie podtrzymujące. Wytyczne KDIGO 2024 wskazują 3 lata jako maksymalny czas stosowania CNI w terapii indukcyjnej oraz 2-3 lata w terapii podtrzymującej, w związku z tym analiza powinna uwzględniać również oszacowania w dłuższym horyzoncie czasowym.

Według wytycznych EULAR 2023 u chorych leczonych początkowo MMF w monoterapii lub w skojarzeniu z belimumabem lub CNI należy kontynuować stosowanie tych leków, natomiast AZA lub MMF powinny zastąpić CYC u chorych początkowo leczonych CYC w monoterapii lub w skojarzeniu z belimumabem.

Na możliwość kontynuacji leczenia z wykorzystaniem VCS wskazali również eksperci kliniczni, których opinie uzyskano w toku prac nad niniejszym opracowaniem (szczegóły 3.4.2).

Biorąc powyższe pod uwagę, wariant uwzględniający kontynuację VCS w ramach terapii podtrzymującej powinien zostać uwzględniony w analizie ekonomicznej. Wydłużenie czasu stosowania terapii VCS + MMF + GKS przekłada się na wzrost kosztów ocenianej interwencji i na wzrost ICUR.

Ponadto w modelu wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości ponownego zastosowania leczenia indukcyjnego np. w przypadku nawrotu choroby. Na możliwość zastosowania produktu Lupkynis w ramach reidukcji wskazali również eksperci kliniczni, których opinie uzyskano w toku prac nad niniejszym opracowaniem (szczegóły w rozdz.3.4.2**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

- Modelowanie efektu zdrowotnego dla porównania VCS + MMF vs MMF oparto przede wszystkim o wyniki dotyczące odpowiedzi nerkowej w z badań RCT AURORA 1 i 2 stanowiącej surogatowy punkt końcowy. Modelowanie skuteczności w zakresie surogatowych punktów końcowych jest zawsze obciążone niepewnością. Ponadto, w powyższych badaniach nie przedstawiono wyników w zakresie długoterminowego wpływu stosowania leczenia na czas przeżycia lub wydolność nerek. Przy czym należy zauważyć, iż przeprowadzenie badania, które pozwoliłoby wykazać taki efekt z odpowiednią mocą statystyczną, wymagałoby bardzo długiego horyzontu obserwacji i liczby pacjentów.
- Ograniczenia wskazane w analizie klinicznej mają również zastosowanie w analizie ekonomicznej, ze względu na oparcie AE na jej wynikach.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wnioskodawca nie wskazał ograniczeń danych wejściowych.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Brak jest badań klinicznych bezpośrednio porównujących VCS+MMF względem H-CYC, L-CYC oraz TAC+MMF. W związku z powyższym w modelu wykorzystano wyniki NMA, których niepewność przekłada się na niepewność uzyskanych wartości ICUR. Ograniczenia NMA szerzej omówiono w rozdz. 4.2.3.

- [Redacted]

- [Redacted]

- Nie wskazano pełnego uzasadnienia/opisu danych z publikacji Jesky 2016 i Lee 2005 wykorzystanych do oszacowaniach użyteczności CKD 3b-4 - AD, CR, PR; CKD 5. W uzasadnieniu wskazano na brak publikacji z wartościami EQ-5D dla stanów CKD3b-4 oraz wykorzystanie uwzględnionych wartości w modelu globalnym i w ocenie przeprowadzonej przez NICE.

Proces modelowania wartości użyteczności powinien zostać w pełni opisany, uwzględniając m.in. informacje jakie normy użyteczności zastosowano w modelu i czy wartości te zostały dostosowane do warunków polskich.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Wnioskodawca wskazał, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, walidację zewnętrzną oraz walidację konwergencji. Zakres przeprowadzonej walidacji Wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Walidację wewnętrzną przeprowadzono poprzez analizę wyników symulacji przy założeniu zerowych i skrajnych wartości kluczowych parametrów wprowadzonych do modelu (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów).

W ramach walidacji konwergencji autorzy AE Wnioskodawcy dokonali wyszukiwania systematycznego analiz farmakoekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 analizę ekonomiczną NICE z 2022 r., wskazując przy tym, iż (...) *odnaleziona analiza nie przedstawiała wyników dla populacji polskiej oraz ze względu na różnicę w kosztach (model w publikacji NICE uwzględniał koszty specyficzne dla brytyjskiego systemu zdrowia) trudno odnieść wyniki do niniejszej analizy.*

W odniesieniu do walidacji zewnętrznej, wnioskodawca wskazuje na brak możliwości jej przeprowadzania ze względu na brak długoterminowych wyników badań dotyczących ocenianych interwencji (o wieloletnim horyzoncie czasowym, tj. kilkunasto- lub kilkudziesięcioletnim).

Szczegółowy walidacji modelu przedstawiono w rozdz. 11 AE wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Wytyczne KDIGO 2024 w odniesieniu do terapii indukcyjnej wskazują, iż w zależności od indywidualnych cech pacjenta jako terapię pierwszego wyboru należy rozważyć analogii kwasu mykofenolowego (MPAA), np. mykofenolan mofetylu (MMF); cyklofosamid w niskich dawkach (L-CYC) oraz MPAA + CNI, w tym VCS (gdy nie stwierdzono ciężkiego upośledzenia czynności nerek). Nie wskazują terapii VCS + MMF jako opcji preferencyjnej względem MMF i schematu L-CYC.

Biorąc pod uwagę powyższe wytyczne, niepewność wyników uzyskanych w ramach NMA oraz ograniczenia wyników badań AURORA, w celach poglądowych przedstawiono zestawienie rocznych kosztów analizowanych terapii.

W oszacowaniach uwzględniono wyłącznie koszty leków. Roczne koszty VCS, MMF, L-CYC, H-CYC, TAC, GKS oszacowano na podstawie cen leków i dawkowania przyjętych w AE wnioskodawcy. Dawkowanie cyklosporyny przyjęto na podstawie badania Kasitanon 2018 (cyklosporyna 3 mg/kg/d + MMF 1,5 g/d).

Zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Zestawienie rocznych kosztów stosowania analizowanych interwencji – oszacowania analityków

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*Dla schematów L-CYC i H-CYC uwzględniono rozpoczęcie terapii podtrzymującej MMF odpowiednio po 3 i 6 miesiącach.

Skróty: L-CYC – cyklofosfamid w obniżonej dawce; H-CYC – cyklofosfamid w podwyższonej dawce; CYC – cyklofosfamid; MMF – mykofenolan mofetylu; TAC – takrolimus; VCS – woklosporyna; GKS – glikokortykosteroidy.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania w Polsce woklosporyny (produkt leczniczy Lupkynis) w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V).

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności.

Analizowaną interwencją, tj. woklosporynę (VCS) stosowaną w połączeniu z mykofenolanem mofetylu porównano z następującymi interwencjami: mykofenolan mofetylu (MMF); cyklofosfamid w obniżonej dawce (L-CYC); cyklofosfamid w podwyższonej dawce (H-CYC); takrolimus + MMF (TAC + MMF).

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

[REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami, które wpływają na niepewność przedstawionych oszacowań.

[REDACTED]

W modelu wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości zastosowania VCS w ramach terapii podtrzymującej. Założono, iż leczenie schematem VCS+MMF+GKS może trwać maksymalnie 36 miesięcy w ramach terapii początkowej, zgodnie z okresem obserwacji badań AURORA, a terapia podtrzymująca MMF+GKS rozpoczyna się po zakończeniu leczenia początkowego tj. po 36 miesiącach.

Założenie to jest zgodne z najnowszymi wytycznymi KDIGO 2024, które wskazują, że po zakończeniu leczenia indukcyjnego preferowane jest rozpoczęcie leczenia terapią podtrzymującą analogiem kwasu mykofenolowego. Przy czym, wytyczne te wskazują również, że u pacjentów leczonych w ramach leczenia indukcyjnego potrójnymi schematami immunosupresyjnymi, obejmującymi m.in. CNI (w tym VCS) jako dodatek do standardowej terapii immunosupresyjnej, można kontynuować leczenie potrójnym schematem immunosupresyjnym jako leczenie podtrzymujące. Wytyczne KDIGO 2024 wskazują 2-3 lata jako maksymalny czas stosowania CNI jako terapii

¹⁰wszystkie wskazane uwzględnione schematy terapeutyczne stosowane są w skojarzeniu ze sterydami.

podtrzymującej, w związku z czym analiza powinna uwzględniać również oszacowania w dłuższym horyzoncie czasowym.

Na możliwość kontynuacji leczenia z wykorzystaniem VSC wskazali również eksperci kliniczni, których opinie uzyskano w toku prac nad niniejszym opracowaniem.

Ponadto w modelu wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości ponownego zastosowania leczenia indukcyjnego np. w przypadku nawrotu choroby.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Lupkynis (VCS, woklosporyna) w leczeniu dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/IV i IV/V).

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), z perspektywy pacjenta oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację, w której woklosporyna nie jest refundowana z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której woklosporyna jest refundowana z budżetu płatnika publicznego.

Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Do oszacowania prognozowanej liczby pacjentów we wnioskowanym wskazaniu wykorzystano dane epidemiologiczne i badania obserwacyjne oraz dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS).

Na podstawie danych GUS przyjęto liczebność populacji w Polsce (37 635 tys. – dane GUS z grudnia 2023 r.). roczny spadek liczebność populacji o 0,37%.

W poniższej tabeli podsumowano etapy oszacowań oraz ich wyniki w populacji docelowej w podziale na subpopulacje oraz łącznie.

Tabela 43. Oszacowania populacji docelowej (źródło: AWB wnioskodawcy)

Parametr	Źródło	Odsetek/założenie	Liczba pacjentów		
			wariant podstawowy	wariant minimalny	wariant maksymalny

Udziały w rynku

Udziały poszczególnych terapii przyjęte w AWB wnioskodawcy w ramach analizy podstawowej przedstawia poniższa tabela.

Tabela 44. Udziały rynkowe poszczególnych terapii uwzględnione w podstawowym wariantcie analizy (źródło: AWB wnioskodawcy)

Parametr	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok

Uwzględniając udziały w rynku oraz wielkość populacji docelowej oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Tabela 45. Oszacowania populacji stosującej lek Lupkynis przy założeniu pozytywnej decyzji o refundacji (scenariusz nowy)

Wariant	I rok	II rok
minimalny		
prawdopodobny		
maksymalny		

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty różniące:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty rozważanych stanów zdrowia;
- koszty leczenia zdarzeń/działań niepożądanych;
- koszt opieki paliatywnej.

Koszty uwzględnione przez wnioskodawcę w AWB stanowią wynik modelowania przeprowadzonego zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu czasowego.

Podstawowe informacje dotyczące metodologii oszacowania kosztów przedstawiono ramach opisu danych wejściowych do analizy ekonomicznej (rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA).

W poniższych tabelach zestawiono wartości kosztów uwzględnionych w analizie AWB wnioskodawcy.

Tabela 46. Koszty leków wchodzących w skład uwzględnionych terapii (źródło: AWB wnioskodawcy)

Schemat leczenia	Substancja	Koszt – I rok [zł]	Koszt – II rok [zł]
Terapia początkowa			
VCS+MMF	VCS		
	MMF	2 757,25	2 810,28
L-CYC	CYC	103,82	0
H-CYC	CYC	129,78	0
TAC+MMF	TAC	5 373,94	5 477,29
	MMF	1 102,90	1 124,11
Terapia towarzysząca i wspomagająca			
VCS+MMF	GKS	130,10	40,43
MMF		130,05	39,98
L-CYC		264,92	119,49
H-CYC		264,93	119,55
TAC+MMF		265,02	120,03

Skróty: L-CYC – cyklofosfamid w obniżonej dawce; H-CYC – cyklofosfamid w podwyższonej dawce; CYC – cyklofosfamid; MMF – mykofenolan mofetylu; TAC – takrolimus; VCS – woklosporyna; GKS – glikokortykosteroidy

Tabela 47. Koszty w rozważanych stanach zdrowia, perspektywa NFZ (źródło: AWB wnioskodawcy)

Stan zdrowia	Koszt na cykl (na 6 miesięcy) [zł]
CR CKD 1-3a	746,50
PR CKD 1-3a	1 964,10
AD CKD 1-3a	3 181,70
CR CKD 3b-4	1 338,50
PR CKD 3b-4	2 260,10
AD CKD 3b-4	3 409,20
CKD 5 dializy/przed przeszczepieniem	1 476,79
CKD 5 po przeszczepieniu	14 180,09

Skróty: CR – całkowita odpowiedź; PR – częściowa odpowiedź; AD – aktywna choroba; CKD – przewlekła choroba nerek

Tabela 48. Koszty działań/zdarzeń niepożądanych, perspektywa NFZ (źródło: AWB wnioskodawcy)

Kategoria kosztowa	VCS+MMF	MMF	L-CYC	H-CYC	TAC+MMF
Koszty działań/zdarzeń niepożądanych*[zł]	226,86	163,89	0,00	0,00	163,89

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 52. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Oszacowanie liczebności populacji docelowej jest obarczone niepewnością wynikającą z uwzględnienia wielu parametrów zawężających populację z różnych źródeł literaturowych, w tym np. częstość występowania LN wśród chorych z SLE, odsetek chorych z LN o klasach III, IV i V. Natomiast, wg danych otrzymanych w opiniach Prof. Brygidy Kwiatkowskiej i Prof. Jerzego Świerkota liczebność tej populacji wynosi odpowiednio 2 000 i pacjentów 5 400. Biorąc pod uwagę powyższe rozbieżności oraz brak precyzyjnych danych epidemiologicznych dotyczących ocenianej populacji trudno jest wnioskować o prawidłowości przyjętych założeń. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 6.3.1
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	?	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, co pokrywa okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej. Wg wnioskodawcy, uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest m.in. <i>brak alternatywnej technologii refundowanej i zarejestrowanej w rozważanym wskazaniu¹, w związku z czym lek Lupkynis powinien szybko osiągnąć zakładany udział w rynku (potwierdzają to wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych).</i> Niemniej biorąc pod uwagę fakt, iż wytyczne kliniczne wskazują 3 lata jako maksymalny czas stosowania CNI, w tym VCS w terapii indukcyjnej oraz 2-3 lata w terapii podtrzymującej, analiza powinna uwzględniać również oszacowania w dłuższym horyzoncie czasowym. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 6.3.1
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Natomiast wg opinii Prof. Świerkota w największym stopniu zastąpiony zostanie cyklofosfamid (CYC) i cyklosporyna (CYS) stosowana w schemacie z MMF. Cyklosporyna nie została uwzględniona jako komparator przez wnioskodawcę.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		Wg danych przekazanych w opinii Prof. B. Kwiatkowskiej, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wnioskowana technologia w największym stopniu przejmie rynek takrolimusu. Należy również zwrócić uwagę, iż CYC, CYS, TAC, MMF oraz GKS są objęte finansowaniem w katalogu A w szeregu wskazań rejestracyjnych i pozarejestracyjnych (w tym leczenie LN), co stanowi ograniczenie w zakresie pozyskania danych NFZ dotyczących stosowania powyższych terapii bezpośrednio w analizowanej populacji.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wnioskodawca jako technologie opcjonalne dla produktu Lupkynis stosowanego jako terapia dodana do MMF i steroidów przyjął leczenie MMF, L-CYC, H-CYC, TAC + MMF w skojarzeniu ze steroidami. Jednocześnie nie uwzględniono cyklosporyny, należącej podobnie jak TAC i VCS do grupy CNI i finansowanej we wskazaniach obejmujących pacjentów z nefropatią toczniową. Szczegóły argumentacji wnioskodawcy oraz komentarz Agencji w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 3.6 niniejszej AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Lek Lupkynis nie był dotychczas finansowany ze środków publicznych i nie jest możliwe określenie czy założenia przedstawione w niniejszej AWB są spójne z danymi NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – ryczałt, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji. Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności znajduje się w rozdziale 3.1.2 AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia dla utworzenia nowej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej znajduje się w rozdziale 3.1.2.2 AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny i maksymalny oszacowań, a także przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością. Jednocześnie w ramach analizy wrażliwości nie przetestowano wpływu dłuższego horyzontu czasowego.

Skróty: AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji, AWB – analiza wpływu na budżet, HTA – ocena technologii medycznych, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach analizy wnioskodawcy nie przedstawiono omówienia ograniczeń i związanych z nimi niepewności (rozdz. 6 AWB wnioskodawcy).

Ograniczenia AWB według analityków Agencji

- Brak jest bezpośrednich danych epidemiologicznych dotyczących występowania LN, w tym LN klasy III, IV lub V w populacji polskiej. W związku z tym, oszacowanie liczebności populacji docelowej jest obarczone niepewnością wynikającą

Wg danych otrzymanych w opiniach prof. Brygidy Kwiatkowskiej i prof. Jerzego Świerkota liczebność tej populacji wynosi odpowiednio 2000 i 5400 pacjentów.

co jest spójne z danymi podanymi w opinii otrzymanej przez Prof. Świerkota, który wskazał na 10-15% rozpowszechnienie schematu VCS+MMF w przypadku pozytywnej decyzji

refundacyjnej.

. Natomiast wg opinii prof. Świerkota największym stopniu zastąpiony zostanie cyklofosfamid (CYC) i cyklosporyna (CYS) stosowana w schemacie z MMF. Przy czym cyklosporyna nie została uwzględniona jako komparator przez wnioskodawcę.

Wg opinii prof. B. Kwiatkowskiej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej w największym stopniu spadnie odsetek pacjentów stosujących takrolimus. TAC i CYS podobnie jak VCS należą do grupy CNI są finansowanej wskazaniach obejmujących pacjentów z nefropatią toczniową.

Liczebność tej populacji obliczona na podstawie danych otrzymanych w opiniach Prof. Brygidy Kwiatkowskiej i Prof. Jerzego Świerkota wynosi odpowiednio 160 i ok. 540-810 pacjentów.

Biorąc pod uwagę powyższe rozbieżności, brak precyzyjnych danych epidemiologicznych dotyczących ocenianej populacji oraz niepewność związaną z rozpowszechnieniem VCS w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej oszacowanie liczebności populacji docelowej jest obarczone niepewnością. Alternatywne wartości większości przyjętych parametrów zostały przetestowane przez wnioskodawcę w analizie wrażliwości.

- W analizie wnioskodawcy przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Wg wnioskodawcy (...) uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest brak alternatywnej technologii refundowanej i zarejestrowanej w rozważanym wskazaniu, w związku z czym lek Lupkynis powinien szybko osiągnąć zakładany udział w rynku (potwierdzają to wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych). Dodatkowo, zgodnie z Ustawą o refundacji, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

Zgodnie z Wytycznymi HTA 2016 zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

Wytyczne KDIGO 2024 wskazują 3 lata jako maksymalny czas stosowania CNI w terapii indukcyjnej oraz 2-3 lata w terapii podtrzymującej. Tym samym należy przyjąć, że w ciągu 2 pierwszych lat produkt Lupkynis będzie stosowany w ramach terapii indukcyjnej a dopiero w kolejnych latach może nastąpić potencjalne skumulowanie pacjentów leczonych w terapii indukcyjnej i podtrzymującej. Z tego względu analiza powinna uwzględniać również oszacowania w dłuższym horyzoncie czasowym wystarczającym do ustalenia równowagi na rynku, w tym przypadku. min. 5-letnim.

- Ze względu na fakt, że koszty uwzględnione przez wnioskodawcę w AWB stanowią wynik modelowania przeprowadzonego zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu czasowego, ograniczenia wskazane w analizie ekonomicznej mają również zastosowanie w analizie wpływu na budżet.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości uwzględniającą:

- obecność woklosporyny w wykazie leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów 65+.

Wnioskodawca przeprowadził oszacowania zarówno z perspektywy wspólnej, jak i z perspektywy płatnika.

Z perspektywy NFZ i wspólnej, największy wpływ na [REDAKTOWANE]

Wariant, który najbardziej wpływa [REDAKTOWANE]

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zostały przedstawione w rodz. 4 AWB wnioskodawcy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Lupkynis (VCS, woklosporyna) w leczeniu dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/IV i IV/V).

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku Lupkynis we wnioskowanym wskazaniu [REDAKTOWANE]

Oszacowanie liczebności populacji docelowej jest obarczone niepewnością wynikającą z uwzględnienia wielu parametrów zawężających populację z różnych źródeł literaturowych, w tym np. częstość występowania LN wśród chorych z SLE, odsetek chorych z LN o klasach III, IV i V. Jednocześnie brak jest precyzyjnych danych epidemiologicznych dotyczących ocenianej populacji, w tym danych polskich. Ponadto, liczbę pacjentów stosujących lek Lupkynis w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej oszacowano w AWB wnioskodawcy na podstawie udziałów rynkowych [REDAKTOWANE]

Ponadto, w analizie wnioskodawcy przyjęto 2-letni horyzont czasowy, co pokrywa okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej. Niemniej zdaniem analityków ze względu na fakt, że wytyczne KDIGO 2024 wskazują 3 lata jako maksymalny czas stosowania CNI w terapii indukcyjnej oraz 2-3 lata w terapii podtrzymującej, można przypuszczać, że w ciągu 2 pierwszych dwóch lat produkt Lupkynis będzie stosowany w ramach terapii indukcyjnej, a dopiero w kolejnych latach może nastąpić potencjalne skumulowanie pacjentów leczonych w terapii indukcyjnej i podtrzymującej. Z tego względu, analiza powinna uwzględniać również oszacowania w dłuższym horyzoncie czasowym.

7. Analiza racjonalizacyjna

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, polegające na

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Należy przy tym zaznaczyć, że wnioskodawca nie przedstawił prognozowanej rocznej wysokości środków (w podziale na lata) uwolnionych z budżetu w wyniku wprowadzenia zakładanego rozwiązania.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu Lupkynis w analizowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.03.2024 r. W ramach wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe: *Lupkynis*, *voclosporin*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Lupkynis (woklosporyna) - 3 pozytywne warunkowo: NICE 2023, SMC 2023, ZIN 2023; 1 negatywną - HAS 2023 oraz rekomendację G-BA dotyczącą oceny dodatkowej korzyści ze stosowania leku Lupkynis.

Wszystkie rekomendacje dotyczyły oceny stosowania woklosporyny w połączeniu z MMF w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V), tj. we wskazaniu zgodnym z przedmiotowym wnioskiem.

Agencja NICE w uzasadnieniu wskazała, iż wyniki badań klinicznych sugerują wyższą skuteczność VCS z MMF w redukcji aktywności LN w porównaniu do monoterapii MMF. Ponadto, porównania pośrednie sugerują, iż terapia VCS z MMF jest skuteczniejsza niż inne opcje leczenia immunosupresyjnego.

SMC w uzasadnieniu pozytywnej rekomendacji wskazał, że dodanie VCS do MMF znacząco wpłynęło na poprawę wskaźnika odpowiedzi nerkowej u dorosłych z aktywnym LN klasy III, IV lub V (w tym mieszanej klasy III/V i IV/V). Warunki refundacyjne dotyczyły przestrzegania zatwierdzonej umowy handlowej i zapewnienia właściwego poziomu ceny.

Według opinii ZIN 2023, objęcie VCS finansowaniem ze środków publicznych rekomendowane jest pod warunkiem, że koszt leczenia VCS nie przekroczy kosztu TAC oraz w przypadku niewystarczającego efektu terapeutycznego leczenia immunosupresyjnego pierwszego rzutu.

W negatywnej rekomendacji HAS 2023 zwrócono uwagę na brak znaczenia VCS w schemacie opieki nad pacjentem z LN ze względu na słabo ugruntowaną skuteczność. Wskazano również na ograniczenia badania AURORA-1. Uznano, że korzyść kliniczna preparatu Lupkynis jest niewystarczająca w porównaniu z dostępnymi terapiami alternatywnymi.

Komisja G-BA wskazała, że ze względu na brak odpowiednich danych, udowodnienie dodatkowej korzyści nie było możliwe. Nie przedłożono wymaganych danych dotyczących porównania VCS + MMF z odpowiednimi komparatorami określonymi przez G-BA.

Podsumowanie informacji zawartych w rekomendacjach refundacyjnych przedstawia tabela poniżej.

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Lupkynis

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2023	W połączeniu z MMF w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V)	Rekomendacja: pozytywna warunkowa Rekomendacja ma zastosowanie w przypadku spełnienia warunków określonych w umowie handlowej (ang. commercial agreement) W uzasadnieniu wskazano, iż wyniki badań klinicznych sugerują wyższą skuteczność VCS z MMF w redukcji aktywności LN w porównaniu do monoterapii MMF. Ponadto, porównania pośrednie sugerują, iż terapia VCS z MMF jest skuteczniejsza niż inne opcje leczenia immunosupresyjnego.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Komitet zwrócił uwagę, iż najbardziej prawdopodobne szacunki opłacalności dla woklosporyny mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS.</p> <p>Wskazano, że stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny.</p> <p>W rekomendacji NICE wskazano, że w Wielkiej Brytanii najbardziej odpowiednimi komparatorami są mykofenolan mofetylu oraz takrolimus w skojarzeniu z MMF</p>
SMC 2023 Szkocja	W połączeniu z MMF w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V)	<p>Rekomendacja: pozytywna warunkowa</p> <p>W uzasadnieniu wskazano, że dodanie VCS do MMF znacząco poprawiło wskaźnik odpowiedzi nerkowej u dorosłych z aktywnym LN klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V).</p> <p>Rekomendacja SMC ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonej umowy w ramach PAS (ang. patient access scheme), na podstawie której określono warunki dotyczące opłacalności lub zapewnienia oficjalnej ceny na tym samym poziomie lub niższym.</p> <p>W rekomendacji wskazano, iż skuteczność leczenia powinna zostać oceniona przez lekarza po co najmniej 24 tygodniach terapii a decyzja o kontynuacji leczenia powinna zostać podjęta na podstawie odpowiedniej analizy ryzyka i korzyści.</p> <p>W rekomendacji SMC wskazano, że zgodnie z wytycznymi BSR (szczegółowy opis w rozdziale 3.7.1) najbardziej odpowiednimi komparatorami w LN klasy III, IV lub V są: MMF lub CYC w skojarzeniu z GKS, a w LN czystej klasy V z proteonurią w zakresie nerczycowym u chorych nieodpowiadających na MMF: CYC, CNI (TAC lub cyklosporyna) lub RTX.</p> <p>SMC zwrócił uwagę, że VCS jest drugim lekiem (po belimumabie) dopuszczonym do leczenia LN skojarzeniu z innym lekiem immunosupresyjnym.</p>
G-BA 2023 Niemcy	W połączeniu z MMF w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V)	<p>Dodatkowa korzyść kliniczna nie została udowodniona, ze względu na brak odpowiednich danych.</p> <p>Nie przedłożono wymaganych danych dotyczących porównania VCS + MMF z odpowiednimi komparatorami określonymi przez G-BA.</p> <p>W dokumencie opublikowanym przez G-BA wskazano, że najbardziej odpowiednim komparatorem jest terapia indywidualna, uwzględniająca dotychczasową terapię i aktywność choroby i obejmująca następujące składniki aktywne: glikokortykosteroidy, azatioprynę, cyklofosfamid, hydroksychlorochinę, chlorochinę, mykofenolan mofetylu/kwas mykofenolenowy.</p> <p>Wnioskodawca przedstawił jedynie porównanie z belimumabem.</p>
HAS 2023	W połączeniu z MMF w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V)	<p>Rekomendacja: negatywna – brak znaczenia w ścieżce opieki nad pacjentem z LN ze względu na słabo ugruntowaną skuteczność.</p> <p>Uznano, że korzyść kliniczna preparatu Lupkynis jest niewystarczająca w porównaniu z dostępnymi terapiami alternatywnymi.</p> <p>W odniesieniu do korzyści klinicznych HAS wskazał niepewny stosunek korzyści do ryzyka wynikający ze znacznej niepewności co do efektywności woklosporyny w porównaniu z placebo.</p> <p>Zgodnie z opinią HAS, możliwość stosowania kortykosteroidów podawanych w skojarzeniu z MMF jako terapii dodanej do woklosporyny zgodnie ze schematem badania AURORA-1, jest silnie ograniczona w kontekście przyjętego we Francji standardu praktyki klinicznej. W tym kontekście zwrócono uwagę na następujące ograniczenia badania AURORA-1: redukcja kortykosteroidów do bardzo niskich dawek (niższe niż te określone w standardach francuskich), niewielkie wykorzystanie leków przeciwmalarycznych i brak dopasowania dawek MMF i hydroksychlorochiny.</p> <p>W ramach dodatkowych ograniczeń wskazano m.in. na różnice wykazane w podgrupach zależnie od wcześniejszego stosowania MMF oraz na brak informacji wskazujących, czy leczenie chorych MMF przed randomizacją było nieskuteczne w grupie kontrolnej i czy tym samym w grupie PLC zastosowano optymalne leczenie.</p> <p>Ponadto, w rekomendacji HAS wskazano, że we Francji klinicznie istotnymi komparatorami są kortykosteroidy podawane systemowo w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (belimumab, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, rytuksymab, cyklosporyna i azatiopryna).</p> <p>Uznano, że woklosporyna nie wykazuje dodatkowego wpływu na zdrowie publiczne, zachorowalność, śmiertelność i jakość życia. W rekomendacji HAS wskazano na brak udowodnionego wpływu na organizację ścieżki terapeutycznej i na przeżycie chorych, w szczególności ze względu na brak danych dotyczących dializ i przeszczepów nerek oraz zmniejszenie śmiertelności.</p>
ZIN 2023	W połączeniu z MMF w leczeniu dorosłych	Rekomendacja: pozytywna warunkowa

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V)	<p>Objęcie VCS finansowaniem ze środków publicznych rekomendowane jest pod warunkiem, że cena (netto) leczenia VCS nie przekroczy ceny TAC oraz w przypadku niewystarczającego efektu terapeutycznego leczenia immunosupresyjnego pierwszego rzutu.</p> <p>W rekomendacji ZN wskazano, że dodanie VCS do leczenia podstawowego MMF w skojarzeniu z prednizonem, w ramach leczenia drugiego rzutu dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V) jest zgodne z obowiązującą praktyką medyczną.</p> <p>Na podstawie przedstawionych danych stwierdza się, że VCS posiada taką samą korzyść terapeutyczną jak TAC i BEL.</p> <p>Eksperti zwrócili uwagę, że VCS umożliwia zmniejszenie dawki kortykosteroidów oraz, w przeciwieństwie do TAC, nie wymaga monitorowania podczas stosowania, co stanowi wartość dodaną.</p>

Dodatkowe opracowania

W ramach wyszukiwania odnaleziono również Raport Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z 2023 r. „Toczeń rumieniowaty układowy w Polsce” (Stajszczyk 2023).

W ramach szczegółowych zmian systemowych, niezbędnych dla poprawy rokowania pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym wskazano m.in.:

- *Objęcie refundacją leków syntetycznych nierefundowanych obecnie w Polsce:*
 - *hydroksychlorochiny – refundacja apteczna;*
 - *woklosporyny – refundacja apteczna lub program lekowy.*

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 1.02.2024 r., znak PLR.4500.2122.2023.10.RBO (data wpływu do AOTMiT 1.02.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Lupkynis (voclosporinum), kapsułki miękkie, 7,9 mg, 180 kaps., GTIN: 0503825699927

we wskazaniu określonym stanem klinicznym: w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V).

Problem zdrowotny

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) to choroba autoimmunologiczna rozwijająca się wskutek złożonych zaburzeń układu odpornościowego, prowadzących do przewlekłego procesu zapalnego w wielu tkankach i narządach.

Jawną nefropatię toczniową (LN, ang. *Lupus nephritis*) stwierdza się u ~50% chorych, zwykle w ciągu 3-36 mies. od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych SLE (nefropatia może być także pierwszym i jedynym objawem SLE). Nefropatia toczniowa rozwija się głównie wskutek odkładania się kompleksów immunologicznych w nerkach; może przebiegać jako przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek, często z zespołem nerczycowym i/lub postępującym zmniejszeniem GFR, gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek mogące prowadzić do zespołu nefrytycznego (u ~10% chorych z nefropatią toczniową), śródmiąższowe zapalenie nerek z tubulopatią mogące przebiegać pod postacią kwasicy cewkowej dalszej, często z hiperkaliemią. U 10-30% chorych z nefropatią toczniową dochodzi do schyłkowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego.

W klasyfikacji ICD-10 nefropatia toczniowa określona jest jednym z poniższych kodów:

- N08.5: Zaburzenia kłębuszków nerkowych w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej, w tym zaburzenia kłębuszków nerkowych w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego;
- N16.4: Zaburzenia cewkowo-śródmiąższowe nerek w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej, w tym zaburzenia cewkowo-śródmiąższowe nerek w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego.

Alternatywne technologie medyczne

W oparciu o analizę wytycznych klinicznych, wykaz leków refundowanych oraz [redacted] jako komparatory w analizach wnioskodawcy przyjęto mykofenolan mofetylu (MMF); cyklofosfamid w małej dawce (L-CYC); cyklofosfamid w dużej dawce (H-CYC) oraz takrolimus w skojarzeniu z MMF (TAC + MMF). Wszystkie powyższe terapie stosowane są w skojarzeniu ze sterydami:

Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę należy uznać za zasadny.

Niemniej zdaniem analityków Agencji biorąc pod uwagę status refundacyjny cyklosporyny (finansowanie ze środków publicznych) oraz wytyczne kliniczne, które nie wykluczają cyklosporyny z grona CNI możliwych do zastosowania w ocenianej populacji, pomimo niewielkiego udziału w terapii (zastosowanie u niewielkiej liczby pacjentów) spełnia ona formalne warunki komparatora. Cyklosporyna została również wskazana przez prof. Jerzego Świerkota jako jedna z aktualnie stosowanych opcji terapeutycznych w ramach schematu MMF + CNI.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej była analiza skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Lupkynis (woklosporyna, VCS) w porównaniu do wybranych technologii opcjonalnych, we wskazaniu: w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V).

Do przeglądu włączono 3 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania VCS + MMF i steroidów (GSK) vs PLC + MMF i GSK: AURA-LV, AURORA 1 oraz AURORA 2. W zakresie pozostałych uwzględnionych komparatorów tj. H-CYC, L-CYC oraz TAC+MMF nie zidentyfikowano badań z porównaniami bezpośrednimi. W związku z tym, w ramach AKL przedstawiono metaanalizę sieciową

(NMA) uzyskaną od wnioskodawcy. Ponadto do analizy włączono 4 opracowania wtórne. Nie odnaleziono badań rzeczywistej praktyki klinicznej.

W badaniach oceniano całkowitą i częściową odpowiedź nerek. Wykazano IS przewagę wnioskowanej interwencji w zakresie CRR w 24. tyg. leczenia oraz na koniec okresu obserwacji w badaniach AURA-LV (48. tyg.) i AURORA 1 (52. tyg.).

Dla PRR wykazano IS przewagę wnioskowanej interwencji w zakresie PRR w 24. tyg. leczenia oraz na koniec okresu obserwacji w badaniach i AURORA 1 (52. tyg.).

W długookresowym okresie obserwacji z połączonych badań AURORA 1 i AURORA 2 wykazano IS różnice na korzyść VCS w zakresie występowania odpowiedniej odpowiedzi nerek i dobrego funkcjonowania nerek.

We wszystkich badaniach większa średnia zmiana UPCR występowała w grupie VCS+MMF. IS różnice wykazano w badaniach AURA-LV, . Jednocześnie średnie wartości eGFR były zbliżone w całym okresie obserwacji w opisanych badaniach, nie wykazano IS różnic między grupami.

Zgodnie z informacją zawartą w ChPL Lupkynis działania niepożądane CNI obejmują pogorszenie czynności nerek lub zmniejszenie wartości eGFR, dlatego też zalecane jest monitorowanie tego parametru. Stwierdzono, że w pierwszych 4 tygodniach stosowania VCS zdarzają się przypadki hemodynamicznego obniżenia wartości eGFR, które mogą być kontrolowane poprzez modyfikację dawki – w przypadku redukcji wartości eGFR o $\geq 30\%$ należy przerwać podawanie leku, do czasu uzyskania poprawy, następnie wznowić podawanie leku zwiększając dawkę zgodnie z tolerancją na podstawie oceny czynności nerek.

Analiza jakości życia wykazała IS różnicę między grupami na korzyść badanej interwencji w badaniu AURA-LV w zakresie wyniku SELENA-SLEDAI. Nie wykazano IS różnic w wyniku SELENA-SLEDAI w badaniach AURORA 1 .

W opracowaniach wtórnych wskazywano na VCS jako bardziej korzystną interwencję w zakresie całkowitej odpowiedzi, ale nie w zakresie bezpieczeństwa, względem komparatorów uwzględnionych we włączonych do analiz badaniach (terapię stosowane w leczeniu LN, m.in. MMF, TAC, CYC).

Metaanaliza sieciowa

Analiza charakteryzowała się szeregiem ograniczeń, przede wszystkim związanych z brakiem badań przedstawiających bezpośrednie porównanie między pozostałymi wybranymi przez wnioskodawcę komparatorami. Przedstawiona NMA charakteryzowała się ograniczeniami, powodującymi konieczność ostrożnego interpretowania jej wyników. Ponadto wskazano wątpliwości związane z mocą statystyczną badania AURORA 2.

Analiza bezpieczeństwa

W zakresie analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej dla porównania VCS + MMF vs MMF częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była zbliżona w obu badanych grupach we wszystkich zaprezentowanych badaniach, nie wykazano IS różnic między grupami.

Wykazano IS częstsze występowanie następujących punktów końcowych w grupie stosującej VCS:

- w badaniu AURA-LV: SAE, TEAE związane z leczeniem, TEAE związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia, TEAE prowadzące do modyfikacji dawki, TEAE prowadzące do zgonu;
- w badaniu AURORA 1: TEAE związane z leczeniem, TEAE związane z leczeniem o ciężkim stopniu nasilenia, TEAE prowadzące do modyfikacji dawki;
- w badaniach AURORA 1 i AURORA 2 łącznie: TEAE związane z leczeniem.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowania woklosporyny (VCS) w połączeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF) w miejsce uwzględnionych komparatorów jest droższe i skuteczniejsze¹¹. Oszacowane wartości ICUR wyniosły:

[Redacted]

Wartości te znajdują się [Redacted]

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami, które wpływają na niepewność przedstawionych oszacowań.

[Redacted]

Ponadto, w modelu wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości zastosowania VCS w ramach terapii podtrzymującej. Założono, iż leczenie schematem VCS+MMF+GKS może trwać maksymalnie 36 miesięcy w ramach terapii początkowej, zgodnie z okresem obserwacji badań AURORA, a terapia podtrzymująca MMF+GKS rozpoczyna się po zakończeniu leczenia początkowego tj. po 36 miesiącach.

Przy czym wytyczne KDIGO 2024 wskazują, że u pacjentów leczonych CNI (w tym VCS) w terapii dodanej do standardowej terapii immunosupresyjnej, można kontynuować leczenie potrójnym schematem immunosupresyjnym (CNI + MMF + GKS) jako leczenie podtrzymujące. Na możliwość kontynuacji leczenia z wykorzystaniem VCS wskazali również eksperci kliniczni, których opinie uzyskano w toku prac nad niniejszym opracowaniem.

Nie uwzględniono również możliwości ponownego zastosowania leczenia indukcyjnego np. w przypadku nawrotu choroby.

Istotnym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest również fakt, iż ze względu na brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących VCS+MMF względem H-CYC, L-CYC oraz TAC+MMF w modelu wykorzystano wyniki NMA, których niepewność przekłada się na niepewność uzyskanych wartości ICUR.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku Lupkynis we wnioskowanym wskazaniu [Redacted]

[Redacted]

Oszacowanie liczebności populacji docelowej jest obarczone niepewnością wynikającą z uwzględnienia wielu parametrów zawężających populację z różnych źródeł literaturowych, w tym np. częstość występowania LN wśród chorych z SLE, odsetek chorych z LN o klasach III, IV i V. Jednocześnie brak jest precyzyjnych danych epidemiologicznych dotyczących ocenianej populacji, w tym danych polskich. Ponadto, liczbę pacjentów stosujących lek Lupkynis w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej oszacowano w AWB wnioskodawcy na podstawie udziałów rynkowych [Redacted]

¹¹wszystkie wskazane uwzględnione schematy terapeutyczne stosowane są w skojarzeniu ze sterydami.

Należy również zauważyć, że w analizie wnioskodawcy przyjęto 2-letni horyzont czasowy, co pokrywa okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej. Niemniej zdaniem analityków ze względu na fakt, że wytyczne KDIGO 2024 wskazują 3 lata jako maksymalny czas stosowania CNI w terapii indukcyjnej oraz 2-3 lata w terapii podtrzymującej, można przypuszczać, że w ciągu 2 pierwszych dwóch lat produkt Lupkynis będzie stosowany w ramach terapii indukcyjnej, a dopiero w kolejnych latach może nastąpić potencjalne skumulowanie pacjentów leczonych w terapii indukcyjnej i podtrzymującej. Z tego względu, analiza powinna uwzględniać również oszacowania w dłuższym horyzoncie czasowym.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Lupkynis (woklosporyna) - 3 pozytywne warunkowo: NICE 2023, SMC 2023, ZIN 2023; 1 negatywną - HAS 2023). Odnaleziono również rekomendację G-BA dotyczącą oceny dodatkowej korzyści ze stosowania leku Lupkynis.

Wszystkie rekomendacje dotyczyły oceny stosowania woklosporyny w połączeniu z MMF we wskazaniu zgodnym z przedmiotowym wnioskiem.

Agencja NICE w uzasadnieniu wskazała, iż wyniki badań klinicznych oraz wyniki porównania pośredniego sugerują wyższą skuteczność VCS z MMF w redukcji aktywności LN w porównaniu do monoterapii MMF oraz innych opcji leczenia immunosupresyjnego.

SMC w uzasadnieniu pozytywnej rekomendacji wskazał, że dodanie VCS do MMF znacząco wpłynęło na poprawę wskaźnika odpowiedzi nerkowej w ocenianym wskazaniu.

Warunki refundacyjne wskazane w rekomendacjach NICE i SMC dotyczyły przestrzegania zatwierdzonej umowy handlowej i zapewnienia właściwego poziomu ceny.

Według opinii ZIN 2023, objęcie VCS finansowaniem ze środków publicznych rekomendowane jest pod warunkiem, że koszt leczenia VCS nie przekroczy kosztu TAC oraz w przypadku niewystarczającego efektu terapeutycznego leczenia immunosupresyjnego pierwszego rzutu.

W negatywnej rekomendacji HAS 2020 zwrócono uwagę na brak znaczenia VCS w schemacie opieki nad pacjentem z LN ze względu na słabo ugruntowaną skuteczność. Wskazano również na ograniczenia badania AURORA-1. Uznano, że korzyść kliniczna preparatu Lupkynis jest niewystarczająca w porównaniu z dostępnymi terapiami alternatywnymi.

Komisja G-BA wskazała, że ze względu na brak odpowiednich danych (nie przedłożono wymaganych danych dotyczących porównania VCS + MMF z odpowiednimi komparatorami określonymi przez G-BA), udowodnienie dodatkowej korzyści nie było możliwe.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwagi do całości analiz:</p> <p>1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Jako komparatory w analizach wnioskodawcy przyjęto mykofenolan mofetylu (MMF), cyklofosfamid w małej (CYC-L) lub dużej dawce (CYC-H) oraz takrolimus (TAC) w skojarzeniu z MMF.</p> <p>Z grona komparatorów wykluczono cyklosporynę C i azatioprynę wskazując, iż na pytanie dotyczące przejęcia udziałów w przypadku wydania pozytywnej decyzji o refundacji produktu Lupkynis (...) eksperci nie wskazali udziałów azatiopryny i cyklosporyny, co potwierdza, że stosowane są sporadycznie, w szczególnych przypadkach i nie stanowią powszechnej praktyki klinicznej.</p> <p>Jednocześnie w zakresie leczenia indukcyjnego wytyczne KDIGO 2024 wskazują, że stosowanie cyklosporyny należy rozważyć w przypadku braku dostępu do VSC i TAC. Może ona również stanowić alternatywę w przypadku niedostępności lub nietolerancji MPAA i AZA w terapii podtrzymującej.</p> <p>W przypadku azatiopryny zgodnie z wytycznymi KDIGO 2024, leczenie podtrzymujące AZA należy rozważyć u m.in. chorych z nietolerancją MPAA. Ponadto wytyczne EULAR 2023 wskazują, że AZA lub MMF powinny zastąpić CYC u chorych początkowo leczonych CYC w monoterapii lub w skojarzeniu z belimumabem.</p> <p>Podsumowując, ze względu na możliwość zastosowania AZA i cyklosporyny A u wybranych pacjentów w analizowanym wskazaniu oraz fakt, iż podlegają one finansowaniu we wnioskowanej populacji, powinny zostać uwzględnione jako komparatory w przedmiotowej analizie.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe, analizy nie spełniają następujących wymagań:</p> <p>§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia, § 5 ust. 2 pkt 1–6 Rozporządzenia, § 6 ust. 1 pkt 3–6 Rozporządzenia.</p> <p>Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby zachowały spójność w zakresie uwzględnionych komparatorów.</p>	?	<p>Nie przedstawiono porównania z cyklosporyną. Przedstawiono wystarczające uzasadnienie dla wykluczenia azatiopryny jako komparatora.</p>
<p>7. Analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia)</p> <p>Wyjaśnienie: Wartości użyteczności dla stanów CR CKD 3b-4, PR CKD 3b-4, AD CKD 3b 4, Dializa w przypadku CKD, Przeszczep CKD 5 przyjęto arbitralnie, bez uzasadnienia, wskazując jedynie publikacje źródłowe Jesky 2016 i Lee 2005.</p> <p>Opis wyboru użyteczności powinien zostać uzupełniony o uzasadnianie w zakresie wskaźników przyjętych w poszczególnych stanach i związanej z nimi utraty użyteczności. Ponadto, proces modelowania wartości użyteczności powinien być szczegółowo opisany, uwzględniając m.in. informacje jakie normy użyteczności zastosowano modelu i czy wartości te zostały dostosowane do warunków polskich.</p>	TAK/NIE	<p>Proces modelowania wartości użyteczności nie został w pełni opisany, uwzględniając m.in. informacje jakie normy użyteczności zastosowano modelu i czy wartości te zostały dostosowane do warunków polskich.</p> <p>Nie wskazano pełnego uzasadnienia wykorzystania publikacji Jesky 2016 i Lee 2005. Wskazano jedynie na ich wykorzystanie w modelu globalnym i w ocenie przeprowadzonej przez NICE.</p>
<p>V. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):</p> <p>10. BIA nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie</p>	TAK/NIE	<p>Nie przedstawiono wariantu uwzględniającego oszacowania w dłuższym niż 2-letnim horyzoncie czasowym.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach analizy nie przedstawiono wartości rocznych kosztów przepisania i podania leków, kosztów leczenia zdarzeń/działań niepożądanych oraz opieki paliatywnej. Ponadto, zgodnie z przedstawionym opisem w ramach kosztów leków uwzględniono Koszty leków w leczeniu początkowym. Nie przedstawiono przy tym uzasadnień i wyjaśnień.</p> <p>W związku z powyższym BIA należy uzupełnić o pełne zestawienie kosztów oszacowanych z perspektywy NFZ i pacjenta z wyszczególnieniem kategorii kosztowych oraz o szczegółowy opis dotyczący ich oszacowania.</p> <p>Należy również zwrócić uwagę, iż analizę wykonano w horyzoncie 2-letnim. Niemniej biorąc pod uwagę fakt, iż wytyczne KDIGO 2024 wskazują 3 lata jako maksymalny czas stosowania CNI w terapii indukcyjnej oraz 2-3 lata w terapii podtrzymującej analiza powinna uwzględniać również oszacowania w dłuższym horyzoncie czasowym.</p> <p>Ponadto, w oszacowaniach w ramach analizy wrażliwości należy uwzględnić bezpłatny dostęp do woklosporny w ramach wykazu 65+.</p>		

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Dong 2023	Dong Y., Shia J., Wang S. i.in., The efficacy of immunosuppressive drugs induction therapy for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis, <i>Renal Failure</i> 2023; 45(2):1-9
Jiang 2023	Jiang N., Jin S., Yu C. i in., Efficacy and safety of immunosuppressive agents for adults with lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis, <i>Frontiers in Immunology</i> 2023; 1-9
Lee 2021	Lee Y. H., Song G. G., A network meta-analysis of randomized controlled trials comparing the effectiveness and safety of voclosporin or tacrolimus plus mycophenolate mofetil as induction treatment for lupus nephritis., <i>Z Rheumatol.</i> 2021; 1-7
Lee 2022	Lee Y. H., Song G. G. Multitarget therapy versus monotherapy as induction treatment for lupus nephritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Lupus.</i> 2022; 31(12):1468-1476
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence 2022, Single Technology Appraisal Voclosporin with immunosuppressive therapies for treating lupus nephritis [ID3962] Committee Papers
Rovin 2019	Rovin B. H., Solomons N., Pendergraft W. F. i in., A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis, <i>Kidney Int</i> 2019; 95:219-231
Rovin 2021	Rovin B. H., Teng Y. K. O., Ginzler E. M. i in., Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial, <i>Lancet.</i> 2021; 397(10289):2070-2080
Saxena 2022 abs	Saxena A., Teng Y. K. O., Collins C. i in., POS0186 VOCLOSPORIN FOR LUPUS NEPHRITIS: RESULTS OF THE TWO-YEAR AURORA 2 CONTINUATION STUDY, <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2022 ;81:325
Saxena 2022_poster	Saxena A., Teng Y. K. O., Collins C., i in., Voclosporin for Lupus Nephritis: Results of the Two-Year AURORA 2 Continuation Study, <i>EULAR Congress</i> 2022
Saxena 2023	Saxena A, Ginzler EM, Gibson K, et al. Safety and Efficacy of Long-Term Voclosporin Treatment for Lupus Nephritis in the Phase 3 AURORA 2 Clinical Trial. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2024 Jan;76(1):59-67. doi: 10.1002/art.42657. Epub 2023 Sep 15. PMID: 37466424.
Teng 2022 abs	Teng Y. K. O., Saxena A., Palmen M. i in., FC054: Voclosporin for Lupus Nephritis: Results of the Two-Year AURORA 2 Continuation Study, <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> 2022; 37, Issue Supplement_3

Rekomendacje kliniczne i finansowe

EULAR 2023	Fanouriakis A., Kostopoulou M., et al., EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update, 2023
G-BA 2023	Gemeinsame Bundesausschuss, Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a (SGB V) Voclosporin (lupus nephritis); 2023
GLOSEN 2023	Rojas-Rivera J. E., Garcia-Carro C., et al., Diagnosis and treatment of lupus nephritis: a summary of the Consensus Document of the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN), 2023
HAS 2023	Haute Autorité de Santé, voclosporin LUPKYNIS 7.9 mg, soft capsule, First assessment 2023
KDIGO 2024	KDIGO, Clinical practice guideline for the management of lupus nephritis, 2024
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Single Technology Appraisal - Voclosporin with mycophenolate mofetil for treating lupus nephritis [ID3962] – Comitee Papers https://www.nice.org.uk/guidance/ta882/resources/voclosporin-with-mycophenolate-mofetil-for-treating-lupus-nephritis-pdf-82613730259141 (data dostępu: 13.03.2024 r.)
SMC 2023	Scottish Medicines Consortium, voclosporin soft capsule (Lupkynis) Otsuka Pharmaceutical (UK) Ltd, SMC2570
ZIN 2023	Zorginstituut Nederland, WAR CG notulen voclosporine (Lupkynis®) voclosporine (Lupkynis®) voor de behandeling van volwassen patiënten met actieve lupus nefritis van klasse III, IV of V (met inbegrip van gemengde klasse III/V en IV/V), Zorginstituut Nederland 2023

Pozostałe publikacje

Barber 2021	Barber M., Drenkard C., Falasinnu T. i in, Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. <i>Nature Reviews Rheumatology</i> 2021;17arber 2021
Barber 2021	Barber M., Drenkard C., Falasinnu T. i in, Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. <i>Nature Reviews Rheumatology</i> 2021;17

Carter 2016	Carter E. E., Barr S. G., Clarke A. E., The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. <i>Nature Reviews Rheumatology</i> 2016; 12:605-20
ChPL Lupkynis	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lupkynis (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 29.08.2023 r.)
Eilertsen 2011	Eilertsen G. Ø., Fismen S., Hanssen T. A. i in., Decreased incidence of lupus nephritis in northern Norway is linked to increased use of antihypertensive and anticoagulant therapy. <i>Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association</i> 2011; 26:620-7
EULAR/ ERA-EDTA 2019	Fanouriakis A., Kostopoulou M., Cheema K. 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, <i>Rheum Dis</i> 2020; 79:713-723
Gisca 2021	Gisca E, Duarte L, Farinha F, Isenberg DA. Assessing outcomes in a lupus nephritis cohort over a 40-year period. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2021 Apr 6;60(4):1814-1822. doi: 10.1093/rheumatology/keaa491. PMID: 33111137.
Gordon 2018	Gordon C, Amisshah-Arthur M-B, Gayed M, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. <i>Rheumatology</i> 2018;57:e1-e45
Hanly 2016	Hanly J. G., O’Keeffe A. G., Su L. i in., The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study, <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2016; 55:252- 62
Jesky 2016	Jesky MD, Dutton M, Dasgupta I, et al. Health-Related Quality of Life Impacts Mortality but Not Progression to End-Stage Renal Disease in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease: A Prospective Observational Study. <i>PLoS One</i> . 2016 2016;11(11):
Kasitanon 2018	Kasitanon N, Boripatkosol P, Louthrenoo W. Response to combination of mycophenolate mofetil, cyclosporin A and corticosteroid treatment in lupus nephritis patients with persistent proteinuria. <i>Int J Rheum Dis</i> . 2018 Jan;21(1):200-207.
Lee 2005	Lee AJ, Morgan CL, Conway P, Currie CJ. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. <i>Current Medical Research and Opinion</i> . 2005/11// 2005;21(11):1777-1783.
Mahajan 2020	Mahajan A, Amelio J, Gairy K, et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. <i>Lupus</i> 2020;29:1011-20.
Mehra 2018	Mehra S, Usdadiya JB, Jain VK, I in., Comparing the efficacy of low-dose vs high-dose cyclophosphamide regimen as induction therapy in the treatment of proliferative lupus nephritis: a single center study. <i>Rheumatol Int</i> . 2018 Apr;38(4):557-568
Stajszczyk 2023	Raport Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego 2023 r. „Toczeń rumieniowaty układowy w Polsce”
Szczekliak 2021	Interna Szczeklika 2021

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego Lupkynis (woklosporyna) w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym klasy mieszanej III/V i IV/V), [REDACTED], Wersja 1.2, Warszawa 2023
- Załącznik 2. Analiza kliniczna Lupkynis (woklosporyna) w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym klasy mieszanej III/V i IV/V), [REDACTED], Wersja 1.2, Warszawa 2023
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna Lupkynis (woklosporyna) w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym klasy mieszanej III/V i IV/V), [REDACTED], Wersja 1.2, Warszawa, 2023
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia Lupkynis (woklosporyna) w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym klasy mieszanej III/V i IV/V), [REDACTED], Wersja 1.2, Warszawa 2023
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna Lupkynis (woklosporyna) w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym klasy mieszanej III/V i IV/V), [REDACTED], Wersja 1.2, Warszawa 2023
- Załącznik 6. Odpowiedź na uwagi zawarte w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych
- Załącznik 7. Aneks do analizy klinicznej Lupkynis (woklosporyna) w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym klasy mieszanej III/V i IV/V), Wersja 1.2, Warszawa, 2023