



IGNORANTIA NOCET

Lupkynis[®] (woklosporyna) w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym klasy mieszanej III/V i IV/V)

Analiza kliniczna
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Swixx Biopharma Sp. z o.o.

Warszawa, 20.03.2024 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza kliniczna została zaktualizowana 20.03.2024 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.1.2024.2.KO z dnia 28 lutego 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 27.10.2023 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opis ograniczeń i dyskusji; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Opracowanie NMA.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Opracowanie NMA.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Swixx Biopharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

7.3.2. [REDACTED]	164
7.3.3. [REDACTED]	167
8. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	172
9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	174
9.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	174
9.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	174
9.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	176
9.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych.....	178
9.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	179
9.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC.....	180
10. Ograniczenia.....	182
11. Podsumowanie i wnioski końcowe	184
11.1. Ocena skuteczności	185
11.1.1. Porównanie bezpośrednie	185
11.1.2. [REDACTED]	187
11.2. Ocena bezpieczeństwa	188
11.2.1. Porównanie bezpośrednie	188
11.2.2. [REDACTED]	190
11.2.3. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa	191
11.3. Wnioski	192
12. Dyskusja	194

13.8.1.	235
13.8.2.	238
13.8.3.	248
13.9.	Skale oceny jakości badań.....	253
13.10.	Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	257
13.11.	Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	258
14.	Spis tabel.....	260
15.	Spis rysunków.....	264
16.	Bibliografia.....	267
16.1.	Badania włączone na podstawie pełnych tekstów.....	268
16.2.	Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	271
16.2.1.	Porównanie bezpośrednie.....	271
16.2.2.	275

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – abstrakt
ACEI	ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i> – inhibitory konwertazy angiotensyny
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology</i> – Amerykańskie Kolegium Reumatologii
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse event</i> – zdarzenie niepożądane
AESI	ang. <i>adverse event of special interest</i> – zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARR	Odpowiednia odpowiedź nerek
AZA	azatiopryna
b/d	brak danych
BEL	belimumab
BID	dwa razy dziennie
CEC	Komitet ds. Klinicznych Punktów Końcowych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CNI	inhibitory kalcyneuryny
CR	całkowita remisja
CrI	ang. <i>credible interval</i> – przedział wiarygodności
CRO	ang. <i>contract research organisation</i> – organizacja prowadząca badania na zlecenie
CRR	ang. <i>complete renal remission</i> – całkowita odpowiedź nerek
CsA	Cyklosporyna A
CYC	cyklofosfamid
dsDNA	ang. <i>double strand DNA</i> – dwuniciowy DNA
ECLAM	ang. <i>European Consensus Lupus Activity Measurement</i> – skala oceniająca aktywność tocznia
eGFR	ang. <i>estimated GFR</i> – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESRD	ang. <i>end-stage renal disease</i> – schyłkowa niewydolność nerek
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – populacja objęta pełną analizą statystyczną
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Skrót	Rozwinięcie
FE	ang. <i>fixed effect</i> – model efektów stałych
GCP	dobra praktyka kliniczna
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> – przesączanie kłębuszkowe
GKS	ang. <i>glucocorticoids</i> – glikokortykosteroidy
GRO	dobrze funkcjonowanie nerek
H-CYC	cyklofosfamid w wysokiej dawce
HDL	ang. <i>high-density lipoprotein</i> – cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości
HPF	ang. <i>high power field</i> – pole wysokiej mocy
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik ryzyka
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HRQoL	ang. <i>health related quality of life</i> – jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – dożylnie
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
IRT	ang. Interactive Response Technologies – technologie interaktywnej odpowiedzi
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zamiarem leczenia
KDIGO	ang. <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i> – międzynarodowa organizacja non-profit ds. praktyki klinicznej w chorobach nerek
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
L-CYC	cyklofosfamid w niskiej dawce
LDL	ang. <i>low-density lipoprotein</i> – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości
LEF	leflunomid
LN	ang. <i>lupus nephritis</i> – nefropatia toczniowa
LS	średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. <i>least squares mean difference</i> – średnia różnica najmniejszych kwadratów
LupusPRO	ang. <i>Lupus Patient-Reported Outcome tool</i> – narzędzie do oceny wyników zgłaszanych przez chorych z toczniem
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów i książek medycznych
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja zgodna z zamiarem leczenia
MIZ	mizorbina
MMF	mykofenolan mofetylu
MTP	metyloprednizolon
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
n/o	nie oznaczano

Skrót	Rozwinięcie
non-HRQoL	ang. <i>the non-health-related quality of life</i> – jakość życia nie uwarunkowana stanem zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMA	ang. <i>Network Meta Analysis</i> – metaanaliza sieciowa
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	okres obserwacji
OBI	obinutuzumab
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
pc.	powierzchnia ciała
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study, design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PPS	ang. <i>per protocol set</i> – populacja wyodrębniona na podstawie protokołu
PR	częściowa remisja
PRCA	ang. <i>pure red cell aplasia</i> – czysta aplazja czerwonych krwinek
PRE	prednizolon
PRISMA	ang. <i>preferred reporting items of systematic reviews and meta-analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PRR	ang. <i>partial renal remission</i> – częściowa odpowiedź nerek
Q1M	jeden raz w miesiącu
Q2M	dwa razy w miesiącu
Q4W	Co 4 tygodnie
QD	Raz w tygodniu
QRS	największy zespół załamek EKG
QTcF	odstęp QT skorygowany o częstość akcji serca za pomocą wzoru korekcyjnego Fridericia
RCT	badanie randomizowane
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RE	ang. <i>random effect</i> – model efektów zmiennych
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RTX	rytuksymab
SAE	ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenie niepożądane

Skrót	Rozwinięcie
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SELENA-SLEDAI	ang. <i>Safety Of Estrogens In Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i> – skala oceniająca ogólnoustrojową aktywność tocznia rumieniowatego układowego
SF-36	ang. <i>the Short Form Health Survey</i> – kwestionariusz SF-36
SLE	ang. <i>systemic lupus erythematosus</i> – toczeń rumieniowaty układowy
SS	ang. <i>safety set</i> – populacja objęta analizą bezpieczeństwa
STR	sterydy
SUCRA	ang. <i>surface under the cumulative ranking curve</i> – powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingową
TAC	Takrolimus
TEAE	ang. <i>treatment-emergent adverse event</i> – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
UPCR	ang. <i>Urine Protein Creatinine Ratio</i> – stosunek białka do kreatyniny w moczu
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UV	promieniowanie ultrafioletowe
VCS	woklosporyna
WHO UMC	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Lupkynis® (woklosporyna) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/IV i IV/V) wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.3.

POPULACJA

Populację docelową dla woklosporyny określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Lupkynis®*, stanowią dorośli chorzy z czynną nefropatią toczniową (LN) klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/IV i IV/V).

Wnioskowana populacja jest zgodna z populacją zarejestrowaną.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

Nefropatia toczniowa jest jedną z najczęstszych i najpoważniejszych manifestacji tocznia rumieniowatego układowego (SLE), która rozwija się u około 40-60% chorych z rozpoznaniem choroby układowej.

Nefropatia toczniowa jest wyniszczającą, potencjalnie zagrażającą życiu i oporną na leczenie chorobą, którą cechuje niejednorodny przebieg zarówno u różnych chorych, jak również w różnych okresach choroby u tego samego chorego. Klasę LN określa się w oparciu o wynik biopsji nerki. Zgodnie z przyjętą klasyfikacją obecnie wyróżnia się 6 klas LN. W przypadku gdy biopsja wskazuje na mieszane wyniki histologiczne, oznacza to występowanie klasy mieszanej np. III i V lub IV i V. Nefropatia toczniowa wiąże się z wysokim ryzykiem śmiertelności, upośledzoną jakością życia i znacznym obciążeniem ekonomicznym dla systemów opieki zdrowotnej.

INTERWENCJA

Woklosporyna stosowana zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Lupkynis®*.

Zalecana dawka woklosporyny wynosi 23,7 mg (trzy kapsułki miękkie 7,9 mg), dwa razy na dobę. Woklosporynę należy stosować w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu.

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.

KOMPARATOR

Nefropatia toczniowa charakteryzuje się występowaniem okresów aktywności choroby oraz jej remisji, w związku z czym stosowane leczenie ma na celu uzyskanie (leczenie indukcyjne) lub utrzymanie (leczenie podtrzymujące) remisji. Nefropatia toczniowa jest wysoce niejednorodnym stanem klinicznym, dlatego wybór opcji terapeutycznej uzależniony jest od wielu czynników.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi, u chorych na LN leczenie w znacznym stopniu opiera się na klasyfikacji. Klasy proliferacyjne (III i IV) wymagają agresywnego leczenia kortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi. Podejście do leczenia w przypadku klasy V jest podobne jak w klasach III i IV, jeśli stwierdza się białkomocz w zakresie nerczycowym lub potwierdzono występowanie klasy mieszanej (III/V lub IV/V).

Biorąc pod uwagę wytyczne dotyczące leczenia LN, praktykę kliniczną w Polsce oraz informacje dotyczące refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu, jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji zostały wskazane:

- mykofenolan mofetylu (MMF);
- cyklofosfamid w niskiej dawce (L-CYC);
- cyklofosfamid w wysokiej dawce (H-CYC);
- takrolimus w skojarzeniu z MMF (TAC+MMF).

Wszystkie wskazane powyżej opcje terapeutyczne stosowane są w skojarzeniu ze steroidami, zazwyczaj metyloprednizolonem (MTP) podawanym dożylnie (i.v.) przez pierwsze 3 dni, a następnie prednizonem podawanym doustnie (p.o.).

Należy podkreślić, że standardem opieki są obecnie terapie 2-lekowe, tj. steroidy w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi. Najnowsze wytyczne, zalecają obecnie także terapie 3-lekowe, polegające na dodaniu np. inhibitora kalcyneuryny (CNI) do standardowej terapii 2-lekowej np. steroidów w skojarzeniu z MMF.

Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania leków przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:

Porównanie bezpośrednie

- odpowiedź nerek;
- stosunek białka w moczu do kreatyniny (UPCR);
- parametry laboratoryjne (m.in. eGFR);
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).
- Publikacje pełnotekstowe.
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim;
- Abstrakty konferencyjne zawierające dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.

WYNIKI PRZEGLĄDÓW

Porównanie bezpośrednie

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego do analizy klinicznej zakwalifikowano:

- 2 przeglądy systematyczne (*Lee 2021* oraz *Lee 2022*);
- 3 badania RCT dotyczące bezpośredniego porównania VCS+MMF z MMF (*AURA-LV*, *AURORA 1*, *AURORA 2*);
- dane umożliwiające przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa VCS oraz ocenę stosunku korzyści do ryzyka, tj. *ChPL Lupkynis®*, *FDA 2021*, *ADRReports 2023*, *WHO UMC 2023*, *EMA EPAR 2022*.

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.1.2024.2.KO z dnia 28 lutego 2024 r. analiza została uzupełniona o dodatkowe opracowania wtórne *Dong 2023* oraz *Jiang 2023*.

Nie zidentyfikowano badań umożliwiających przeprowadzenie porównań bezpośrednich względem H-CYC, L-CYC oraz TAC+MMF, w związku z czym konieczne było przeprowadzenie kolejnego przeglądu systematycznego, którego celem było zidentyfikowanie badań umożliwiających pośrednią ocenę analizowanej interwencji względem wszystkich komparatorów w ramach NMA.

Od Wnioskodawcy otrzymano dokumenty zawierające opis przeglądu systematycznego z wynikami NMA dla chorych na LN. Zdecydowano o przeprowadzeniu aktualizacji wyszukiwania.

[Redacted content]

SKUTECZNOŚĆ

Głównym celem niniejszego raportu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa woklosporyny, będącej terapią dodaną do standardowej terapii, tj. leczenia steroidami (STR), stosowanymi w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym. Zgodnie z zapisem *ChPL Lupkynis®*, woklosporynę należy stosować jako terapię dodaną do MMF, oznacza to, że jest to terapia 3-lekowa (VCS+MMF+steroidy).

W celu zachowania przejrzystości analiz, do poszczególnych terapii będących komparatorami, jak i do interwencji badanej nie dopisywano steroidów. Steroidy są standardowo stosowane w leczeniu LN w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym.

Porównanie bezpośrednie

Ocenę skuteczności VCS+MMF względem MMF przeprowadzono w oparciu o wyniki badań *AURA-LV*, *AURORA 1* oraz *AURORA 2* (stanowiącego kontynuację badania *AURORA 1*).

Należy podkreślić, że we wszystkich badaniach oceniano skuteczność i bezpieczeństwo VCS, będącej terapią dodaną do MMF+STR w porównaniu do MMF+STR. W celu zachowania przejrzystości analiz, ze względu na fakt iż STR są standardem w leczeniu LN, w raporcie przyjęto podejście, zgodnie z którym, do poszczególnych ramion leczenia nie dopisywano STR. Co więcej,

w ramieniu kontrolnym chorzy otrzymywali również placebo (PLC) odpowiadające VCS, należy jednak podkreślić, że PLC stosowano wyłącznie w celu zachowania zaślepienia.

W związku z powyższym, chorzy w ramieniu badanym otrzymywali woklosporynę dodaną do mykofenolanu mofetylu i steroidów (dalej VCS+MMF), a chorzy w ramieniu kontrolnym otrzymywali mykofenolan mofetylu i steroidy jako aktywne leczenie z placebo odpowiadającym woklosporynie (dalej MMF).

Wyniki metaanalizy badań *AURA-LV* i *AURORA 1* wskazują na wyższą skuteczność VCS+MMF w porównaniu do MMF pod względem częstości występowania odpowiedzi nerek (całkowitej i częściowej).

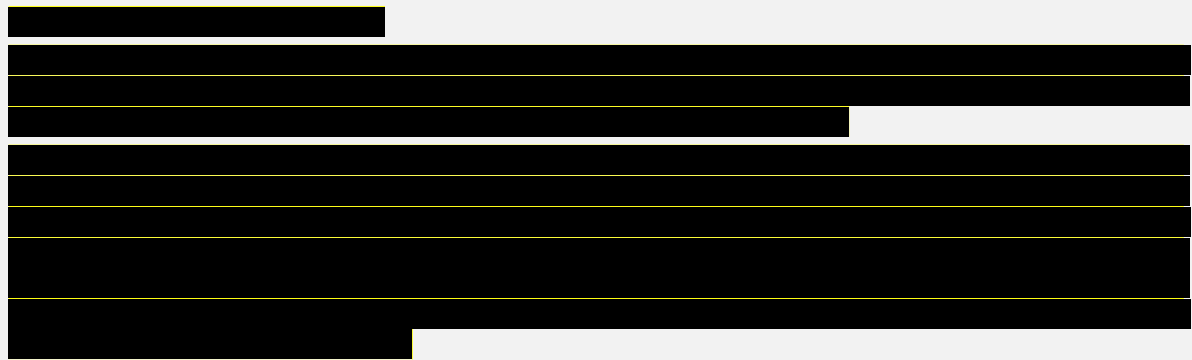
Częstość redukcji wartości eGFR o >30% prowadzącej do przerwania leczenia, zarówno w badaniu *AURORA 1*, jak i *AURA-LV* była podobna w obu grupach. Niewielki odsetek chorych przerwał leczenie z powodu redukcji eGFR o >30%. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Należy zatem uznać iż woklosporyna nie powodowała istotnego pogorszenia w zakresie funkcjonowania nerek.

Wyniki podsumowano poniżej.

Metaanaliza wyników VCS+MMF vs MMF			
OBS	CRR	PRR	Redukcja eGFR o >30% prowadząca do przerwania leczenia
24 tyg. <i>AURA-LV</i> i <i>AURORA 1</i>	32,5% vs 19,5%	70,1% vs 49,6%	-
	RD (95% CI) 0,13 (0,06; 0,20), IS	RD (95% CI) 0,21 (0,12; 0,29), IS	-
48-52 tyg. – <i>AURA-LV</i> i <i>AURORA 1</i>	43,7% vs 22,9%	69,4% vs 50,4%	2,2% vs 2,3%
	RD (95% CI) 0,21 (0,13; 0,28), IS	RD (95% CI) 0,19 (0,11; 0,27), IS	RD (95% CI) -0,00 (-0,03; 0,02), NIS

Wyniki badania *AURORA 1* potwierdziły, że stosowanie woklosporyny wiązało się zarówno z istotną statystycznie, jak i istotną klinicznie, wyższą częstością występowania całkowitej odpowiedzi nerkowej (CRR) w porównaniu z grupą kontrolną.

W 3-letnim okresie obserwacji w ramach badania *AURORA 2* (w tym 52 tyg. w ramach badania *AURORA 1*), odpowiednią odpowiedź nerek i dobre funkcjonowanie nerek zgłoszono u większego odsetka chorych leczonych VCS+MMF w porównaniu do MMF, różnica między grupami była istotna statystycznie. Co więcej wykazano istotną klinicznie korzyść z kontynuacji leczenia woklosporyną (ok. do 3 lat) w porównaniu z MMF. Potwierdzono, że skuteczność woklosporyny utrzymuje się przez 3 lata przy równoczesnym, szybkim, stopniowym zmniejszaniu dawki kortykosteroidów.



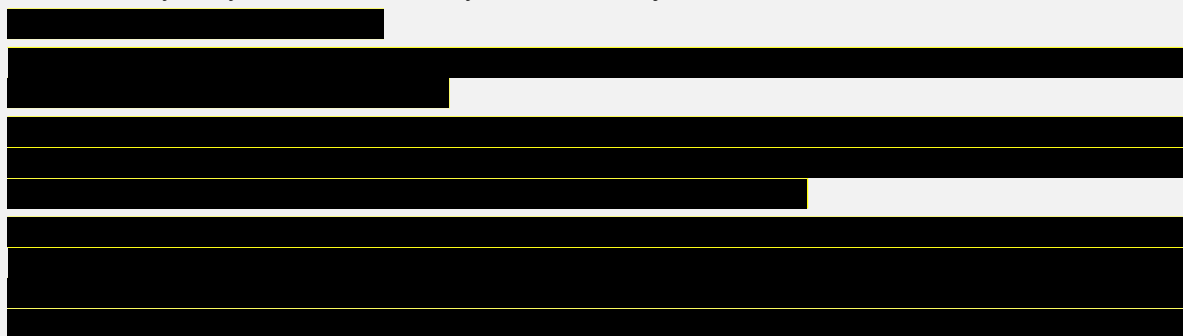
BEZPIECZEŃSTWO

Porównanie bezpośrednie

Metaanaliza wyników bezpieczeństwa z badań *AURA-LV* i *AURORA 1* wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa VCS+MMF i MMF w zakresie częstości występowania większości raportowanych kategorii zdarzeń (w okresie obserwacji 48-52 tyg.). Wyniki podsumowano poniżej:

- częstość występowania TEAE nie różniła się istotnie statystycznie między VCS+MMF a MMF (91,4% vs 87,6%);
- częstość występowania ciężkich TEAE nie różniła się istotnie statystycznie między VCS+MMF a MMF (23,2% vs 19,5%);
- częstość występowania TEAE związanych z leczeniem była większa w grupie VCS+MMF w porównaniu do MMF (46,8% vs 22,6%). Różnica między grupami była istotna statystycznie;
- częstość występowania ciężkich TEAE związanych z leczeniem nie różniła się istotnie statystycznie między VCS+MMF a MMF (4,5% vs 3,4%);
- częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia nie różniła się istotnie statystycznie między VCS+MMF a MMF (13,5% vs 13,2%);
- częstość występowania TEAE prowadzących do modyfikacji dawki była większa w grupie VCS+MMF w porównaniu do MMF (47,9% vs 28,2%). Różnica między grupami była istotna statystycznie;
- częstość występowania TEAE prowadzących do zgonu nie różniła się istotnie statystycznie między VCS+MMF a MMF (3,7% vs 1,5%);
- częstość występowania TEAE związanych z leczeniem prowadzących do zgonu nie różniła się istotnie statystycznie między VCS+MMF a MMF (żadnego zdarzenia w grupie badanej i kontrolnej).

W dłuższym okresie obserwacji (2 lata w ramach badania *AURORA 2*) częstość występowania raportowanych kategorii zdarzeń była podobna, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Zmniejszenie częstości występowania TEAE w czasie może wskazywać, że zdarzenia te były tymczasowe i/lub możliwe do wyleczenia, a ponadto odzwierciedlać poprawę lub stabilizację stanu choroby w wyniku leczenia lub wynikać ze zmniejszenia dawki steroidów.



DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC.

W *ChPL Lupkynis®* wskazano, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (u $\geq 1/10$ chorych) były: zakażenia górnych dróg oddechowych, niedokrwistość, ból głowy, nadciśnienie tętnicze, kaszel, biegunka, ból brzucha oraz zmniejszenie wielkości filtracji kłębuszkowej.

W dokumencie FDA profil bezpieczeństwa przedstawiony w rozdziale ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Lupkynis® jest zgodny z opisanym szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports i WHO UMC, są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia VCS może prowadzić do wystąpienia zaburzeń z kategorii badań diagnostycznych, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń naczyniowych, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Lupkynis® oceniono jako pozytywny.

WNIOSKI

Analiza skuteczności VCS+MMF względem komparatorów w leczeniu LN klasy III, IV lub V (w tym klasy mieszanej III/V i IV/V) potwierdziła znamienne przewagę woklosporyny dla kluczowego efektu zdrowotnego jakim jest CRR. Analiza profilu bezpieczeństwa VCS+MMF wykazała ponadto, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorami jest porównywalna. Mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania VCS+MMF i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Obecnie istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba w populacji dorosłych chorych na LN, która obejmuje następujące kwestie:

- standardowe terapie LN wiążą się z nieoptymalnymi wskaźnikami odpowiedzi. Istnieje potrzeba zidentyfikowania nowoczesnych i skutecznych metod leczenia z wysokim odsetkiem odpowiedzi nerkowej, aby poprawić rokowanie LN;
- standardowe terapie LN obejmują leki immunosupresyjne stosowane poza wskazaniem rejestracyjnym. Chorzy leczeni standardową terapią LN muszą mierzyć się z częstym brakiem skuteczności leczenia i zaostrzeniami choroby nerek po latach leczenia;
- istnieje zapotrzebowanie na schemat leczenia, który nie wymaga stosowania dużych dawek kortykosteroidów, ze względu na związane z tym działania niepożądane;
- tradycyjne CNI (np. takrolimus), mogą być dodawane do innych standardowych terapii w leczeniu LN. Wymagają jednak dodatkowego regularnego monitorowania ze względu na ich potencjał nefrotoksyczny.

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie potwierdzają korzyści wynikające ze stosowania woklosporyny stosowanej w skojarzeniu z MMF w populacji wnioskowanej. Produkt leczniczy Lupkynis® stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych. Terapia VCS+MMF oferuje wiele korzyści w porównaniu z obecnie stosowanymi terapiami, w tym:

- terapia VCS+MMF wykazała zarówno istotną statystycznie, jak i istotną klinicznie, przewagę pod względem częstości występowania całkowitej odpowiedzi nerkowej w porównaniu z grupą leczoną MMF. Wyniki NMA również wskazują na istotną statystycznie przewagę VCS+MMF nad wszystkimi komparatorami (MMF, L-CYC, H-CYC i TAC+MMF) w zakresie częstości występowania CRR;
- stosowanie VCS+MMF wiązało się z istotnie statystycznie krótszym czasem do wystąpienia odpowiedzi nerek w porównaniu z MMF. Jest to kluczowe, ponieważ wczesne zmniejszenie białkomoczu (składnika odpowiedzi) wiąże się z lepszymi wynikami długoterminowymi, w tym zmniejszonym ryzykiem zaostrzenia choroby, ESRD i zgonu;

- uzyskane wyniki świadczą o długotrwałym utrzymywaniu się efektów zdrowotnych. Wykazano, że skuteczność woklosporyny utrzymuje się przez ok. 3 lata przy równoczesnym, szybkim, stopniowym zmniejszaniu dawki kortykosteroidów;
- analiza bezpieczeństwa wykazała, że częstość występowania TEAE związanych z leczeniem była podobna między VCS+MMF a MMF, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W 3-letnim okresie obserwacji VCS+MMF wykazywała porównywalny z MMF, profil bezpieczeństwa. Wyniki, wskazują, że pomimo iż woklosporyna jest inhibitorem kalcyneuryny, to konieczność regularnego monitorowania jest potencjalnie mniejsza niż w przypadku tradycyjnych CNI.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie Lupkynis® w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym klasy mieszanej III/V i IV/V).

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Lupkynis® (woklosporyna) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.3.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;

-
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Embase),
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa woklosporyny przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹ (ADRReports), FDA, URPLWMiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

¹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch spośród wskazanych analityków (■■■■■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka ■■■■ na drodze konsensusu.

Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2022].

W załączniku 13.9 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

3.4.1. Porównanie bezpośrednie

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (nefropatia toczniowa) oraz interwencji badanej (woklosporyna). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). Przeszukiwanie przeprowadzono przez wyszukiwarkę Embase i Pubmed, przy czym obydwie bazy przeszukają zasoby bazy Medline. W celu wykluczenia potencjalnych duplikatów w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All Fields* oraz *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych dla woklosporyny w leczeniu dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową, dlatego zastosowano zapytania odnoszące się do populacji docelowej oraz interwencji badanej.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 13.3.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 13.3.3.

3.4.2.

























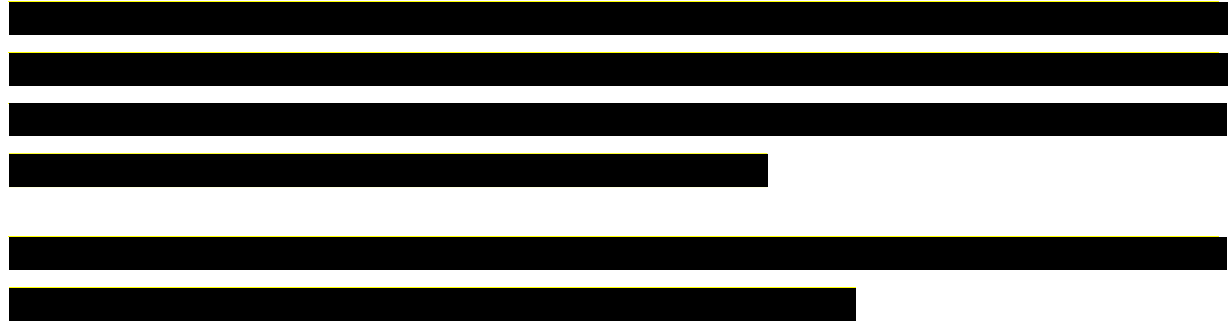


W celu ograniczenia liczby trafień, a tym samym zwiększenia swoistości strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti – tytuł (ang. *title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskrytor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). Przeszukiwanie przeprowadzono przez wyszukiwarkę Embase i Pubmed, przy czym obydwie bazy przeszukają zasoby bazy Medline. W celu wykluczenia potencjalnych duplikatów w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskrytory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree* – *Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatora. Dodatkowo, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty

końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia. Poszukiwano wyłącznie badań randomizowanych z grupą kontrolną (placebo lub inna interwencja spośród wskazanych jako komparator), w związku z czym zastosowano filtr dotyczący metodyki.



3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

3.5.1. Porównanie bezpośrednie

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z czynną nefropatią toczniową (LN) klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V). Populacja docelowa jest zgodna z populacją zdefiniowaną wskazaniem rejestracyjnym dla VCS. Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. populacja pediatryczna, chorzy na toczeń rumieniowaty układowy bez LN.
Interwencja	Woklosporyna Dawkowanie p.o., 23,7 mg (trzy kapsułki miękkie 7,9 mg), dwa razy na dobę. 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 m ² pc. Jeśli wartość eGFR pozostaje ≥60 ml/min/1,73 m ² pc., nie jest wymagane żadne dostosowanie dawki. Stosowanie w skojarzeniu z 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.	Inna niż wymieniona.
Komparatory²	Jako komparatory dla ocenianej interwencji zostały wskazane: <ul style="list-style-type: none"> • mykofenolan mofetylu (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 zostało opisane w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> (Roz. 5.). Komentarz: zgodnie z praktyką kliniczną leczenie towarzyszące obejmuje stosowanie kortykosteroidów. W związku z powyższym włączano badania, w których chorzy stosowali komparator oraz steroidy.	Niezgodny z założonymi
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <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
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	

² kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ³).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

³ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

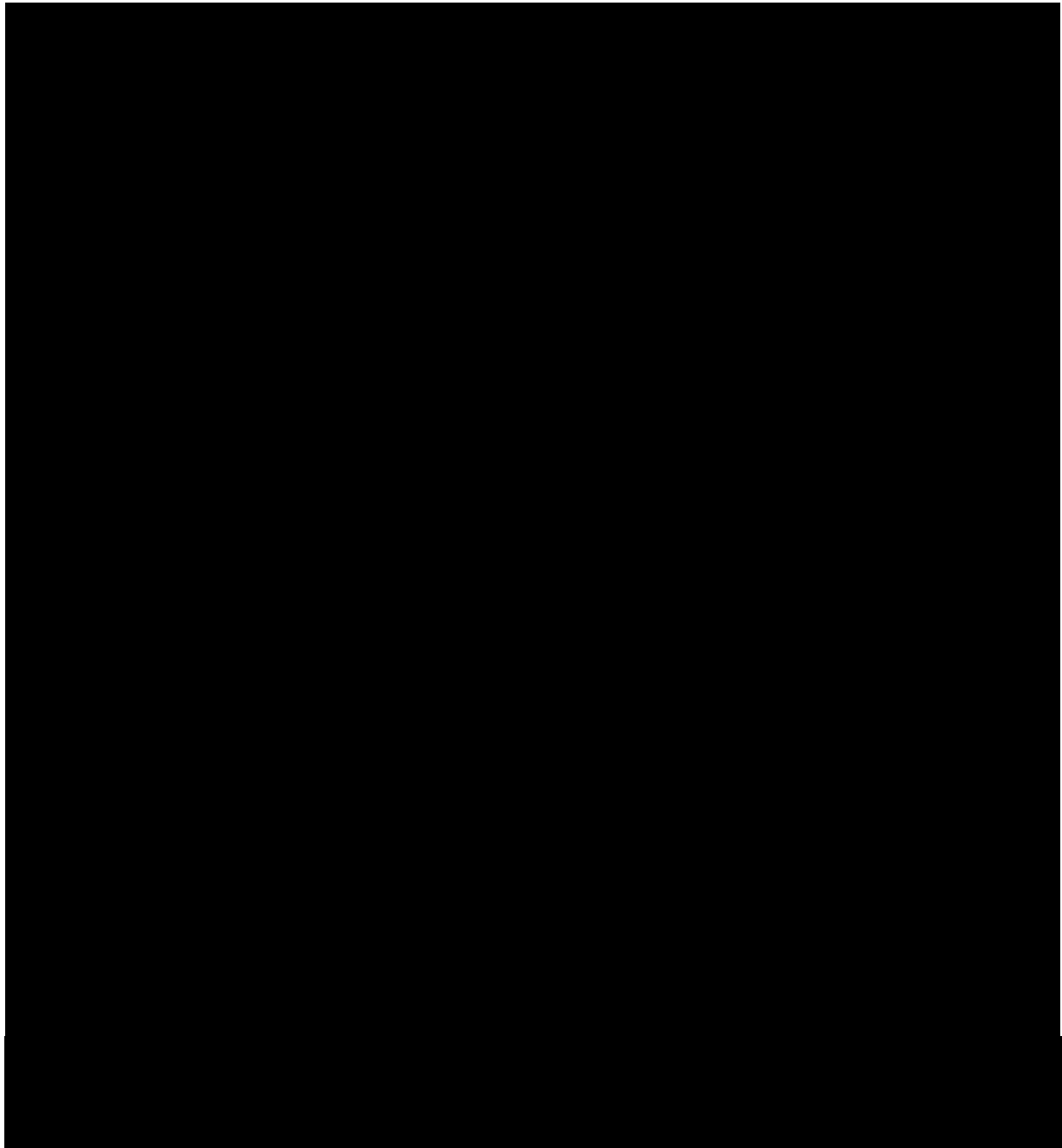
3.5.2. Porównanie pośrednie – metaanaliza sieciowa

[Redacted text block]

Tabela 2.

[Redacted table content]

[Redacted text block]



3.6. Wyniki przeglądów systematycznych

3.6.1. Porównanie bezpośrednie

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 176 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

W wyniku przeszukiwania baz dodatkowych (FDA, EMA, URPLW MiPB, ADRReports, WHO UMC) odnaleziono 171 publikacji i rekordów w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 18 publikacji, w tym:

- badania pierwotne – łącznie 5 publikacji, w tym 1 dla badania *AURA-LV* [Rovin 2019], 1 dla badania *AURORA 1* [Rovin 2021] i 3 dla badania *AURORA 2*⁶ [ab_Saxena 2022, ab_Teng 2022];
- opracowania wtórne – 2 publikacje [Lee 2021, Lee 2022];
- dotatkowe publikacje do oceny skuteczności i bezpieczeństwa – 2 publikacje [NICE 2022, EMA EPAR 2022⁷];
- publikacje do dodatkowego bezpieczeństwa i opisu stosunku korzyści do ryzyka – 5 publikacji [ChPL Lupkynis®, FDA 2021, ADRReports 2023, WHO UMC 2023, EMA EPAR 2022];

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono żadnego zakończonego i nieopublikowanego badania klinicznego.

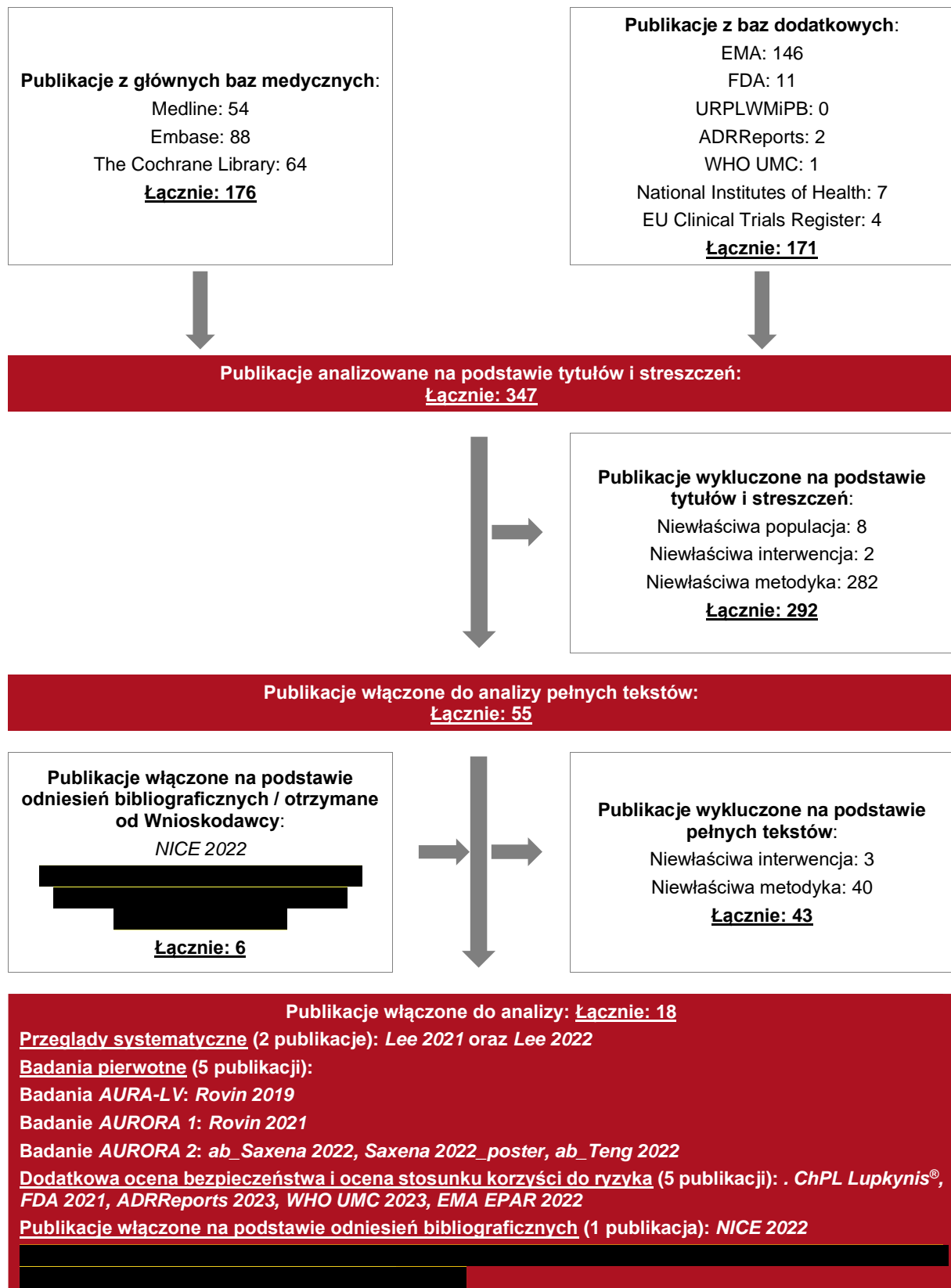
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁸ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 16.2.1.

⁶ Wyniki badania *AURORA 2* nie zostały opublikowane w pełnym tekście, jednak jego wyniki zostały przedstawione w dokumencie EMA EPAR 2022, które stanowi wiarygodne źródło danych, dodatkowo przedstawiono dane opublikowane w materiałach konferencyjnych

⁷ publikacja *EMA EPAR 2022* posłużyła zarówno do oceny skuteczności i bezpieczeństwa, jak i oceny stosunku korzyści do ryzyka

⁸ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.1.2024.2.KO z dnia 28 lutego 2024 r., *Analiza kliniczna* została uzupełniona o dwa opracowania wtórne: *Dong 2023* oraz *Jiang 2023*.

3.6.2.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

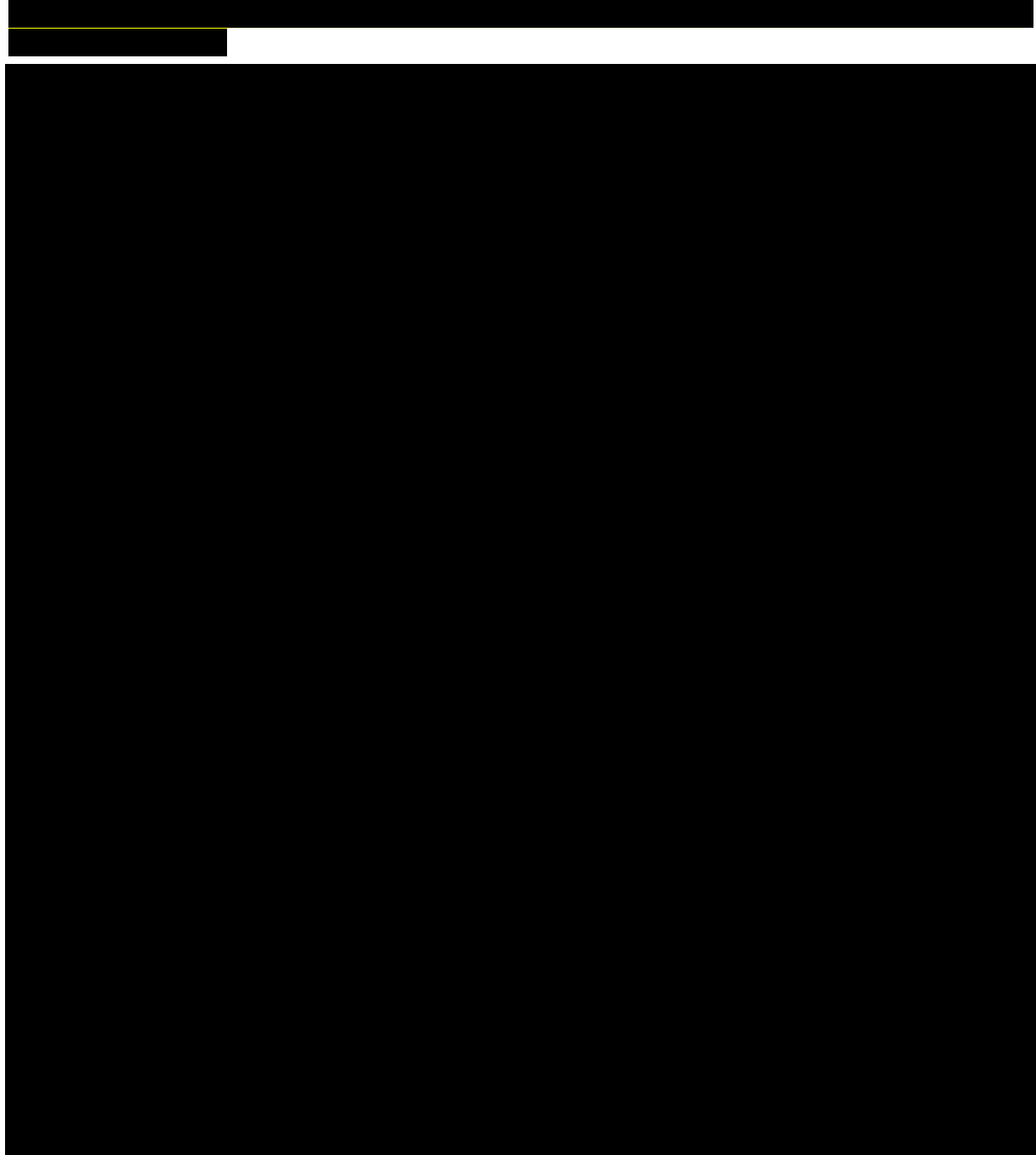
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Rysunek 2.



4. Publikacje włączone do analizy

Celem przeglądu systematycznego było zidentyfikowanie badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną względem wskazanych komparatorów, poszukiwano zarówno badań pierwotnych, jak i opracowań wtórnych.

W ramach przeglądu systematycznego dla woklosporyny zidentyfikowano jedynie 3 badania bezpośrednio porównujące VCS+MMF vs MMF, tj. *AURA-LV*, *AURORA 1* i *AURORA 2*. Nie zidentyfikowano natomiast badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo interwencji badanej z pozostałymi komparatorami (H-CYC, L-CYC i TAC+MMF).

Informacje dotyczące włączonych do analizy opracowań wtórnych, badań pierwotnych (badań dla porównań VCS+MMF względem komparatorów [REDACTED], jak również dodatkowych źródeł danych włączonych do analizy przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.1. Opracowania wtórne

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (*Lee 2021* i *Lee 2022*) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Zarówno przegląd *Lee 2021*, jak i *Lee 2022* oceniono na 5 z 5 możliwych do uzyskania kryteriów systematyczności Cook. Oba przeglądy systematyczne zakwalifikowano do kategorii IA wg klasyfikacji doniesień naukowych. Ich jakość oceniono ponadto na podstawie skali AMSTAR 2. Przeglądy włączone do niniejszej analizy uzyskały ocenę w skali AMSTAR 2 świadczącą o bardzo niskiej jakości.

Celem obu odnalezionych przeglądów *Lee 2021* oraz *Lee 2022* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii wielocelowych w porównaniu z monoterapią MMF lub CYC w leczeniu LN.

Wyniki przeglądu *Lee 2021* i *Lee 2022* wykazały, iż terapia woklosporyną w skojarzeniu z MMF jest skuteczniejsza w porównaniu do monoterapii MMF/CYC, z jednoczesnym ogólnym brakiem istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.1.2024.2.KO z dnia 28 lutego 2024 r., *Analiza kliniczna* została uzupełniona o opracowania wtórne *Dong 2023* oraz *Jiang 2023*.

Przeglądy systematyczne *Dong 2023* oceniono na 4 z 5, a *Jiang 2023* na 5 z 5 możliwych do uzyskania kryteriów systematyczności Cook. Publikację *Jiang 2023* oceniono w skali AMSTAR jako przegląd o niskiej jakości, natomiast *Dong 2023* o bardzo niskiej jakości. Oba przeglądy zostały zakwalifikowane do kategorii IA wg klasyfikacji doniesień naukowych.

Celem przeglądu *Dong 2023* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków immunosupresyjnych, w szczególności VCS+MMF jako leczenia indukcyjnego LN. Z kolei celem przeglądu *Jiang 2023* było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu dorosłych chorych na LN.




Wyniki przeglądu *Dong 2023* wykazały, iż terapia woklosporyną w skojarzeniu z MMF jest istotnie statystycznie lepsza w porównaniu do monoterapii MMF/CYC pod względem częstości uzyskiwania całkowitej remisji. Wyniki rankingu SUCRA wykazały, że leczenie VCS+MMF ma największe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią (1. miejsce w rankingu) pod względem częstości występowania zarówno całkowitej, jak i częściowej remisji. Również wyniki przeglądu *Jiang 2023* wykazały, że terapia VCS+MMF jest jedną z najskuteczniejszych terapii w leczeniu LN. Według rankingu SUCRA oceniającego prawdopodobieństwo bycia najlepszą interwencją, wykazano, że pod względem częstości występowania ogólnej remisji (całkowitej + częściowej) terapia VCS+MMF zajęła 2. miejsce w rankingu, natomiast terapie TAC+MMF, MMF, CYC zajęły odpowiednio 1., 14. oraz 16. miejsce spośród 20 ocenianych interwencji. Z kolei pod względem częstości występowania całkowitej remisji terapia VCS+MMF zajęła 1. miejsce w rankingu, a terapie TAC+MMF, MMF, CYC zajęły odpowiednio 4., 8. oraz 11. miejsce spośród 15 ocenianych interwencji.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 13.4 i 13.5.

4.2. Badania pierwotne – porównanie bezpośrednie

Głównym celem niniejszego raportu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa woklosporyny, będącej terapią dodaną do standardowej terapii, tj. leczenia steroidami (STR) stosowanymi w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym. Zgodnie z zapisem *ChPL Lupkynis®*, woklosporynę należy stosować jako terapię dodaną do MMF, oznacza to, że jest to terapia 3-lekowa (VCS+MMF+STR). W celu zachowania przejrzystości analiz, do poszczególnych terapii będących komparatorami, jak i do interwencji badanej nie dopisywano steroidów, ponieważ są one co do zasady standardem i podstawą terapii nefropatii toczniowej.

Do analizy włączono 3 podwójnie zaślepienie badania randomizowane:

- badanie **AURA-LV** (publikacja *Rovin 2019*, dokument *EMA EPAR 2022*, *NICE 2022* oraz ) – porównujące skuteczność i bezpieczeństwo woklosporyny stosowanej w skojarzeniu z MMF (**VCS+MMF**) oraz placebo dodanego do terapii standardowej, tj. mykofenolanu mofetylu podawanego (**MMF**).
W badaniu *AURA-LV* VCS podawano w niskiej (23,7 mg) lub wysokiej (39,5 mg) dawce. W ramach niniejszej analizy uwzględniono wyłącznie dane dla ramienia z dawką zgodną z zapisami *ChPL Lupkynis®*, tj. 23,7 mg. W celu zachowania spójności opisów w dalszej części raportu dla ramienia z niską dawką VCS z badania *AURA-LV*, przyjęto zapis VCS+MMF, a dla ramienia z wysoką dawką: H-VCS+MMF;
- badanie **AURORA 1** (publikacja *Rovin 2021*, dokument *EMA EPAR 2022* oraz ) – porównujące skuteczność i bezpieczeństwo VCS+MMF oraz MMF;
- badanie **AURORA 2** (publikacja *ab_Saxena 2022*, *Saxena 2022_poster*, *ab_Teng 2022*, dokument *EMA EPAR 2022* oraz ) – stanowiące przedłużenie badania *AURORA 1* przedstawiające długookresowe wyniki bezpieczeństwa VCS+MMF w porównaniu z MMF (pierwszorzędowy punkt końcowy badania) oraz długookresowe wyniki skuteczności (kluczowe drugorzędowe punkty końcowe).

We wszystkich badaniach steroidy stanowiły leczenie towarzyszące.

Wnioskowane wskazanie obejmuje dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V). Poniżej przedstawiono charakterystykę badań włączonych do niniejszej analizy ze szczególnym uwzględnieniem opisu populacji włączonych do w/w badań.

Zgodność populacji docelowej i interwencji z badaniami pierwotnymi

Zgodnie z *ChPL Lupkynis*® woklosporyna jest zarejestrowana do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową (LN) klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V). Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym.

We wszystkich trzech badaniach włączonych do niniejszej analizy (*AURA-LV*, *AURORA 1* oraz *AURORA 2*) populacja chorych była zgodna z wnioskowanym wskazaniem. Dawka interwencji badanej (VCS) była zgodna z zapisami *ChPL Lupkynis*®.

Należy podkreślić, że we wszystkich badaniach oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dodania VCS do MMF+STR w porównaniu do MMF+STR. W celu zachowania przejrzystości analiz, ze względu na fakt iż STR są standardem w leczeniu LN w analizach do poszczególnych ramion leczenia nie dopisywano STR. Dodatkowo, w celu zachowania formalnej zgodności z metodyką badań w grupę kontrolną określono jako MMF. Zatem chorzy w ramieniu badanym otrzymywali woklosporynę dodaną do mykofenolanu mofetylu i steroidów (dalej VCS+MMF), a chorzy w ramieniu kontrolnym otrzymywali mykofenolanu mofetylu i steroidy jako aktywne leczenie z placebo odpowiadającym woklosporynie (dalej MMF).

Badanie *AURA-LV*

Badanie *AURA-LV* to badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe, kontrolowane placebo, fazy II, prowadzone z udziałem dorosłych chorych z SLE, z aktywnym LN klasy III, IV, V, III+V lub IV+V potwierdzonym w biopsji wykonanej w czasie 6 miesięcy od badania przesiewowego.

W badaniu *AURA-LV* populację stanowili dorośli chorzy z czynną LN z:

- czystą klasą V – VCS+MMF: 13,5% chorych, H-VCS+MMF: 15,9% chorych, MMF: 14,8% chorych;
- klasą III lub IV – VCS+MMF: 62,9% chorych, H-VCS+MMF: 71,6% chorych, MMF: 67,0% chorych;
- klasą III+V i IV+V – VCS+MMF: 23,6% chorych, H-VCS+MMF: 12,5% chorych, MMF: 18,2% chorych.

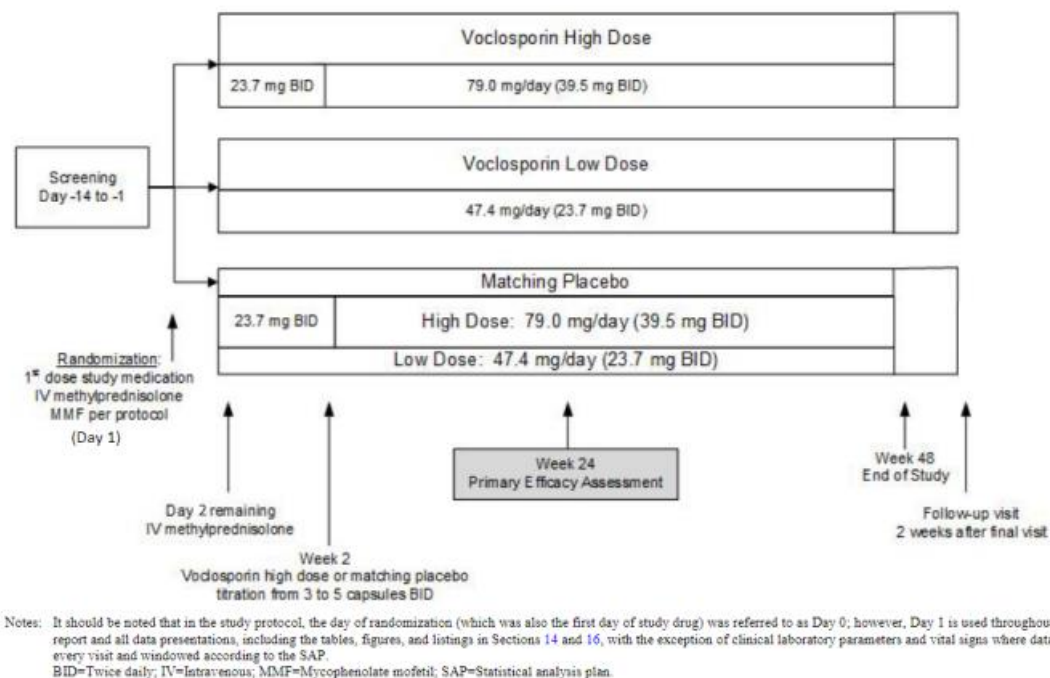
Początkowe średnie wartości eGFR i UPCR wynosiły:

- w grupie VCS+MMF odpowiednio 95,3 ml/min na 1,73 m² oraz 5,16 mg/mg;
- w grupie H-VCS+MMF odpowiednio 104,0 ml/min/1,73 m² oraz 4,48 mg/mg;
- w grupie MMF odpowiednio 100,2 ml/min/1,73 m² oraz 4,43 mg/mg.

Stosowanie MMF w czasie badania przesiewowego odnotowano odpowiednio u 34,8%, 33,0% oraz 36,4% chorych odpowiednio w grupie VCS+MMF, H-VCS+MMF oraz MMF.

Poniżej przedstawiono schemat badania *AURA-LV*.

Rysunek 3.
Schemat badania *AURA-LV*



Źródło: EMA EPAR 2022

Badanie *AURORA 1*

Badanie *AURORA 1* to badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane placebo, fazy III, prowadzone z udziałem dorosłych chorych z biopsją nerki wykonaną w czasie 2 lat przed badaniem przesiewowym, która wykazała toczniowe zapalenie nerek klasy III, IV, V (samodzielnie lub w połączeniu z klasą III lub IV).

W badaniu *AURA-LV* populację stanowili dorośli chorzy z czynną LN z:

- czystą klasą III: VCS+MMF: 11,2% chorych, MMF: 16,3% chorych;
- czystą klasą IV: VCS+MMF: 50,8% chorych, MMF: 43,3% chorych;
- czystą klasą V: VCS+MMF: 14,0% chorych, MMF: 14,0% chorych;
- tylko klasą II i V: VCS+MMF: 0,0% chorych, MMF: 0,6% chorych;
- tylko klasą III i V: VCS+MMF: 13,4% chorych, MMF: 11,2% chorych;
- tylko klasą IV i V: VCS+MMF: 10,6% chorych, MMF: 14,6% chorych.

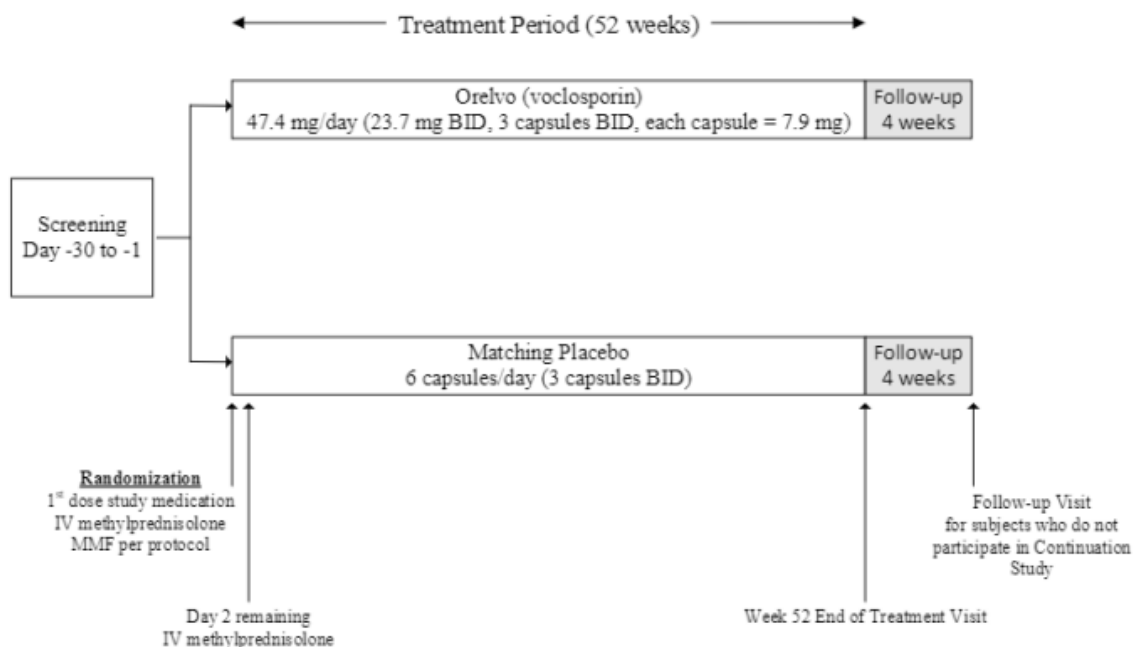
Początkowe średnie wartości eGFR i UPCR wynosiły:

- w grupie VCS+MMF odpowiednio 92,1 ml/min na 1,73 m² oraz 4,14 mg/mg;
- w grupie MMF odpowiednio 90,4 ml/min/1,73 m² oraz 3,87 mg/mg.

Stosowanie MMF w czasie badania przesiewowego odnotowano odpowiednio u 55,9% oraz 53,9% chorych, odpowiednio w grupie VCS+MMF oraz MMF.

Poniżej przedstawiono schemat konstrukcji badania *AURORA 1*.

Rysunek 4.
Schemat badania *AURORA 1*



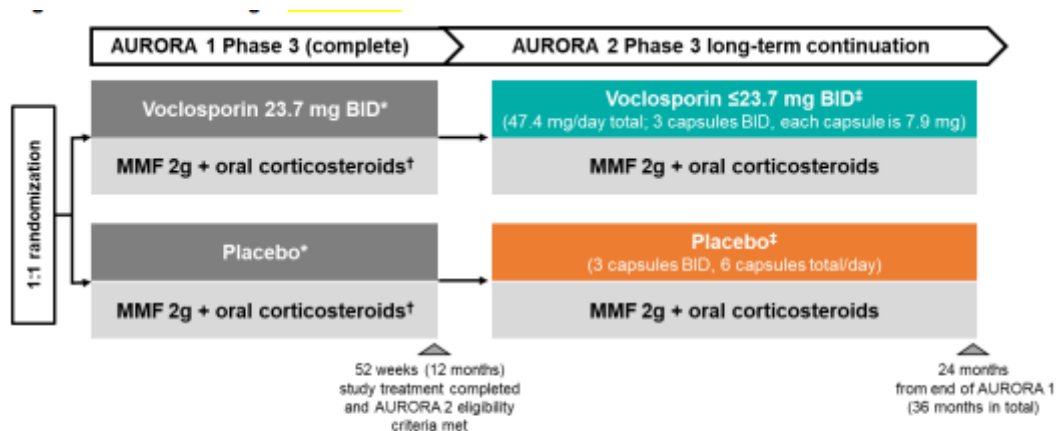
Źródło: EMA EPAR 2022

Badanie *AURORA 2*

Badanie *AURORA 2* jest podwójnie zaślepionym, międzynarodowym, wieloośrodkowym, przedłużeniem badania *AURORA 1*, prowadzonym z udziałem dorosłych chorych, którzy ukończyli rok leczenia w ramach badania *AURORA 1*. Chorzy kontynuowali leczenie przydzielone w ramach badania *AURORA 1*. Do badania włączono ogółem 216 chorych, spośród których 116 chorych kontynuowało leczenie VCS+MMF oraz 100 chorych – MMF.

Poniżej przedstawiono schemat konstrukcji badania *AURORA 2*.

Rysunek 5.
Schemat badania *AURORA 2*



*Patients in the voclosporin arm were randomised to receive 47.4 mg/day total; 3 capsules BID (each capsule is 7.9 mg), while patients in the placebo arm received 3 placebo capsules BID (i.e. 6 capsules total per day); †Oral corticosteroids were tapered per protocol; ‡Target doses are presented; however, patients enrolled onto *AURORA 2* are initiated on the same dose of study treatment, MMF, and oral corticosteroids as received at the end of the *AURORA 1* study

Abbreviations: BID = twice-daily; MMF = mycophenolate mofetil

Źródło: *NICE 2022*

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku 13.6

Tabela 3.
Charakterystyka badań włączonych do analizy – porównanie bezpośrednie

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	OBS	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
AURA-LV	Badanie RCT, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, prospektywne, kontrolowane placebo, fazy II Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	48. tyg.	Dorośli chorzy z potwierdzonym biopsją aktywnym LN klasy III, IV, V lub mieszanej.	<u>Grupa badana:</u> VCS+MMF: N=89 <u>Grupa kontrolna:</u> MMF N=88 <u>Ramię nieuwzględnione w analizie:</u> H-VCS+MMF: N=88	VCS p.o. w dawce 23,7 mg BID podawane w skojarzeniu z MMF i STR	PLC podawane w skojarzeniu z MMF i STR
						<p>Uwagi:</p> <p>Leczenie wspomagające: 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. Chorzy, którzy przyjmowali MMF w chwili włączenia do badania, nadal przyjmowali wcześniej stosowaną dawkę. Wszyscy pozostali chorzy rozpoczęli przyjmowanie MMF w dawce 1 g/d, którą po tygodniu zwiększono do 2 g/d.</p> <p>W analizie nie uwzględniono ramienia z wysoką dawką VCS, tj. 39,5 mg. Dawkowanie to nie jest zgodne z zapisami ChPL Lupkynis®.</p> <p>Szczegółowe informacje dotyczące leczenia wspomagającego opisano w załączniku 13.6.1</p>	
AURORA 1	Badanie RCT, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	52. tyg.	Dorośli chorzy z potwierdzonym biopsją aktywnym LN klasy III, IV, V lub mieszanej.	Grupa badana: N=179 Grupa kontrolna: N=178	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	PLC BID przez 52 tyg. podawane w skojarzeniu z MMF i STR
						<p>Uwagi:</p> <p>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>MMF podawano w dawce 1 g dwa razy dziennie (całkowita dobowo dawka 2 g). Chorzy, którzy nie</p>	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	OBS	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						<p>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>Szczegółowe informacje dotyczące leczenia wspomagającego opisano w załączniku 13.6.2</p>	
AURORA 2	<p>Badanie podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wielośrodkowe, stanowiące przedłużenie badania AURORA 1;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i></p>	Jadad: 5/5	24 mies.	Chorzy, którzy ukończyli rok leczenia w badaniu AURORA 1	<p>Grupa badana N= 116</p> <p>Grupa kontrolna: N=100</p>	<p>Chorzy kontynuowali to samo leczenie, co przypisane w badaniu AURORA 1 (VCS lub PLC) w skojarzeniu z MMF i małymi dawkami steroidów przez dodatkowe 2 lata.</p> <p>Szczegółowe informacje dotyczące leczenia wspomagającego opisano w załączniku 13.6.2</p>	

4.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 13.6.

Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 4.2.3.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 4.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy – porównanie bezpośrednie

Punkt końcowy	Definicja		
	Badanie AURORA 1	Badanie AURORA 2	Badanie AURA-LV
	Skuteczność		
Odpowiedź nerek	<p>Całkowita odpowiedź nerek (CRR) w 52. tyg. badania stanowiła w badaniu AURORA 1 <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>. CRR stanowiła odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią nerkową w 52. tygodniu badania. CRR oceniana była przez Kliniczny Komitet ds. Punktów Końcowych i zdefiniowana jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> UPCR $\leq 0,5$ mg/mg oraz eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub brak potwierdzonego obniżenia eGFR o $>20\%$ w stosunku do wartości początkowej oraz brak stosowania leczenia ratunkowego LN oraz brak stosowania >10 mg prednizonu/dobę przez ≥ 3 kolejne dni lub łącznie ≥ 7 dni od 44. do 52. tygodnia, przed oceną CRR. <p>Częściowa odpowiedź nerek (PRR) została zdefiniowana jako zmniejszenie wyniku UPCR o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej w 24. i 52. tygodniu badania. PRR stanowiła w badaniu AURORA 1 <u>drugorzędowy punkt końcowy</u>.</p>	<p>Całkowitą odpowiedź nerek (CRR) zdefiniowano jako odsetek chorych posiadających:</p> <ul style="list-style-type: none"> UPCR $\leq 0,5$ mg/mg; eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub brak potwierdzonej redukcji eGFR o $>20\%$ w stosunku do wartości początkowych; brak stosowania leczenia ratunkowego LN; brak stosowania >10 mg prednizonu przez ≥ 3 kolejne dni lub łącznie przez ≥ 7 dni w ciągu 8 tyg. poprzedzających ocenę odpowiedzi nerek. <p>Częściową odpowiedź nerek (PRR) zdefiniowano odsetek chorych z redukcją wartości UPCR o 50% w stosunku do wartości początkowej.</p>	<p>Całkowita odpowiedź nerek (CRR) w 24. tyg. badania stanowiła w badaniu AURA-LV <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u>. Częstość występowania całkowitej odpowiedzi nerkowej w 24. tygodniu badania, zdefiniowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> UPCR $\leq 0,5$ mg/mg, w 2 kolejnych, pierwszych porannych próbkach moczu oraz eGFR >60 ml/min/1,73 m² lub brak obniżenia eGFR o $\geq 20\%$ w stosunku do wartości początkowej w 2 kolejnych próbkach. <p>Całkowita odpowiedź nerek (CRR) w 48. tyg. badania stanowiła <u>kluczowy drugorzędowy punkt końcowy</u>.</p>
	<p>Kierunek zmian: im większa częstość występowania CRR i PRR, tym większa skuteczność leczenia. Istotność kliniczna: badania prowadzone u chorych z LN powinny mieć na celu kontrolę czynności nerek. Pierwotne wyniki powinny koncentrować się na punktach końcowych specyficznych dla nerek [EMA 2015]. 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.</p>		

Punkt końcowy	Definicja		
	Badanie AURORA 1	Badanie AURORA 2	Badanie AURA-LV
	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].		
Stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPCR)	<p>Hierarchiczne kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do uzyskania UPCR $\leq 0,5$ mg/mg; • czas do 50% redukcji UPCR w stosunku do wartości początkowych; <p>Inne drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas trwania UPCR $\leq 0,5$ mg/mg (zdefiniowany jako czas od początku pierwszego UPCR $\leq 0,5$ mg/mg do kolejnego, drugiego wystąpienia UPCR $> 0,5$ mg/mg (tj. dopuszczający jednokrotne wystąpienie UPCR $> 0,5$)); • zmiana wyniku UPCR w stosunku do wartości początkowych w każdym punkcie czasowym. 	<p>Stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPCR) stanowił w badaniu AURORA 2 drugorzędowy punkt końcowy, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do uzyskania UPCR $\leq 0,5$ mg/mg; • czas do 50% redukcji UPCR w stosunku do wartości początkowych. 	<p>Stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPCR) w badaniu AURA-LV zdefiniowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UPCR $\leq 0,5$ mg/mg, w 2 kolejnych, pierwszych porannych próbkach moczu; • $\geq 50\%$ redukcja wartości UPCR w stosunku do wartości początkowych (częściowa remisja).
	<p>Kierunek zmian: im większa częstość występowania wyniku wskaźnika UPCR, w granicach normy tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Istotność kliniczna: Aktywne zapalenie nerek powinno być odpowiednio udokumentowane wzrostem stosunku białka całkowitego do kreatyniny (UPCR), obecnością osadu i/lub znacznym spadkiem czynności nerek [EMA 2015].</p>		
eGFR	<p>Częstość występowania potwierdzonego $>30\%$ zmniejszenia wartości eGFR w stosunku do wartości początkowej w każdym punkcie czasowym stanowiła w badaniu AURORA 1 drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Dodatkowo monitorowano zmianę wartości eGFR względem wartości początkowej.</p>	<p>Odsetek chorych, u których wystąpiło potwierdzone $>30\%$ zmniejszenie wartości eGFR w stosunku do wartości początkowej stanowiła w badaniu AURORA 2 drugorzędowy punkt końcowy.</p>	<p>Czynność nerek w czasie monitorowano z wykorzystaniem średnich wartości eGFR.</p> <p>Wynik eGFR mierzono za pomocą równania <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>. Wszystkie surowe wartości eGFR >90 ml/min na $1,73$ m² uznano za równe 90 ml/min na $1,73$ m².</p>
	<p>Kierunek zmian: im większa częstość osiągania eGFR, w zakresie uznawanym za normę tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: eGFR jest obiektywnym wskaźnikiem rutynowo mierzonym przez lekarzy prowadzących leczenie. Nefrologzy monitorują aktywność LN poprzez wyznaczenie 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>		

Punkt końcowy	Definicja		
	Badanie AURORA 1	Badanie AURORA 2	Badanie AURA-LV
Jakość życia	<p>Zmiana wyniku w skali SELENA-SLEDAI w stosunku do wartości początkowej w 24. i 52. tygodniu stanowiła w badaniu AURORA 1 <u>drugorzędowy punkt końcowy</u>.</p> <p>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.</p> <p>Zmiana względem wartości początkowej wyniku SF-36 i LupusPRO w stosunku do wartości początkowej w 24. i 52. tygodniu stanowiła w badaniu AURORA 1 <u>dotatkowy punkt końcowy</u>.</p> <p>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].</p> <p>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/zaostrenia choroby, wpływ leków, wpływ na procesy poznawcze, wpływ na prokreację, zdrowie fizyczne i emocjonalne, ból, witalność, sen oraz postrzeganie</p>	<p>Zmiana wyniku w skali SELENA-SLEDAI w 12. miesiącu w stosunku do wyników z 52. tygodnia/ lub wyniku z wizyty na zakończenie leczenia w badaniu AURORA 1 oraz w 18., 24. i 36. miesiącu/ wyniku z wizyty na zakończenie badania lub z wcześniejszego zakończenia badania.</p> <p>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.</p> <p>Zmiana względem wartości początkowej wyniku SF-36 w stosunku do wartości początkowej w 24. i 52. tygodniu stanowiła w badaniu AURORA 2 <u>dotatkowy punkt końcowy</u>.</p> <p>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].</p>	<p>Zmiana wyniku w skali SELENA-SLEDAI w 24. i 48. tygodniu badania względem wartości początkowych.</p>

Punkt końcowy	Definicja		
	Badanie <i>AURORA 1</i>	Badanie <i>AURORA 2</i>	Badanie <i>AURA-LV</i>
	<p>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].</p> <p>Kierunek zmian: im niższy wynik w skali SELENA-SLEDAI tym większa skuteczność leczenia (redukcja wyniku oznacza poprawę). Im wyższy wynik SF-36 i LupusPRO tym większa skuteczność leczenia (wzrost wyniku oznacza poprawę).</p> <p>Istotność kliniczna: wynik 6 w skali SELENA-SLEDAI stanowi wartość istotną klinicznie [Rovin 2021]. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę w wyniku SF-36 i LupusPRO należy uznać za istotną klinicznie u chorych na LN.</p>		
Profil bezpieczeństwa			
Bezpieczeństwo	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2022] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p>		

Punkt końcowy	Definicja		
	Badanie <i>AURORA 1</i>	Badanie <i>AURORA 2</i>	Badanie <i>AURA-LV</i>
	<ul style="list-style-type: none"> ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); umiarkowane; łagodne. <p>Profil bezpieczeństwa oceniano we wszystkich włączonych badaniach. W badaniu <i>AURORA 2</i> ocena długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji woklosporyny w porównaniu z placebo przez dodatkowe 24 miesiące po zakończeniu leczenia w badaniu <i>AURORA 1</i> była <u>pierwszorzędownym punktem końcowym badania</u>.</p> <p>Kierunek zmian: Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Istotność kliniczna: Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].</p>		

4.2.2. Ocena homogeniczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono informacje, na podstawie których porównano badania *AURA-LV* oraz *AURORA 1* pod względem metodyki, populacji, interwencji oraz punktów końcowych.

Ocena homogeniczności została przeprowadzona dla tych zestawień badań, które potencjalnie mogłyby być wspólnie metaanalizowane. W ocenie homogeniczności nie uwzględniono badania *AURORA 2*, ponieważ stanowi ono kontynuację badania *AURORA 1* i obejmuje chorych, którzy kontynuowali leczenie terapią przypisaną podczas randomizacji na początku badania *AURORA 1*.

Homogeniczność badań *AURA-LV* oraz *AURORA 1* oceniono w większości domen jako wysoką lub średnią.

Zarówno *AURORA 1*, jak i *AURA-LV* to badania RCT, prospektywne, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe i międzynarodowe. Metodyka obu badań była zbieżna i dodatkowo oba badania cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego.

Populację chorych w obu badaniach stanowili dorośli chorzy z rozpoznaną aktywną LN klasy III, IV, V lub klasy mieszanej, potwierdzoną wynikiem biopsji. Kryterium włączenia w obu badaniach stanowił dodatkowo wynik UPCR $\geq 1,5$ mg/mg u chorych z klasą III i IV lub ≥ 2 mg/mg u chorych z klasą V w dwóch kolejnych, pierwszych porannych próbkach moczu. Z kolei kryteria wykluczenia stanowił wynik eGFR ≤ 45 ml/min na $1,73$ m² podczas badania przesiewowego.

Charakterystyka demograficzna w obu badaniach była na ogół zbliżona. Rozbieżności odnotowano jedynie w odniesieniu do liczebności populacji. W badaniu *AURORA 1* uczestniczyło niemal 2-krotnie więcej chorych niż w badaniu *AURA-LV*.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań AURA-LV i AURORA 1

Cecha		Porównywane badania				Homogeniczność	
		AURA-LV		AURORA 1			
		Grupa badana (VCS ¹⁰ +MMF)	Grupa kontrolna (MMF)	Grupa badana (VCS+MMF)	Grupa kontrolna (MMF)		
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	89	88	179	178	Niska	
	Mężczyźni, n (%)	13 (14,6)	15 (17,0)	18 (10,1)	26 (14,6)	Średnia	
	Wiek, mediana (zakres) [lata]	28,0 (18; 66)	32 (18; 65)	31 (18; 62)	32 (18; 72)	Wysoka	
	Rasa biała, n (%)	30 (33,7)	42 (47,7)	68 (38,0)	61 (34,3)	Średnia	
	Czas od rozpoznania LN, średnia (SD) [lata]	4,2 (5,1)	3,5 (4,0)	4,6 (5,1)	4,7 (4,9)	Średnia	
	Klasa LN, n (%)	III lub IV	56 (62,9)	59 (67,0)	111 (62,0)	106 (59,6)	Wysoka
		V	12 (13,5)	13 (14,8)	25 (14,0)	25 (14,0)	Wysoka
		II+V	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	Wysoka
		III+V lub IV+V	21 (23,6)	16 (18,2)	43 (24,0)	46 (25,8)	Wysoka
	Początkowy eGFR, średnia (SD) [ml/min na 1,73 m ²]	95,3 (28,4)	100,2 (27,1)	78,3 (15,83)	77,4 (16,98)	Średnia	
Początkowy UPCR, średnia (SD) [mg/mg]	5,16 (4,2)	4,43 (3,6)/N=87	4,14 (2,71)	3,87 (2,36)	Średnia		

¹⁰ Ramię, w którym chorzy otrzymywali VCS w dawce 23,7 mg, w analizie nie uwzględniono ramienia w którym stosowano wysoką dawkę VCS, tj. 39,5 mg, gdyż jest ona niezgodna z dawką zarejestrowaną w ChPL Lupkynis®

Cecha	Porównywane badania				Homogeniczność
	AURA-LV		AURORA 1		
	Grupa badana (VCS ¹⁰ +MMF)	Grupa kontrolna (MMF)	Grupa badana (VCS+MMF)	Grupa kontrolna (MMF)	
Główne kryteria włączenia i wykluczenia chorych	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> wiek 18-75 r.ż.; spełnienie co najmniej 4 kryteriów ACR dla SLE; aktywne LN LN klasy III, IV lub V potwierdzone w biopsji wykonanej w czasie 6 miesięcy od badania przesiewowego; UPCR $\geq 1,5$ 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; Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> eGFR ≤ 45 ml/min na $1,73$ m² podczas badania przesiewowego; 		Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> wiek od 18-75 r.ż.; rozpoznanie SLE zgodnie z kryteriami ACR; aktywne LN LN klasy III, IV, V (samodzielnie lub w połączeniu z klasą III lub IV) potwierdzone w biopsji wykonanej czasie 2 lat przed badaniem przesiewowym UPCR $\geq 1,5$ 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 mies. przed badaniem przesiewowym; Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> eGFR ≤ 45 ml/min na $1,73$ m² podczas badania przesiewowego. 		Średnia
Interwencja ¹¹	VCS+MMF	MMF	VCS+MMF	MMF	Wysoka
Leczenie wspomagające	Leczenie wspomagające (zdefiniowane jako jakikolwiek lek obecny podczas lub po pierwszej dawce badanego leku lub PLC) zgłoszone u $>10\%$ chorych: <ul style="list-style-type: none"> leki działające na układ renina-angiotensyna; blokery kanału wapniowego; beta blokery; niesklasyfikowane leki przeciwnadciśnieniowe; leki moczopędne; leki przeciwmalaryczne; 		Leczenie wspomagające dozwolone w czasie badania: <ul style="list-style-type: none"> sterydy 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. 		Średnia

¹¹ W każdej z grup stosowano ponadto sterydy

Cecha		Porównywane badania				Homogeniczność
		AURA-LV		AURORA 1		
		Grupa badana (VCS ¹⁰ +MMF)	Grupa kontrolna (MMF)	Grupa badana (VCS+MMF)	Grupa kontrolna (MMF)	
		<ul style="list-style-type: none"> • środki modyfikujące lipidy; • środki przeciwzakrzepowe. 				
Wspólne punkty końcowe		Punkty końcowe dotyczące CRR i PPR oraz głównych kategorii dotyczących profilu bezpieczeństwa były spójne. Definicje dla punktów końcowych przedstawiono w rozdziale 4.2.1				Wysoka
Metodyka badania	Randomizacja	Tak		Tak		Wysoka
	Zaślepienie	Tak, podwójne		Tak, podwójne		Wysoka
	Liczba ośrodków	79 ośrodków z 20 krajów		142 ośrodki w 27 krajach		Średnia
	Ocena w skali Jadad	5/5		5/5		Wysoka
	Okres obserwacji	48 tygodni		52 tygodnie		Średnia

4.2.3. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 13.9.

W związku z zastosowaniem randomizacji oraz zaślepienia, ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji oraz wynikającym z selekcji w badaniu *AURORA 1*, *AURORA 2* oraz *AURA-LV*, określono jako niskie. Ponadto, ryzyko wystąpienia błędu związanego z oceną punktów końcowych, błędów systematycznych związanych z wykluczeniem oraz raportowaniem określono jako niskie we wszystkich 3 badaniach. Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów systematycznych, które mogły wpływać na jakość badań uwzględnionych w niniejszej analizie.

W dokumencie *NICE 2022* również przedstawiono krytyczną ocenę badań *AURORA 1*, *AURORA 2* oraz *AURA-LV*. Ocena jakości włączonych badań oparta o narzędzie NICE była spójna z oceną wg zaleceń Cochrane.

Komitet NICE zwrócił uwagę na następujące kwestie:

- wszystkie badania zostały opisane jako podwójnie zaślepienie. Chorzy, klinicyści i cały personel badawczy byli zaślepieni co do przydziału leczenia przez cały czas trwania badań. Jednakże nie określono, kto z personelu badawczego nie był zaślepiony na przydział leczenia, co uniemożliwiło scharakteryzowanie badań jako potrójnie zaślepionych. Komitet uznał jednak, że nie ma to wpływu na pomiar większości punktów końcowych, jednak w zależności od tego, kto personelu nie był zaślepiony i jaka była jego rola, możliwy jest wpływ na subiektywne wyniki, takie jak ocena jakości życia;
 - Komitet zwrócił uwagę, że 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 badaniem *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 różnych jego ramionach. Należy jednak zwrócić uwagę, że przyczyny przerwania leczenia wydają się być porównywalne między grupami;
-

-
- Komitet nie miał pewności, dlaczego wartości progowe dotyczące raportowania zdarzeń związanych z bezpieczeństwem różniły się w zależności od badania, gdyż nie zostały one wyjaśnione, wstępnie określone w protokołach badań lub wydawały się być związane z wielkością próby. Zmiana wartości progowych w poszczególnych badaniach i/lub wynikach jest sygnałem tendencyjności raportowania. Jednak Komitet NICE dokonał kontroli oryginalnych danych bezpieczeństwa i nie zidentyfikował żadnych niepokojących sygnałów, które mogłyby wskazywać na wybiórcze raportowanie;
 - 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 badania *AURORA 2*. Ze względu na wysoki wskaźnik rezygnacji, badanie *AURORA 2* miało zbyt małą moc statystyczną, aby wykryć różnice pomiędzy interwencją badaną a komparatorem.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań AURORA 1, AURORA 2 oraz AURA-LV wg zaleceń Cochrane

Domena	AURORA 1	AURORA 2	AURA-LV
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. selection bias)			
Losowy przydział do grup (ang. random sequence generation)	<p>Chorych przydzielono losowo do grup przyjmujących woklosporynę lub standardową terapię + PLC w stosunku 1:1.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: Niskie ryzyko błędu</p>	<p>Chorych przydzielono losowo do grup przyjmujących woklosporynę lub standardową terapię + PLC w stosunku 1:1.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: Niskie ryzyko błędu</p>	<p>Chorych przydzielono losowo do grup przyjmujących niską dawkę VCS, wysoką dawkę VCS lub standardową terapię + PLC (odpowiednik wysokiej lub niskiej dawki VCS) w stosunku 2:2:1:1.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: Niskie ryzyko błędu</p>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. allocation concealment)	<p>Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi ze stratyfikacją według klasy biopsji (jednolita klasa V vs inne), stosowania MMF podczas badania przesiewowego (tak vs nie) oraz regionu (Ameryka Północna vs Ameryka Łacińska vs Europa i Afryka Południowa vs Azja i Pacyfik). Schemat stratyfikacji został opracowany przez zaślepionego statystyka niezaangażowanego w badanie</p> <p>Ocena ryzyka błędu: Niskie ryzyko błędu</p>	<p>Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi ze stratyfikacją według klasy biopsji (jednolita klasa V vs inne), stosowania MMF podczas badania przesiewowego (tak vs nie) oraz regionu (Ameryka Północna vs Ameryka Łacińska vs Europa i Afryka Południowa vs Azja i Pacyfik). Schemat stratyfikacji został opracowany przez zaślepionego statystyka niezaangażowanego w badanie</p> <p>Ocena ryzyka błędu: Niskie ryzyko błędu</p>	<p>Randomizację przeprowadzono centralnie z wykorzystaniem interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi ze stratyfikacją według klasy biopsji (klasa V w porównaniu z innymi) oraz według zastosowania MMF podczas badań przesiewowych.</p> <p>Rozmiar bloku randomizacji wynosił 6, a numery zestawów były liczbą 5-cyfrową.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: Niskie ryzyko błędu</p>
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. performance bias)			
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego	<p>Zaślepienie podwójne, chorzy, badacze i sponsor pozostali zamaskowani przez cały czas trwania badania¹², schemat dawkowania w obu grupach był taki sam.</p>	<p>Zaślepienie podwójne, chorzy, badacze i sponsor pozostali zamaskowani przez cały czas trwania badania¹³, schemat dawkowania w obu grupach był taki sam. VCS i PLC były</p>	<p>Zaślepienie podwójne, personel ośrodków i chorzy byli zaślepieni na badany lek. Aby zachować schemat podwójnego zaślepienia, osoby losowo przydzielone do grupy PLC zostały dopasowane do grup otrzymujących aktywne leczenie.</p>

¹² Przydział do leczenia pozostał zamaskowany dla chorych, którzy zostali włączeni do trwającego przedłużenia badania

¹³ Przydział do leczenia pozostał zamaskowany dla chorych, którzy zostali włączeni do trwającego przedłużenia badania

Domena	AURORA 1	AURORA 2	AURA-LV
punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	VCS i PLC były identyczne pod względem smaku, zapachu i wyglądu. Ocena ryzyka błędu: Niskie ryzyko błędu	identyczne pod względem smaku, zapachu i wyglądu. Ocena ryzyka błędu: Niskie ryzyko błędu	Schemat dawkowania w grupie PLC był taki sam jak w grupach aktywnego leczenia. Kapsułki VCSL i PLC były identyczne pod względem smaku, zapachu i wyglądu. Ocena ryzyka błędu: Niskie ryzyko błędu
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)	Zaślepiony, niezależny Komitet ds. Klinicznych Punktów Końcowych (CEC) ustalił pierwszorzędowe i kluczowe drugorzędowe punkty końcowe przed zablokowaniem bazy danych. Niezależna i zaślepiena Rada ds. Monitorowania Danych i Bezpieczeństwa monitorowała oraz oceniała bezpieczeństwo i skuteczność leczenia. Ocena ryzyka błędu: Niskie ryzyko błędu	Zaślepiony, niezależny Komitet ds. Klinicznych Punktów Końcowych (CEC) ustalił drugorzędowe punkty końcowe (zaostrenie nerkowe, zaostrenie pozanerkowe). Niezależna i zaślepiena Rada ds. Monitorowania Danych i Bezpieczeństwa monitorowała oraz oceniała bezpieczeństwo i skuteczność leczenia. Ocena ryzyka błędu: Niskie ryzyko błędu	Niezależna, niezaślepiena Rada ds. Monitorowania Danych i Bezpieczeństwa oceniała przebieg badania oraz dane dotyczące bezpieczeństwa Ocena ryzyka błędu: Niskie ryzyko błędu
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)	Utrata chorych z badania została przedstawiona Ocena ryzyka błędu: Niskie ryzyko błędu.	Utrata chorych z badania została przedstawiona. Podobny odsetek chorych w ramionach VCS i PLC przedwcześnie wycofał się z badania (odpowiednio 15,0% i 12,9%). Ocena ryzyka błędu: Niskie ryzyko błędu.	Utrata chorych z badania została przedstawiona Ocena ryzyka błędu: Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)			
Wybiórcze raportowanie	Wszystkie pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe opisane w protokole zostały przedstawione. Ocena ryzyka błędu: Niskie ryzyko błędu.	Wszystkie pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe opisane w protokole zostały przedstawione. Ocena ryzyka błędu: Niskie ryzyko błędu.	Wszystkie pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe opisane w protokole zostały przedstawione. Ocena ryzyka błędu: Niskie ryzyko błędu.

Domena	AURORA 1	AURORA 2	AURA-LV
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)			
Inne źródła błędów	Nie zidentyfikowano innych rodzajów błędów Ocena ryzyka błędu: Niskie ryzyko błędu.	Nie zidentyfikowano innych rodzajów błędów Ocena ryzyka błędu: Niskie ryzyko błędu.	Nie zidentyfikowano innych rodzajów błędów Ocena ryzyka błędu: Niskie ryzyko błędu.

[Redacted text block]

4.3.2.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.3.3. [Redacted section header]


[Redacted text block]

[Redacted text block]

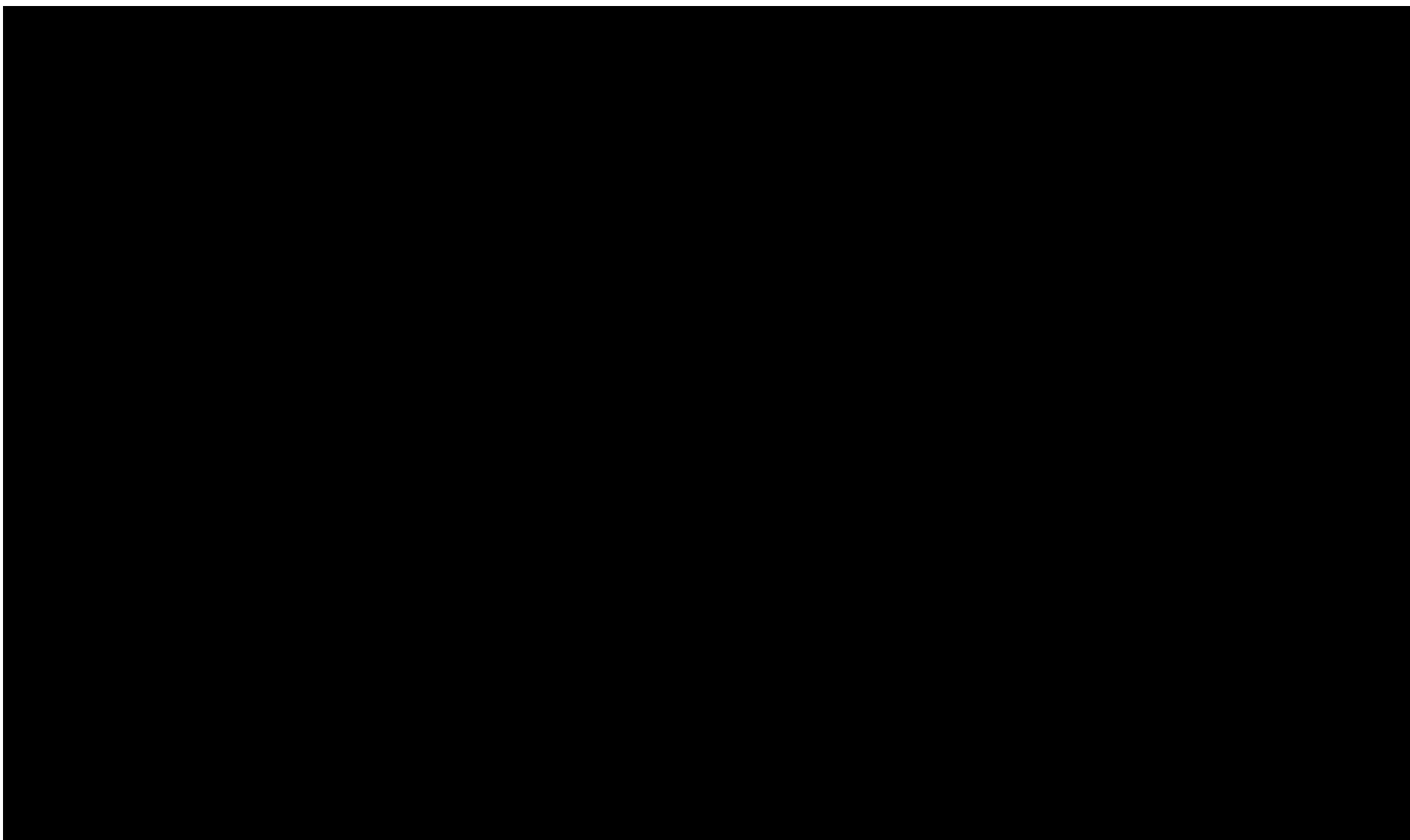
[Redacted text block]

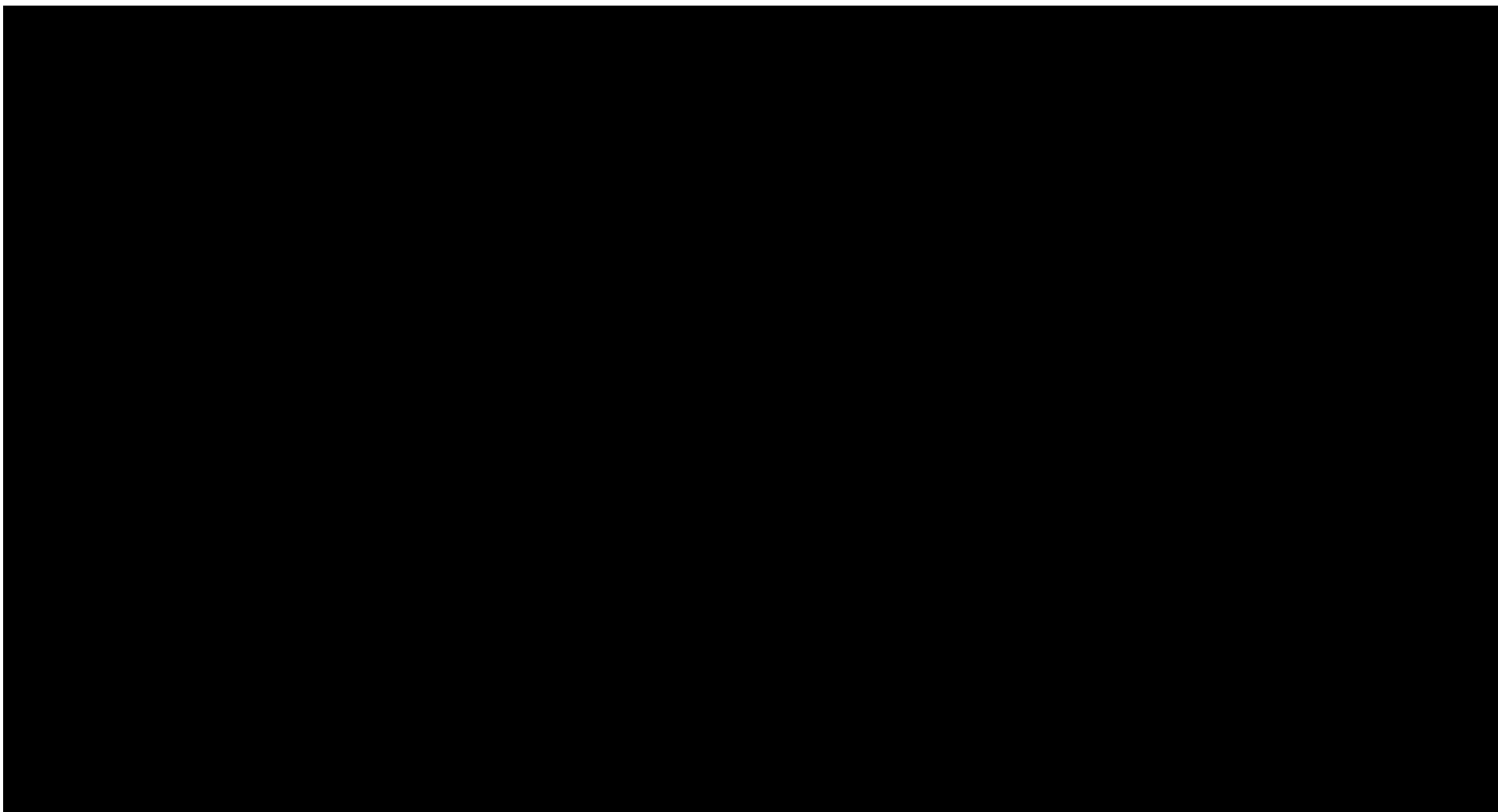
[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Tabela 7.









4.3.4. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

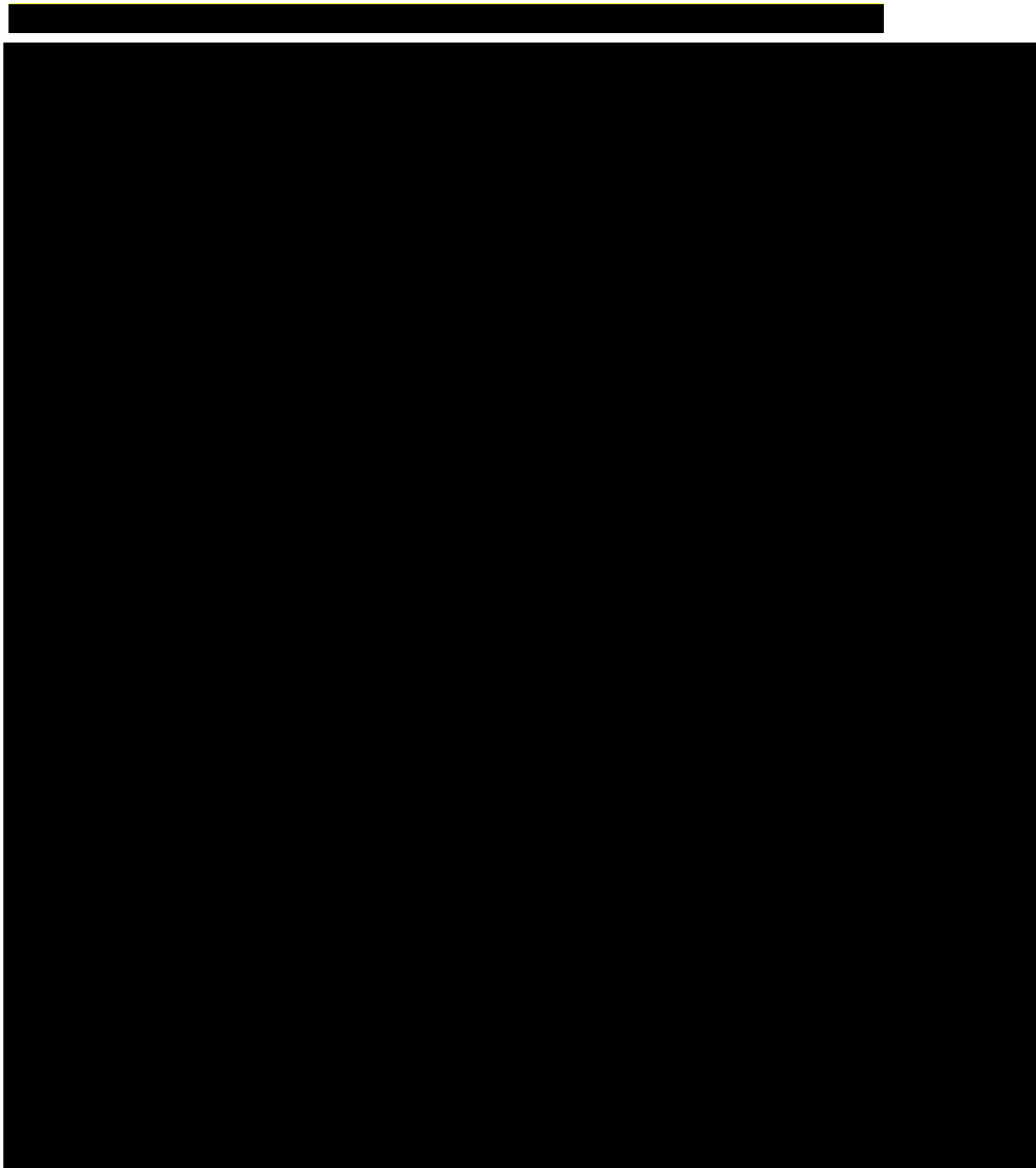
[REDACTED]

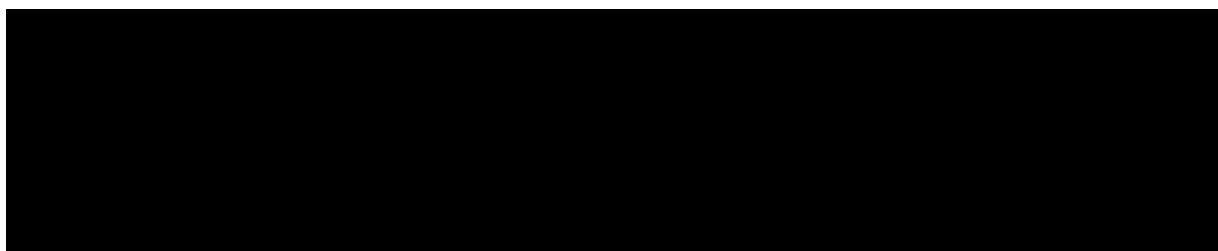
[REDACTED]

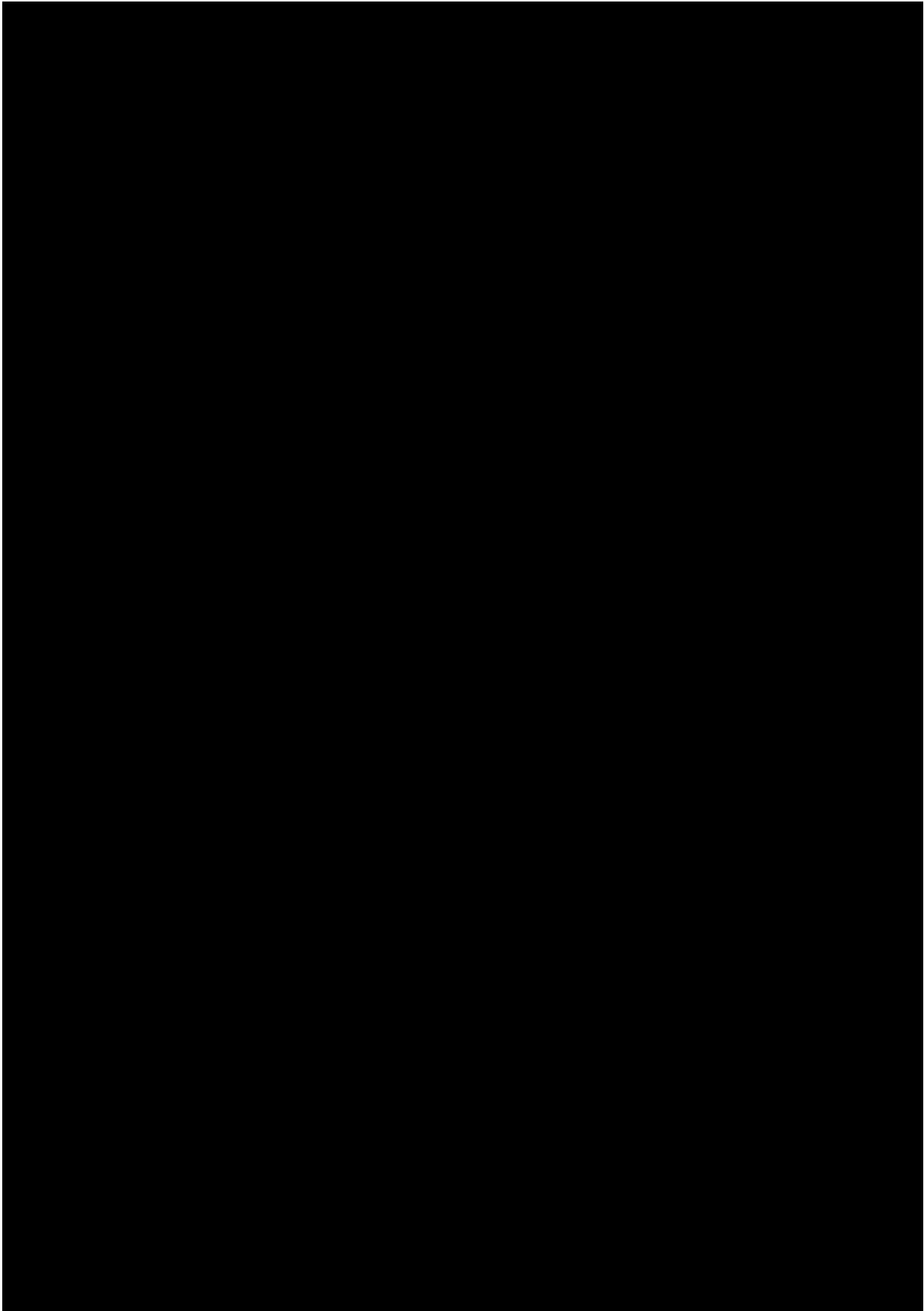
[REDACTED]

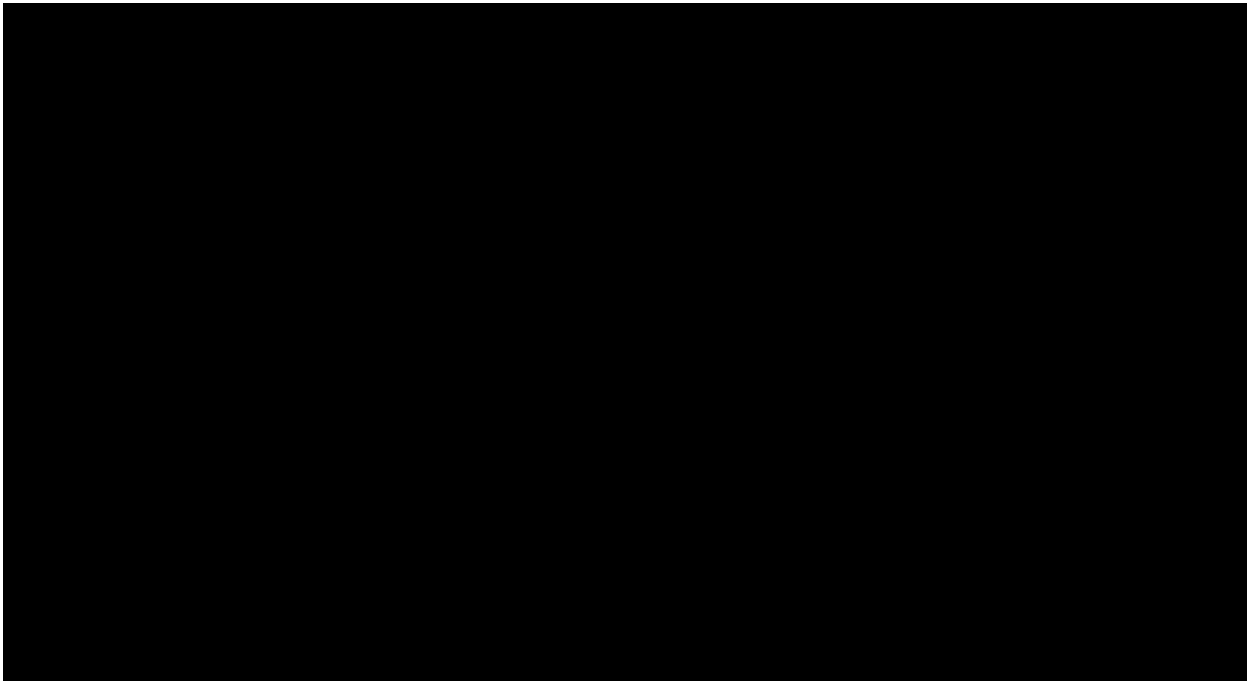
[REDACTED]

Tabela 8.









4.4. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 spośród wskazanych analityków () według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Lupkynis®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 13.10);
- w przypadku badania *AURA-LV* jako nadrzędne źródło danych traktowano publikację *Rovin 2019*, natomiast uzupełniające źródło stanowiła publikacja *NICE 2022*. Z kolei z dokumentu *EMA EPAR 2022* uwzględniono dane wyłącznie w celu uzupełnienia informacji z publikacji *Rovin 2019*.
- w przypadku badania *AURORA 1* jako nadrzędne źródło danych traktowano publikację *Rovin 2021*, natomiast uzupełniające źródło stanowiła publikacja *NICE 2022*.
- w przypadku badania *AURORA 2* jako nadrzędne źródło danych traktowano dokument *EMA EPAR 2022*, natomiast uzupełniające źródło stanowiły abstrakty konferencyjne (*ab_Saxena 2022*, *ab_Teng 2022*).
- w przypadku analizy bezpieczeństwa z badań *AURA-LV*, *AURORA 1* i *AURORA 2*, dane przedstawiono w takim zakresie, w jakim zostały zaprezentowane w dokumencie *NICE 2022*;
- nie ekstrahowano danych przedstawionych łącznie (ang. *pooled*) dla badań *AURA-LV* i *AURORA 1*. W przypadku, gdy możliwe było przeprowadzenie metaanalizy, obliczenia dla kluczowych punktów końcowych (CRR, PRR, główne kategorie punktów końcowych dot. bezpieczeństwa) wykonywano samodzielnie z wykorzystaniem programu RevMan 5.3;
- w badaniu *AURA-LV* podano wyniki dla 2 dawek VCS: 23,7 mg i 39,5 mg. W analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dla dawki zarejestrowanej, tj. 23,7 mg;

- zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* w analizie należy przedstawić parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic. W związku z tym, przedstawiono wskazany przez autorów publikacji parametr względny OR wraz z wartością p, na podstawie której określono istotność statystyczną. Aby spełnić wymogi formalne, dodatkowo obliczono parametry względne, tj. RD i NNT. Należy mieć jednak na uwadze, że ze względu na możliwe różnice w zastosowanych metodach statystycznych (wartość wskazane w publikacji vs obliczone samodzielnie) mogą wystąpić rozbieżności, dlatego istotność interpretowano w oparciu o p-wartość, a jedynie w przypadku jej braku – w oparciu o parametr RD;
- w przypadku, gdy w publikacji podano jedynie odsetek, wartość n obliczano samodzielnie;
- w przypadku parametrów laboratoryjnych, w analizie przedstawiono dane dla eGFR, ponieważ jest to parametr istotny dla omawianego problemu zdrowotnego, stanowiący równocześnie jedną ze składowych pierwszorzędowego punktu końcowego. Odstąpiono od ekstrakcji wyników dla innych parametrów laboratoryjnych, m.in. profilu lipidowego;
- odstąpiono od samodzielnego odczytywania danych z wykresów;
- w przypadku, gdy dany punkt końcowy przedstawiono jako średni wynik oraz zmianę średniego wyniku względem wartości początkowej, w analizie prezentowano wyłącznie zmianę, gdyż umożliwia ona lepsze określenie wielkości uzyskanego efektu zdrowotnego;
- w przypadku badania *AURA-LV*, ekstrahowano TEAE prowadzące do modyfikacji dawki, których częstość występowania wyniosła $\geq 2\%$;

4.5. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

4.5.1. Zasady ogólne

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD**

(różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)²⁰ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamiennej statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 9.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej

²⁰ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
Peto OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie

podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

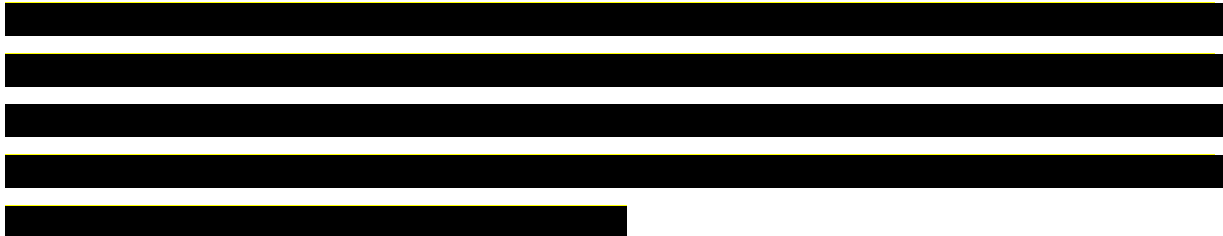
Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

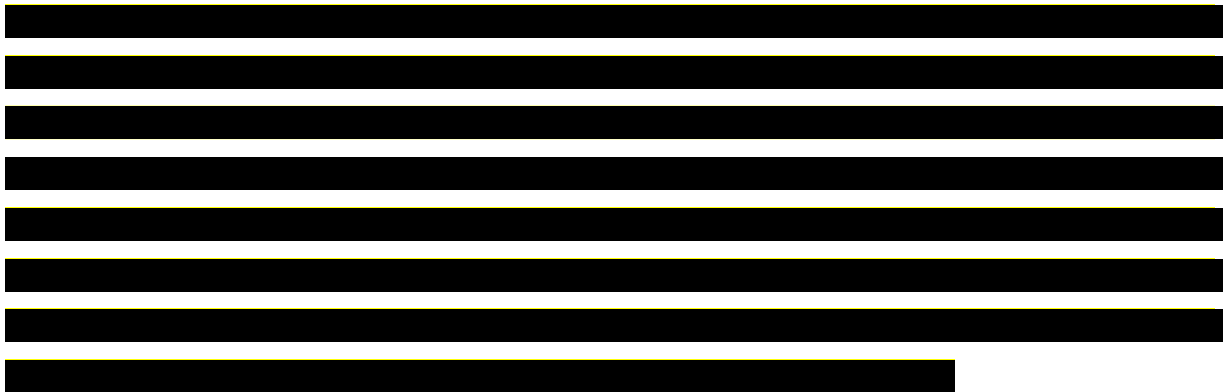
Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

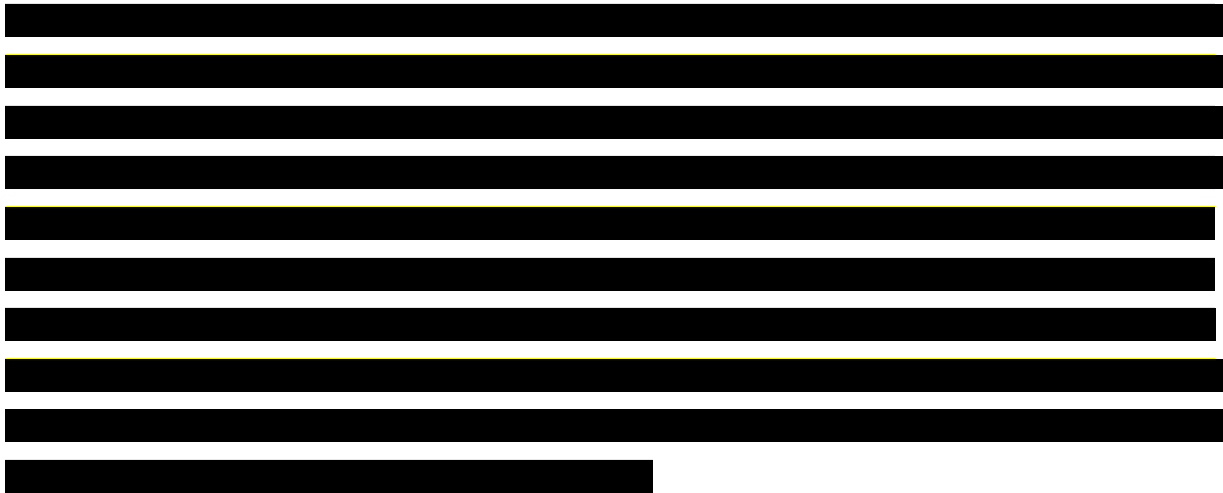
Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest

2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

4.5.1. 











[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



5. Ocena skuteczności VCS+MMF vs MMF – porównanie bezpośrednie

Ocenę skuteczności woklosporyny jako terapii dodanej do MMF i STR w niskiej dawce (VCS+MMF) względem MMF i STR w niskiej dawce podawanych z placebo w celu zachowania zaślepienia (MMF) przeprowadzono w oparciu o wyniki trzech podwójnie zaślepionych badań randomizowanych: *AURA-LV*, *AURORA 1* oraz *AURORA 2* (badanie będące kontynuacją badania *AURORA 1*). W badaniach uczestniczyła populacja dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową (LN) klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V).

Dodatkowo przedstawiono 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 łącznie 2 lata. Populacja ta była mniej liczna niż wszyscy chorzy włączeni do *AURORA 1* i wynosiła 116 chorych w grupie VCS+MMF oraz 100 chorych w grupie MMF.

W związku z powyższym dla 6 mies. i 12 mies. zaprezentowano wyniki dla wszystkich chorych włączonych do badania *AURORA 1* oraz dla chorych kontynuujących później leczenie w ramach badania *AURORA 2*.

Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie punktów końcowych w ramach następujących kategorii:

- odpowiedź nerek;
- stosunek białka w moczu do kreatyniny (UPCR);
- parametry laboratoryjne (m.in. eGFR);
- jakość życia.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.1. Odpowiedź nerek

Całkowita odpowiedź nerek była pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniach *AURA-LV* (ocena w 24. tygodniu) i *AURORA 1* (ocena w 52. tygodniu) oraz drugorzędnym punktem końcowym w badaniu *AURORA 2*.

W ramach odpowiedzi nerek na leczenie oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- całkowita odpowiedź nerek (CCR);
- częściowa odpowiedź nerek (PRR);
- odpowiednia odpowiedź nerek (ARR) – wyłącznie w *AURORA 1* i *AURORA 2*;
- dobre funkcjonowanie nerek (GRO) – wyłącznie w *AURORA 1* i *AURORA 2*;
- zaostrzenie choroby – wyłącznie w *AURORA 1* i *AURORA 2*;
- czas do osiągnięcia odpowiedzi nerek – wyłącznie w *AURA-LV*.

Definicje punktów końcowych dotyczących odpowiedzi nerek w poszczególnych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Definicje punktów końcowych dotyczących odpowiedzi nerek

Punkt końcowy	Definicja z badania	
	AURA-LV	AURORA 1 wraz z kontynuacją AURORA 2
CRR	<p>CRR w 24. tygodniu stanowiła <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u> i została zdefiniowana jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> UPCR $\leq 0,5$ mg/mg w 2 kolejnych, pierwszych porannych próbkach moczu; oraz eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² pc. lub brak potwierdzonego zmniejszenia eGFR $\geq 20\%$ względem wartości początkowej; oraz niestosowanie leczenia ratunkowego w związku z SLE; oraz niewystąpienie zgonu; oraz kontynuacja przyjmowania małej dawki leków steroidowych, nie większej niż 10 mg przez co najmniej 3 kolejne dni lub przez co najmniej łącznie 7 dni od 16. do 26. tygodnia. <p>CCR w 48. tygodniu stanowiła <u>kluczowy drugorzędowy punkt końcowy</u>.</p>	<p>CCR w 24. tygodniu stanowiła w badaniu AURORA 1 <u>drugorzędowy punkt końcowy</u>.</p> <p>W badaniu AURORA 2 odpowiedź nerek (CRR) stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy</u>.</p> <p>CRR w 52. tygodniu oceniona przez niezależny Komitet ds. Klinicznych Punktów Końcowych (CEC) stanowiła w badaniu AURORA 1 <u>pierwszorzędowy punkt końcowy</u> i została zdefiniowana jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> UPCR $\leq 0,5$ mg/mg; oraz eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² pc. lub brak potwierdzonego zmniejszenia eGFR $>20\%$ względem wartości początkowej; oraz niestosowanie leczenia ratunkowego; oraz kontynuacja przyjmowania małej dawki leków steroidowych, nie większej niż 10 mg przez co najmniej 3 kolejne dni lub przez co najmniej łącznie 7 dni od 44. do 52. tygodnia.
PPR	<p>PPR stanowiła <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> i została zdefiniowana jako redukcja UPCR o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej.</p>	<p>PPR stanowiła w badaniach AURORA 1 i AURORA 2 <u>drugorzędowy punkt końcowy</u> i została zdefiniowana jako redukcja UPCR o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej.</p>
ARR	Nie oceniano	<p>ARR została zdefiniowana jako utrzymujące się (trwale) zmniejszenie UPCR do wartości $\leq 0,7$ mg/mg.</p>
GRO	Nie oceniano	<p>GRO zostało zdefiniowane jako osiągnięcie ARR przy równoczesnym braku zaostrzenia choroby wg oceny CEC.</p>
Zaostrzenie choroby	Nie oceniano	<p>Zaostrzenie choroby wg oceny CEC stanowiło w badaniu AURORA 2 drugorzędowy punkt końcowy i zostało zdefiniowane jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> zwiększenie UPCR do wartości >1 mg/mg po uprzednim wystąpieniu odpowiedzi, tj. osiągnięciu wartości UPCR $<0,2$ mg/mg, lub zwiększenie UPCR do wartości >2 mg/mg po uprzednim wystąpieniu odpowiedzi, tj. osiągnięciu wartości UPCR 0,2-1,0 mg/mg; podwojenie wartości UPCR, w przypadku początkowej wartości UPCR >1 mg/mg.

5.1.1. Częstość występowania odpowiedzi nerek

Całkowita odpowiedź nerek (CRR)

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego **CRR** wykazała znamienne statystycznie przewagę interwencji badanej nad interwencją kontrolną, zarówno w badaniu *AURA-LV* (ocena w 24. tygodniu), jak i w badaniu *AURORA 1* (ocena w 52. tygodniu).

Częstość występowania **CRR w 24. tygodniu** była zbliżona w obu badaniach. Istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie VCS+MMF uzyskał CRR (32,6% w *AURA-LV* oraz 32,4% w *AURORA 1*) w porównaniu do grupy leczonej MMF (19,3% w *AURA-LV* oraz 19,7% w *AURORA 1*). W obu badaniach wartość NNT wyniosła 8, co oznacza, że należy poddać 8 chorych leczeniu VCS zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek CRR w czasie 24 tygodni.

Również w dłuższym okresie obserwacji, istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie VCS+MMF w obu badaniach uzyskał CRR w porównaniu do MMF, odpowiednio 49,4% vs 23,9% w 48. tyg. w *AURA-LV* oraz 40,8% vs 22,5% w 52. tyg. w *AURORA 1*. Niska wartość parametru NNT (4 *AURA-LV* i 6 w *AURORA 1*) świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Ogółem wszystkie składowe parametru **CRR w 52. tyg.** oceniane w badaniu *AURORA 1* występowały częściej u chorych z grupy VCS+MMF, ale różnica ta była statystycznie istotna tylko dla UPCr $\leq 0,5$ mg/mg. Szczegółowe wyniki zaprezentowano w załączniku 13.1.

Wyniki badań *AURA-LV* oraz *AURORA 1* dotyczące częstości występowania CRR w 24. tygodniu oraz CRR w 48.-52. tygodniu zostały poddane metaanalizie. W przypadku obu punktów czasowych CRR występowała istotnie statystycznie częściej w grupie VCS+MMF niż w grupie kontrolnej.

Badanie *AURORA 2* stanowiło kontynuację badania *AURORA 1* i obejmowało chorych, którzy ukończyli 52-tygodniowy okres leczenia w ramach *AURORA 1*. Chorzy kontynuowali leczenie przypisane podczas randomizacji w badaniu *AURORA 1* z zachowaniem zaślepienia. Łączny okres obserwacji dla tych chorych wynosił 3 lata, tj. 1 rok (do 12. miesiąca) w ramach *AURORA 1* oraz 2.-3. rok (od 13. do 36. miesiąca) w ramach *AURORA 2*.

Ogółem przez cały okres trwania badania *AURORA 2* w grupie badanej częstość występowania CRR była wyższa w porównaniu z grupą kontrolną. Do 30. miesiąca częstość występowania CRR u chorych otrzymujących VCS+MMF była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie MMF. Mimo, że w 36. miesiącu różnica między grupami nie była istotna statystycznie, to odsetek chorych z CRR był wyższy w grupie leczonej woklosporyną.

Wyniki badań dotyczących toczniowego zapalenia nerek, pokazują, że po 1 roku standardowego leczenia z zastosowaniem rutynowo stosowanych terapii, około 20-30% chorych osiąga całkowitą odpowiedź nerek (CCR). Należy podkreślić, że dotychczas nowe terapie takie jak VCS wykazały do 20% lepszą poprawę w osiągnięciu całkowitej odpowiedzi nerek w porównaniu ze standardową opieką.

Wyniki badania *AURORA 1* potwierdziły, że stosowanie woklosporyny wiązało się z, zarówno istotną statystycznie jak i istotną klinicznie, wyższą częstością występowania całkowitej odpowiedzi nerkowej (CRR) w porównaniu z grupą leczoną MMF.

Należy zauważyć, że terapie umożliwiające zredukowanie dawki steroidów, takie jak woklosporyna, mogą mieć dodatkowe korzyści w porównaniu ze standardowym leczeniem. Zarówno chorzy jak i eksperci kliniczni podkreślali, że kluczową korzyścią wynikającą ze stosowania woklosporyny jest potencjalna możliwość przyjmowania mniejszych dawek steroidów. Zmniejszone stosowanie steroidów jest pożądane ze względu na redukcję działań niepożądanych, zwłaszcza uszkodzenia układu odpornościowego [NICE 2023].

Częściowa odpowiedź nerek (PRR)

Częstość występowania **PRR w 24. tygodniu** była podobna w badaniach *AURA-LV* i *AURORA 1*. Istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie VCS+MMF uzyskał PRR (ok. 70% w obu badaniach) w porównaniu do grupy leczonej MMF (ok. 49-50% chorych w obu badaniach).

Wyniki badań *AURA-LV* oraz *AURORA 1* dotyczące częstości występowania PRR w 24. tygodniu oraz PRR w 48.-52. tygodniu zostały poddane metaanalizie. W przypadku obu punktów czasowych CRR występowała istotnie statystycznie częściej w grupie VCS+MMF niż w grupie kontrolnej.

W badaniu *AURA-LV* wskazano, że w dłuższym okresie obserwacji (w 48. tygodniu) częstość występowania PRR była podobna do częstości zgłaszanej w 24. tygodniu. W badaniu *AURORA 1* w 52. tyg. istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie VCS+MMF uzyskał PRR w porównaniu do MMF (70% vs 52%). Również w czasie trwania badania *AURORA 2* (kontynuacja *AURORA 1*) odsetek chorych z PRR był wyższy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie w okresie obserwacji od 6. do 30. miesiąca.

Pozostałe składowe odpowiedzi oceniane w 3-letnim horyzoncie czasowym

W 3-letnim okresie obserwacji w ramach badania *AURORA 2* (w tym 52 tyg. w ramach badania *AURORA 1*), odpowiednią odpowiedź nerek (**ARR**) i dobre funkcjonowanie nerek (**GRO**) zgłoszono u większego odsetka chorych leczonych VCS+MMF w porównaniu do MMF, różnica między grupami była istotna statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Odpowiedź nerek

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS [^]
			n (%)	N	n (%)	N				
Całkowita odpowiedź nerek (CRR)										
<i>AURA-LV</i> (Rovin 2019, EMA EPAR 2022)	24 tyg.	CRR w 24. tyg. – pierwszorzędowy punkt końcowy	29 (32,6)	89	17 (19,3)	88	2,03 (1,01; 4,05)*	0,13 (0,01; 0,26)	NNT=8 (5; 100)	TAK p=0,046
<i>AURORA 1</i> (Rovin 2021)		CRR	58 (32,4)	179	35 (19,7)	178	2,23 (1,34; 3,72)*	0,13 (0,04; 0,22)	NNT=8 (5; 25)	TAK p=0,002
Metaanaliza badań <i>AURA-LV</i> i <i>AURORA 1</i>			87 (32,5)	268	52 (19,5)	266	1,98 (1,33; 2,94)	0,13 (0,06; 0,20)	NNT=8 (5; 17)	TAK p=0,0006
<i>AURA-LV</i> (Rovin 2019, EMA EPAR 2022)		48 tyg.	CRR	44 (49,4)	89	21 (23,9)	88	3,21 (1,68; 6,13)*	0,26 (0,12; 0,39)	NNT=4 (3; 9)
<i>AURORA 1</i> (Rovin 2021)	52 tyg.	CRR w 52. tyg. – pierwszorzędowy punkt końcowy	73 (40,8)	179	40 (22,5)	178	2,65 (1,64; 4,27)*	0,18 (0,09; 0,28)	NNT=6 (4; 12)	TAK p<0,0001
Metaanaliza badań <i>AURA-LV</i> i <i>AURORA 1</i>	48-52 tyg.	CRR	117 (43,7)	268	61 (22,9)	266	2,61 (1,79; 3,79)	0,21 (0,13; 0,28)	NNT=5 (4; 8)	TAK p<0,00001
<i>AURORA 1 + AURORA 2</i> (EMA EPAR 2022)	Mies. 6	CRR (w czasie badania <i>AURORA 1</i>)	47 (40,5)	116 ^s	26 (26,0)	100 ^s	2,19 (1,19; 4,04)*	0,15 (0,02; 0,27)	NNT=7 (4; 50)	TAK p=0,012
	Mies.12.	CRR (zakończenie badania <i>AURORA 1</i>)	61 (52,6)		34 (34,0)		2,30 (1,30; 4,05)*	0,19 (0,06; 0,32)	NNT=6 (4; 17)	TAK p=0,004
	Mies.18.	CRR	74 (63,8)	116	46 (46,0)	100	2,19 (1,25; 3,83)*	0,18 (0,05; 0,31)	NNT=6 (4; 20)	TAK p=0,006
	Mies.24.		65 (56,0)		43 (43,0)		1,81 (1,04; 3,16)*	0,13 (-0,0022; 0,26)	n/o ^{^^}	TAK p=0,035

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS [^]	
			n (%)	N	n (%)	N					
	Mies.30.		69 (59,5)		42 (42,0)		2,24 (1,28; 3,92)*	0,17 (0,04; 0,31)	NNT=6 (4; 25)	TAK p=0,005	
	Mies.36.		59 (50,9)		39 (39,0)		1,74 (1,00; 3,03)*	0,12 (-0,01; 0,25)	n/d	NIE p=0,051	
Częściowa odpowiedź nerek (PRR) – redukcja UPCR o ≥50% względem wartości początkowej											
AURA-LV (NICE 2022, [redacted])	24 tyg.	PRR	62 (69,7)**	89	43 (48,9) [@]	88	2,33* [redacted]	0,21 (0,07; 0,35)	NNT=5 (3; 15)	TAK p=0,007	
AURORA 1 (Rovin 2021)			126 (70,4)	179	89 (50,0)	178	2,43 (1,56; 3,79)*	0,20 (0,10; 0,30)	NNT=5 (4; 10)	TAK p<0,001	
Metaanaliza badań AURA-LV i AURORA 1			188 (70,1)	268	132 (49,6)	266	2,39 (1,67; 3,40)	0,21 (0,12; 0,29)	NNT=5 (4; 9)	TAK p<0,00001	
[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AURORA 1 (Rovin 2021)			52 tyg.		125 (69,8)	179	92 (51,7)	178	2,26 (1,45; 3,51)*	0,18 (0,08; 0,28)	NNT=6 (4; 13)
Metaanaliza badań AURA-LV i AURORA 1	48-52 tyg.	PRR w 48.-52. tyg.	186 (69,4)	268	134 (50,4)	266	2,24 (1,57; 3,19)	0,19 (0,11; 0,27)	NNT=6 (4; 10)	TAK p<0,00001	
AURA-LV (NICE 2022)	24 tyg.	Trwała wczesna PRR	60 (67,4)**	89	36 (40,9) ^{@@}	88	2,93* (b/d)	0,27 (0,12; 0,41)	NNT=4 (3; 9)	TAK p<0,001	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS [^]
			n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiednia odpowiedź nerek (ARR) – wynik UPCR ≤0,7 mg/mg										
<i>AURORA 1 + AURORA 2</i> (EMA EPAR 2022)	3 lata	ARR ogółem	101 (87,1)	116	73 (73,0)	100	2,49 (1,24; 5,01)	0,14 (0,03; 0,25)	NNT=8 (4; 34)	TAK
	1. rok	ARR (dni 1.-365.) (w czasie badania <i>AURORA 1</i>)	93 (84,5)		62 (62,0)		2,48 (1,35; 4,56)	0,18 (0,06; 0,30)	NNT=6 (4; 17)	TAK
	2. rok	ARR (dni 366.-730.)	98 (84,5)		68 (68,0)		2,56 (1,33; 4,93)	0,16 (0,05; 0,28)	NNT=7 (4; 20)	TAK
	3. rok	ARR (od 731. dnia)	101 (87,1)		73 (73,0)		2,49 (1,24; 5,01)	0,14 (0,03; 0,25)	NNT=8 (4; 34)	TAK
Dobre funkcjonowanie nerek (GRO) – wystąpienie ARR bez zaostrzenia choroby										
<i>AURORA 1 + AURORA 2</i> (EMA EPAR 2022)	3 lata	GRO ogółem	77 (66,4)	116	54 (54,0)	100	0,56 (0,32; 0,99)*	0,12 (-0,01; 0,25)	n/o ^{^^}	TAK p=0,045
	1. rok	GRO (dni 1.-365.) (w czasie badania <i>AURORA 1</i>)	87 (75,0)		53 (53,0)		0,33 (0,18; 0,60)*	0,22 (0,09; 0,35)	NNT=5 (3; 12)	TAK p<0,001
	2. rok	GRO (dni 366.-730.)	86 (74,1)		60 (60,0)		0,49 (0,27; 0,88)*	0,14 (0,02; 0,27)	NNT=8 (4; 50)	TAK p=0,017
	3. rok	GRO (od 731. dnia)	89 (76,7)		67 (67,0)		0,58 (0,31; 1,07)*	0,10 (-0,02; 0,22)	n/d	NIE p=0,079

*wartość podana przez autorów publikacji

**n obliczone w oparciu o odsetek;

[^]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. *Wytocznych 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 łącznie 2 lata.

5.1.2. Czas do osiągnięcia odpowiedzi nerek

W badaniu *AURA-LV* chorzy w grupie VCS+MMF osiągnęli odpowiedź nerek istotnie statystycznie szybciej niż chorzy w grupie MMF.

Mediana czasu do osiągnięcia PRR i CRR wyniosła w grupie VCS+MMF odpowiednio 4,3 i 19,7 tygodnia. Z kolei w grupie leczonej MMF mediana czasu do osiągnięcia PRR wyniosła 6,6 tygodnia, a w przypadku CRR nie została osiągnięta, ponieważ co najmniej połowa chorych nie osiągnęła CRR.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Czas do osiągnięcia odpowiedzi nerek

Badanie (publikacja)	VCS+MMF		MMF		HR (95% CI)	IS [^]
	Mediana (95% CI) [tyg.]	N	Mediana(95% CI) [tyg.]	N		
Czas do osiągnięcia CRR						
<i>AURA-LV</i> (Rovin 2019, EMA EPAR 2022)	19,7 (b/d)	89	Nie osiągnięto	88	2,26 (1,45; 3,51)	TAK p<0,001
Czas do osiągnięcia PRR						
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	4,3 (b/d)	89	6,6 (b/d)	88	1,63	TAK p=0,005
Czas do osiągnięcia trwałej PRR						
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	6,3 (b/d)	89	26,9 (b/d)	88	2,03 (b/d)	TAK p<0,001
Czas do osiągnięcia trwałej wczesnej PRR						
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	6,3 (b/d)	89	Nie osiągnięto	88	2,21 (b/d)	TAK p<0,001

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

5.1.3. Zaostrzenie choroby

Zaostrzenie choroby w czasie trwania badań *AURORA 1* i *AURORA 2*, zgłaszano w oparciu o pogorszenie się wyników UPCR.

Ogólnie w 3-letnim okresie obserwacji częstość zaostrzenia choroby była podobna w grupach VCS+MMF i MMF. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami. Komitet CEC uznał, że u 4 osób otrzymujących MMF i 5 osób otrzymujących VCS+MMF wystąpiło zaostrzenie choroby o ciężkim stopniu nasilenia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Zaostrzenie choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS [^]
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaostrzenie choroby u chorych z ARR									
<i>AURORA 1 + AURORA 2 (EMA EPAR 2022)</i>	3 lata	Zaostrzenie choroby u chorych z ARR ogółem	24 (23,8)	101	19 (26,0)	73	0,85 (0,42; 1,73)*	-0,02 (-0,15; 0,11)	NIE p=0,662
	1. rok	Zaostrzenie choroby u chorych z ARR w 1. roku (dni 1.-365.) (w czasie badania <i>AURORA 1</i>)	6 (6,5)	93	9 (14,5)	62	0,35 (0,11; 1,07)*	-0,08 (-0,18; 0,02)	NIE p=0,066
	2. rok	Zaostrzenie choroby u chorych z ARR w 2. roku (dni 366.-730.)	12 (12,2)	98	8 (11,8)	68	1,00 (0,38; 2,64)*	0,0048 (-0,10; 0,11)	NIE p=0,995
	3. rok	Zaostrzenie choroby u chorych z ARR w 3. roku (od 731. dnia)	12 (11,9)	101	6 (8,2)	73	1,43 (0,50; 4,08)*	0,04 (-0,05; 0,13)	NIE p=0,504

*wartość wskazana przez autorów publikacji

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

5.2. UPCR

5.2.1. Zdarzenia typu *time-to-event* dla UPCR

U chorych w grupie badanej czas do osiągnięcia UPCR $\leq 0,5$ mg/mg (parametr składowy pierwszorzędowego punktu końcowego CRR) był istotnie statystycznie krótszy w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniu *AURORA 1* mediana czasu do osiągnięcia UPCR $\leq 0,5$ mg/mg wyniosła 169 dni w grupie leczonej VCS+MMF, podczas gdy w grupie MMF czas ten był ponad dwukrotnie dłuższy, z medianą 372 dni. Wartość HR wyniosła 2,02, należy zatem wnioskować, że prawdopodobieństwo osiągnięcia UPCR $\leq 0,5$ mg/mg w grupie badanej jest ok. 2-krotnie większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej.

Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują na korzyści z dodania VCS do terapii standardowej, ponieważ szybkie zmniejszenie białkomoczu w czasie pierwszego roku leczenia jest kluczowym wynikiem związanym z zachowaniem funkcji nerek i poprawą wyników długoterminowych, w tym zmniejszonym ryzykiem zaostrzenia choroby, ESRD i zgonu.

Również czas do osiągnięcia 50% redukcji UPCR (parametr świadczący o wystąpieniu częściowej odpowiedzi – PRR) był istotnie statystycznie krótszy w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej. Mediana czasu do 50% zmniejszenia UPCR wynosiła 29 dni w przypadku VCS+MMF w porównaniu do 63 dni w przypadku MMF. Parametr HR wyniósł 2,05, co oznacza, że prawdopodobieństwo 50% redukcji UPCR, wskazujące na wystąpienie częściowej odpowiedzi nerek w grupie badanej jest ok. 2 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej.

W przypadku chorych, którzy osiągnęli UPCR $\leq 0,5$ mg/mg, mediana czasu trwania odpowiedzi nie różniła się istotnie statystycznie między grupami, chociaż odpowiedź trwała dłużej w grupie VCS+MMF w porównaniu do grupy kontrolnej (mediana 216 dni vs 198 dni). Należy podkreślić, że u chorych z białkomoczem niezbędne jest podjęcie działań zmierzających do redukcji wydalania białka z moczem w celu zminimalizowania ryzyka upośledzenia czynności nerek. Tym samym u chorych na LN kluczowy jest przede wszystkim czas do redukcji UPCR, bowiem wydłużający się czas, w którym nie nastąpiła odpowiedź, powoduje, że chory narażony jest na aktywny proces zapalny i uszkodzenie nefronów. Długo utrzymujący się białkomocz może ponadto znacznie zwiększyć ryzyko wystąpienia ostrych zespołów wieńcowych, epizodów naczyniowo-mózgowych, zawału i zgonu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Zdarzenia *time-to-event* (UPCR)

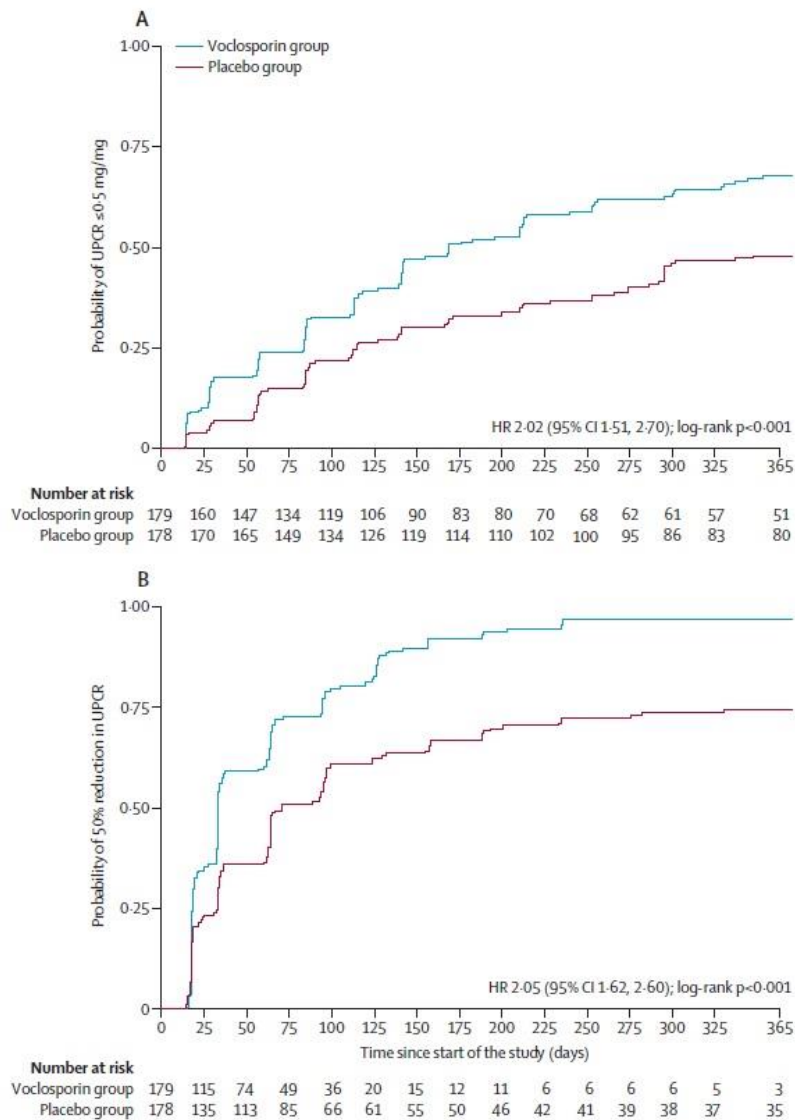
Badanie (publikacja)	VCS+MMF		MMF		HR (95% CI)	IS [^]
	Mediana (95% CI) [dni]	N	Mediana (95% CI) [dni]	N		
Czas do osiągnięcia UPCR ≤0,5 mg/mg						
<i>AURORA 1</i> (Rovin 2021)	169 (141; 214)	179	372 (295; n/o)	178	2,02 (1,51; 2,70)	TAK p<0,001
Czas do osiągnięcia 50% redukcji UPCR						
<i>AURORA 1</i> (Rovin 2021)	29 (29; 32)	179	63 (57; 87)	178	2,05 (1,62; 2,60)	TAK p<0,001
Czas trwania UPCR ≤0,5 mg/mg						
<i>AURORA 1</i> (Rovin 2021)	216 (127; n/o)	179	198 (103; n/o)	178	b/d	NIE p=0,65

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

Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące czasu do wystąpienia zdarzenia, tj. osiągnięcia UPCR ≤0,5 mg/mg (wykres A) oraz osiągnięcia 50% redukcji UPCR (wykres B) wskazują, że rozdzielenie krzywych dla interwencji badanej i kontrolnej jest obserwowane w czasie pierwszego miesiąca leczenia. Przebieg krzywych potwierdza wczesną odpowiedź na leczenie w grupie interwencji badanej. Warto zauważyć, że istotna statystycznie redukcja UPCR w grupie badanej została osiągnięta w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia, a wyraźna przewaga grupy badanej nad grupą kontrolną utrzymywała się przez cały okres obserwacji.

Szczegóły zaprezentowano na rysunku poniżej.

Rysunek 6.
Prawdopodobieństwo osiągnięcia UPCR $\leq 0,5$ mg/mg (A) oraz 50% redukcji UPCR względem wartości wyjściowej (B) w populacji ITT



Źródło: AURORA 1 (publikacja Rovin 2021)

5.2.2. Zmiana UPCR

Analiza średniej zmiany UPCR w badaniu AURORA 1 wykazała, że w grupie leczonej VCS+MMF redukcja UPCR względem wartości początkowej była istotnie statystycznie większa w porównaniu do grupy MMF.

Analiza dla chorych z badania AURORA 1 kontynuujących leczenie w ramach AURORA 2 wykazała, że przez cały okres obserwacji w grupie leczonej VCS+MMF redukcja UPCR

względem wartości początkowej była większa w porównaniu do grupy MMF. Różnica między grupami była istotna statystycznie w większości analizowanych punktów czasowych.

Dane długookresowe potwierdzają, że średnia redukcja UPCR obserwowana w badaniu *AURORA 1* utrzymywała się przez cały okres trwania badania *AURORA 2*. Co więcej, nie zaobserwowano wzrostu UPCR podczas wizyty kontrolnej 4 tygodnie po odstawieniu badanego leku (37 miesiąc).

Z kolei w badaniu *AURA-LV* wskazano, że po zakończeniu leczenia w 48. tygodniu, zarówno w grupie VCS+MMF jak i MMF odnotowano niewielki wzrost UPCR do 50. tygodnia, ale różnica między grupami VCS+MMF i MMF pozostała istotna statystycznie ($p < 0,006$) na korzyść interwencji badanej [*AURA-LV* (publikacja *Rovin 2019*)].

Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 15.
Średnia zmiana UPCR

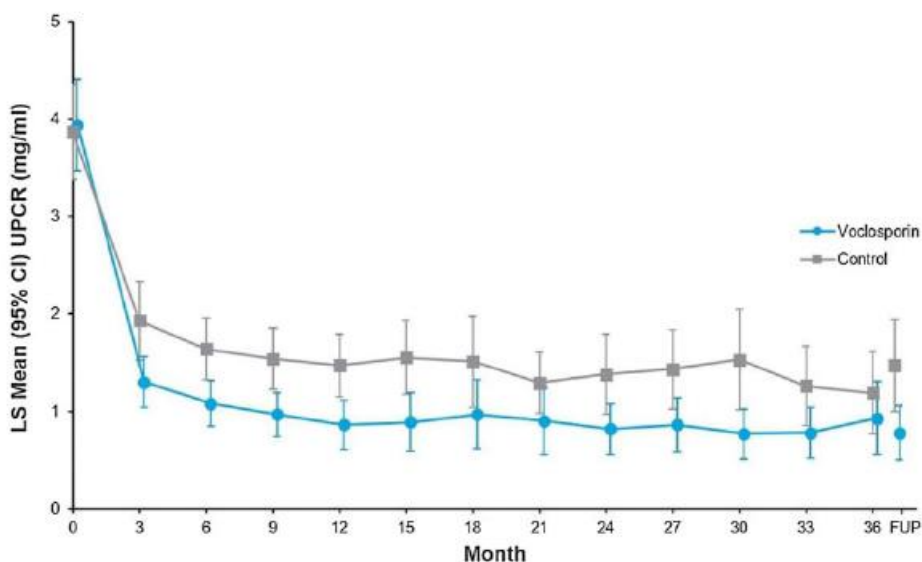
Badanie	OBS	VCS+MMF		MMF		LSMD (95% CI)	IS [^]
		Średnia LS* (95% CI)	N	Średnia LS* (95% CI)	N		
Średnia zmiana UPCR							
<i>AURA-LV</i> (<i>Rovin 2019</i>)	50 tyg.	b/d	89	b/d	88	b/d	TAK $p < 0,006$
<i>AURORA 1</i> (<i>Rovin 2021</i>)	52 tyg.		179		178	(-1,52; -0,46)	TAK $p < 0,001$

*średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów

**w dokumencie wskazano, że p-wartość wynosi 0,106, jednak przedział ufności wskazuje na różnicę istotną statystycznie

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

Rysunek 7.
Średnia wartość UPCR w badaniach AURORA 1 i AURORA 2



Voclosporin (n)	116	111	116	116	116	113	113	109	105	102	100	99	99	95
Control (n)	100	100	100	100	100	96	96	90	81	86	87	84	87	85

Źródło: AURORA 2 (publikacja *ab_Teng 2022*)

FUP – ang. *follow-up visit* – wizyta kontrolna 4 tyg. po odstawieniu leczenia

5.3. eGFR i inne parametry laboratoryjne

Parametry laboratoryjne, które raportowano w celu oceny skuteczności i stanowiące drugorzędowe punkty końcowe (nie uwzględnione w testowaniu hierarchicznym) obejmowały zmianę eGFR, kreatyniny, białka w moczu oraz parametrów immunologicznych względem wartości początkowej.

U chorych z nefropatią toczniową uszkodzenie nerek można rozpoznać na podstawie badania moczu lub badań krwi. Stwierdza się je w przypadku białkomoczu (proteinurii) >0,5 g/24 godz. i/lub krwimoczu, wyniku UPCR >500mg/g oraz pogorszenia czynności nerek, o czym świadczy zmniejszony klirens kreatyniny i szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR). Z kolei parametry immunologiczne, tj. poziomy przeciwciał anty-dsDNA oraz stężenia składowych C3 i C4 dopełniacza, oznaczane w celu monitorowania stopnia zaawansowania SLE (są to wskaźniki serologiczne aktywności SLE) [EMA EPAR 2022, NICE 2023].

5.3.1. eGFR

Stabilne funkcjonowanie nerek, zdefiniowane jako eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² pc. lub bez potwierdzonego zmniejszenia od wartości początkowej eGFR o $>20\%$ w badaniu *AURORA 1* lub o $\geq 20\%$ w badaniu *AURA-LV*, stanowiło parametr składowy pierwszorzędowego punktu końcowego CRR (wyniki przedstawiono w rozdziale 5.1.1) zarówno w badaniu *AURA-LV*, jak i *AURORA 1*. Ocena eGFR jest jedną z kluczowych metod diagnozowania, oceny rokowania i podejmowania decyzji dotyczących postępowania u chorych na LN. Z kolei eGFR jest markerem umożliwiającym monitorowanie czynności nerek.

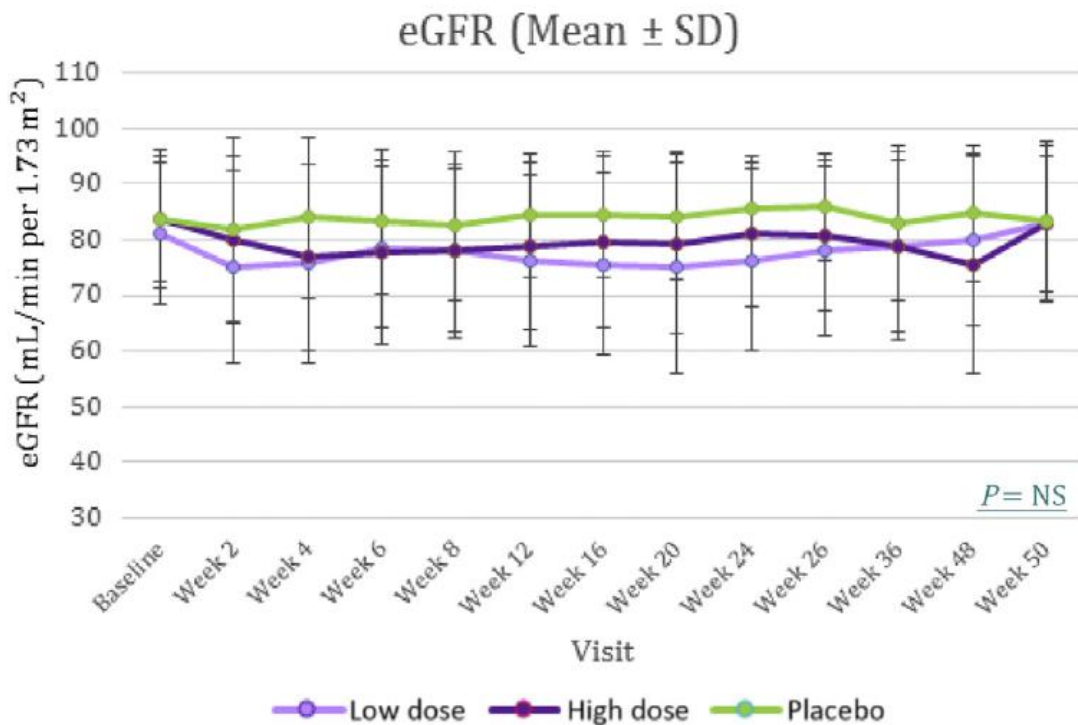
W przypadku leczenia inhibitorami kalcyneuryny (CNI), możliwe jest wystąpienie działań niepożądanych, takich jak pogorszenie czynności nerek lub zmniejszenie wartości eGFR, dlatego zaleca się regularne monitorowanie wielkości eGFR. W pierwszych 4 tygodniach leczenia woklosporyną często występuje hemodynamiczne zmniejszenie wartości eGFR, które następnie ulega stabilizacji, nawet jeśli leczenie jest kontynuowane. Co więcej, zmniejszenie wartości eGFR można kontrolować poprzez dostosowanie dawki. Jeśli wartość eGFR pozostaje ≥ 60 ml/min/1,73 m² pc., nie jest wymagane żadne dostosowanie dawki, natomiast w przypadku potwierdzonego zmniejszenia wartości eGFR o $\geq 30\%$ należy przerwać podawanie woklosporyny do czasu uzyskania poprawy eGFR, po czym należy wznowić leczenie zwiększając dawkę zgodnie z tolerancją na podstawie oceny czynności nerek.

5.3.1.1. Średnie eGFR

W badaniu *AURA-LV* w okresie leczenia zaobserwowano niewielkie zmniejszenie średniej wartości eGFR. Należy podkreślić, że w czasie 2 tygodni od zakończenia badania średnie wartości eGFR powróciły do wartości wyjściowych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w analizowanym okresie obserwacji.

Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 8.
Średnia wartość eGFR w badaniu AURA-LV



Źródło: AURA-LV (Ronin 2019)

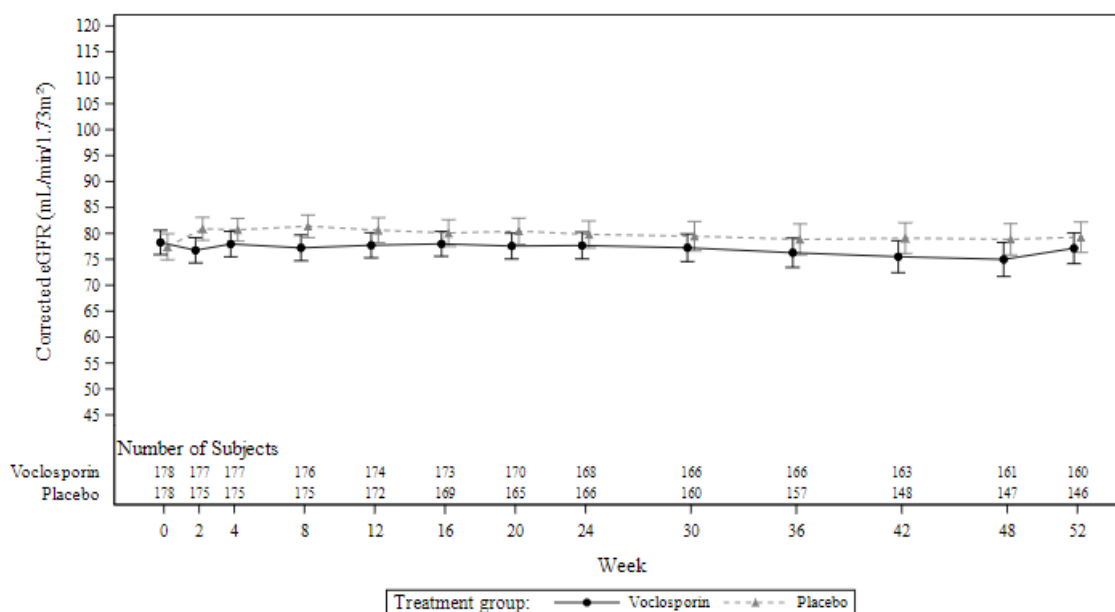
W badaniu AURORA 1 średnie skorygowane wyjściowe wartości eGFR były podobne w obu grupach (78,3 oraz 77,4 ml/min/1,73 m² odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej). W 2. tygodniu odnotowano nieznaczne obniżenie średniej skorygowanej wartości eGFR w ramieniu VCS+MMF (o 1,5 ml/min/1,73 m²), który powrócił do wartości zbliżonych do wartości obserwowanych na początku badania w 4. tygodniu i pozostał stabilny przez cały czas trwania badania. Z kolei w ramieniu MMF odnotowano niewielki wzrost średniej skorygowanej wartości eGFR. Przez pozostałą część badania średnie poziomy były podobne w obu ramionach, pozostając względnie stabilne z niewielkim spadkiem w późniejszym okresie badania.

Czynność nerek pozostawała stabilna w przypadku obu grup, co widać na podstawie zmiany eGFR w czasie trwania badania. Zmniejszenie średniego eGFR w grupie leczonej woklosporyną było na ogół łagodne i występowało wkrótce po rozpoczęciu podawania woklosporyny, bez dalszego spadku, co jest zgodne z dobrze opisanym efektem hemodynamicznym CNI.

Średnia skorygowana zmiana eGFR względem wartości początkowej wynosiła mniej niż 5 ml/min/1,73 m² dla obu leczonych grup we wszystkich punktach czasowych badanego leczenia.

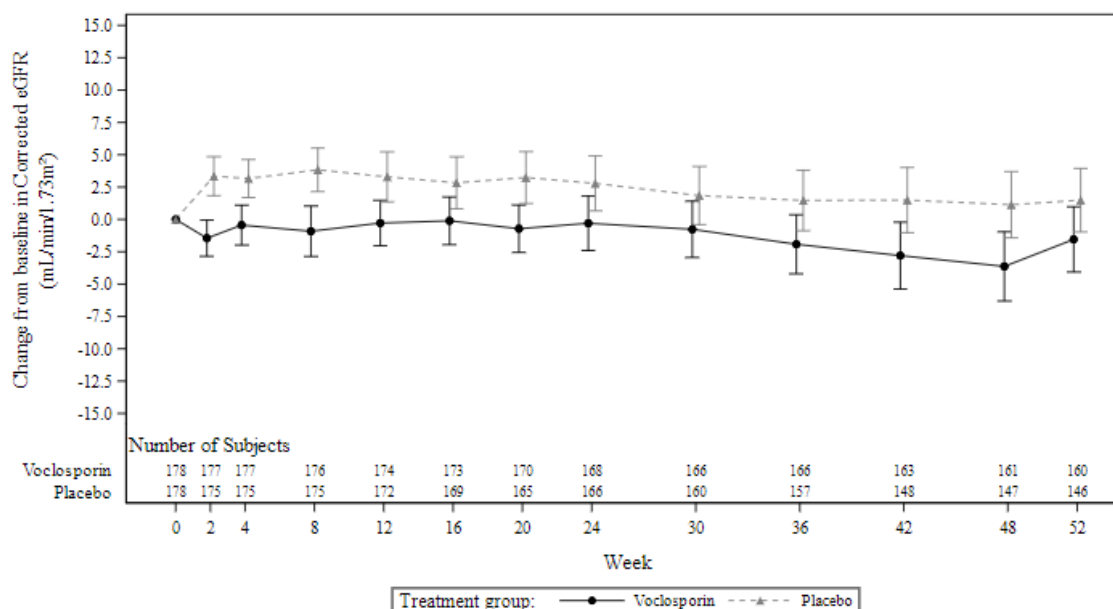
Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 9.
Średnia skorygowana wartość eGFR w badaniu AURORA 1



Źródło: EMA EPAR 2022

Rysunek 10.
Zmiana średniej skorygowanej wartości eGFR względem wartości początkowej w badaniu AURORA 1



Źródło: EMA EPAR 2022

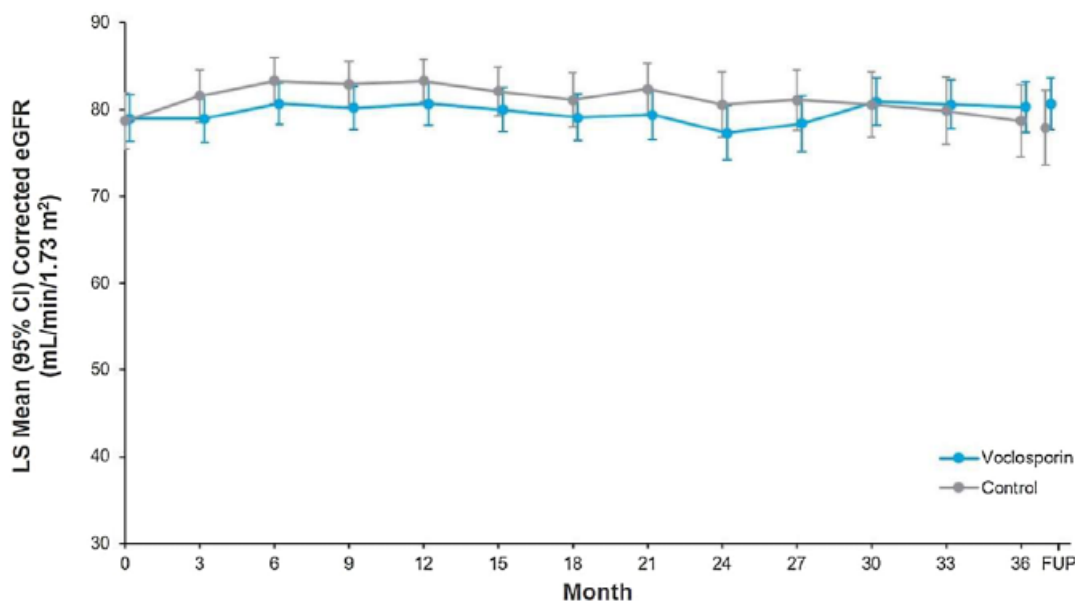
Również w przypadku badania AURORA 2, które stanowiło kontynuację badania AURORA 1, wskazano że czynność nerek pozostawała stabilna w przypadku obu grup, co potwierdzają długookresowe wyniki dla zmiany eGFR w czasie 36 miesięcy (1 rok w ramach badania AURORA 1 oraz 2 lata w ramach badania AURORA 2).

Średnie poziomy eGFR i kreatyniny w surowicy utrzymywały się na stabilnym poziomie do końca badania AURORA 2. Różnica między ramionami VCS+MMF a MMF dla średniej zmiany eGFR względem wartości wyjściowych wyniosła 2,7 ml/min/1,73 m² na ostatniej wizycie, tj. w 4. tygodniu po odstawieniu badanego leku [AURORA 2 (publikacja ab_Saxena 2022)].

Szczegóły przedstawia poniższy rysunek.

Rysunek 11.

Średnia skorygowana wartość eGFR w badaniach AURORA 1 i AURORA 2



Voclosporin (n)	116	116	116	116	116	114	114	109	103	102	99	100	100	96
Control (n)	100	100	100	100	100	98	96	90	81	84	85	84	87	85

Źródło: AURORA 2 (publikacja *ab_Teng* 2022)

5.3.1.2. Częstość redukcji eGFR o >30%

Jak wspomniano powyżej, ze względu na oczekiwane efekty hemodynamiczne CNI protokół badania zawierał szczegółowe wytyczne dotyczące przerywania leczenia u każdego chorego, u którego wystąpiła redukcja eGFR o ponad 30% w stosunku do wartości wyjściowej. Po powtórny teście potwierdzającym powrót do granic normy, leczenie można było wznowić w niższej dawce i zwiększać zgodnie z tolerancją na podstawie czynności nerek.

W badaniu AURA-LV 2 chorych z grupy MMF oraz 3 chorych z grupy VCS+MMF wycofało się z badania z powodu zmniejszenia eGFR o >30%. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniu AURORA 1 potwierdzone >30% zmniejszenie wartości eGFR w dowolnym momencie badania zgłoszono u ok. 10% chorych, zarówno w grupie VCS+MMF, jak i MMF. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Ogółem 3 chorych w grupie VCS+MMF i 4 chorych w grupie MMF przerwało leczenie badanym lekiem z powodu zmniejszenia eGFR. Powyższe wyniki wskazują, że >30% zmniejszenie eGFR było w znacznym stopniu odwracalne, co równocześnie potwierdza, iż redukcja ta nie wynikała z trwałego niekorzystnego wpływu na czynność nerek.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Zmniejszenie eGFR o >30%

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

5.3.2. Parametry immunologiczne

Analiza parametrów immunologicznych umożliwia monitorowanie stopnia zaawansowania choroby. W przebiegu takich chorób jak toczeń rumieniowaty układowy, nefropatia czy kłębuszkowe zapalenie nerek obserwuje się obniżoną aktywność układu dopełniacza – zmniejszone stężenia składowej C3 lub C4 dopełniacza wskazują na zaostrzenie SLE. Z kolei przeciwciała anty-dsDNA są najistotniejszymi markerami serologicznymi SLE – ich swoistość wynosi 95-97%, a podwyższone miano tych przeciwciał świadczy o zaostrzeniu choroby.

W badaniu *AURA-LV* wskaźniki serologiczne aktywności SLE, w tym poziomy przeciwciał anty-dsDNA oraz stężenia składowych C3 i C4 dopełniacza, poprawiły się w czasie zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej. W 24. i 48. tygodniu odnotowano istotnie statystycznie większą redukcję miana przeciwciał anty-dsDNA (oznaczającą poprawę) w średniej zmianie względem wartości początkowej w grupie VCS+MMF vs MMF. W 48. tygodniu odnotowano redukcję poziomu przeciwciał anty-dsDNA o 51% w grupie VCS+MMF w porównaniu do redukcji wynoszącej 7% w grupie MMF.

W badaniu *AURORA 1* wskaźniki serologiczne aktywności SLE, w tym poziomy przeciwciał anty-dsDNA oraz stężenia składowych C3 i C4 dopełniacza wykazały poprawę w 52. tygodniu – odnotowano redukcję miana przeciwciała anty-dsDNA oraz wzrost stężenia składowych C3 i C4 dopełniacza. Zmiana średniej wartości poszczególnych wskaźników była podobna. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegóły dotyczące zmiany wskaźników serologicznych aktywności SLE przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17.
Średnia zmiana parametrów laboratoryjnych (wskaźniki serologiczne aktywności SLE)

Badanie	OBS	VCS+MMF		MMF		LSMD (95% CI)	IS [^]
		Średnia LS* (95% CI)	N	Średnia LS* (95% CI)	N		
Średnia zmiana poziomu przeciwciał anti-dsDNA [IU/ml] – Δ<0 odpowiada poprawie							
AURA-LV (Rovin 2019)	24 tyg.	b/d	89	b/d	88	b/d	TAK
	48 tyg.	b/d		b/d		TAK	
AURORA 1 (Rovin 2021)	24 tyg.	-44,1 (-55,6; -32,5)	173	-33,4 (-45,1; -21,8)	169	-10,6 (-24,4; 3,1)	NIE p=0,129
	52 tyg.	-54,1 (-65,1; -43,0)	159	-42,2 (-53,7; -30,8)	149	-11,9 (-25,0; 1,3)	NIE p=0,077
Średnia zmiana stężenia składowej C3 dopełniacza [mg/dl] – Δ>0 odpowiada poprawie							
AURORA 1 (Rovin 2021)	24 tyg.	14,6 (10,3; 19,0)	174	13,4 (9,0; 17,8)	169	1,2 (-3,9; 6,3)	NIE p=0,634
	52 tyg.	15,8 (11,1; 20,5)	161	13,1 (8,2; 18,0)	149	2,7 (-3,0; 8,5)	NIE p=0,352
Średnia zmiana stężenia składowej C4 dopełniacza [mg/dl] – Δ>0 odpowiada poprawie							
AURORA 1 (Rovin 2021)	24 tyg.	3,8 (2,2; 5,3)	174	3,3 (1,7; 4,9)	169	0,5 (-1,4; 2,4)	NIE p=0,620
	52 tyg.	3,4 (1,9; 4,9)	161	3,0 (1,4; 4,5)	149	0,4 (-1,3; 2,2)	NIE p=0,629

*średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów

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

Wykresy przedstawiające średnie wyniki poszczególnych parametrów laboratoryjnych przedstawiono w załącznikach (rozdziały 13.2.3 oraz 13.2.4).

5.4. Jakość życia

Aktywność choroby oceniano za pomocą systemu punktacji SELENA-SLEDAI. Ocena SELENA-SLEDAI wymaga wykonania serii testów, w tym analizy moczu, analizy krwi i badania fizykalnego w celu oceny aktywności choroby według 24 różnych cech choroby. Wyższe wyniki wskazują na większy stopień aktywności choroby, a maksymalny wynik wynosi 105. W związku z powyższym redukcja wyniku względem wartości początkowych będzie świadczyć o poprawie jakości życia.

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.1.2024.2.KO z dnia 28 lutego 2024 r. analiza została uzupełniona o wyniki dot. jakości życia uzyskane za pomocą kwestionariuszy SF-36 oraz LupusPRO.

Zarówno w przypadku kwestionariusza SF-36, jak i kwestionariusza LupusPRO wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia. W związku z powyższym wzrost wyniku względem wartości początkowych będzie świadczyć o poprawie jakości życia.

5.4.1. Średnia zmiana wyniku **SELENA-SLEDAI**

W badaniu *AURA-LV* w grupie badanej odnotowano istotnie statystycznie większą poprawę ogólnego wyniku w skali SELENA-SLEDAI, oznaczającą redukcję aktywności choroby, w porównaniu do grupy kontrolnej, zarówno w 24., jak i 48. tygodniu badania.

Poprawa w wynikach SELENA-SLEDAI w badaniu *AURA-LV* była głównie spowodowana poprawą składowych odpowiedzi nerkowej. Z kolei, gdy porównano składowe odpowiedzi pozanerkowej, wyniki między grupami były zbliżone. W 48. tygodniu odnotowano redukcję w składowych odpowiedzi pozanerkowej o 51% u chorych otrzymujących VCS+MMF oraz o 53% u chorych otrzymujących MMF.

W przypadku badania *AURORA 1* i jego kontynuacji *AURORA 2*, zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej odnotowano redukcję (poprawę) średniego wyniku SELENA-SLEDAI, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Średnia zmiana wyniku SELENA-SLEDAI

Badanie	OBS	VCS+MMF		MMF		LSMD (95% CI)	IS [^]
		Średnia LS* (95% CI)	N	Średnia LS* (95% CI)	N		
Średnia zmiana ogólnego wyniku SELENA-SLEDAI, Δ<0 odpowiada poprawie							
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	24 tyg.	-6,3 (5,86; -25,6)	74	-4,5 (7,09; -26,12)	76	b/d	TAK p=0,003
	48 tyg.	-7,9 (6,39; -25,8)	77	-5,3 (6,85; -28,8)	79	b/d	TAK p<0,001
<i>AURORA 1</i> (Rovin 2021)	24 tyg.	-4,5 (-5,4; -3,7)	167	-4,1 (-5,0; -3,2)	172	-0,5 (-1,6; 0,6)	NIE 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)	NIE p=0,277

Badanie	OBS	VCS+MMF		MMF		LSMD (95% CI)	IS [^]
		Średnia LS* (95% CI)	N	Średnia LS* (95% CI)	N		
Średnia zmiana wyników dotyczących elementów pozanerkowych w SELENA-SLEDAI $\Delta < 0$ odpowiada poprawie							
<i>AURA-LV (Rovin 2019)</i>	24 tyg.	-3,0 (b/d)	89	-2,6 (b/d)	88	-0,4* (b/d)	b/d
	48 tyg.	-3,0 (b/d)		-2,4 (b/d)		-0,6* (b/d)	b/d

*średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów

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

5.4.2. Częstość uzyskania wyniku SELENA-SLEDAI >6

Wynik SELENA-SLEDAI wynoszący 6 lub więcej świadczy o aktywnej chorobie.

W badaniu *AURA-LV* w 48. tygodniu ponad połowa chorych w grupie MMF (53,4%) nadal miała wyniki SELENA-SLEDAI >6 w porównaniu z 29,2% w grupie VCS+MMF. Różnica między grupami była istotna statystycznie, na korzyść interwencji badanej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Wynik SELENA-SLEDAI >6

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

5.4.3.

[Redacted text block]

Tabela 20.

[Redacted table content]

5.4.4.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 21.

[Redacted table content]

6. Ocena bezpieczeństwa VCS+MMF vs MMF – porównanie bezpośrednie

Analizę bezpieczeństwa VCS jako terapii dodanej do MMF (w skojarzeniu ze steroidami) w porównaniu do MMF (w skojarzeniu ze steroidami i placebo podanym wyłącznie w celu zachowania zaślepienia) w populacji dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V) przeprowadzono w oparciu o wyniki trzech podwójnie zaślepionych badań randomizowanych: *AURA-LV*, *AURORA 1* oraz *AURORA 2* (będącego kontynuacją badania *AURORA 1*).

Dodatkowo przedstawiono 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 łącznie 2 lata. Populacja ta była mniej liczna niż wszyscy chorzy włączeni do *AURORA 1* i wynosiła 116 chorych w grupie VCS+MMF oraz 100 chorych w grupie MMF. W związku z powyższym dla okresu obserwacji wynoszącego 3 lata (52 tyg. w *AURORA 1* + 2 lata w *AURORA 2*) zaprezentowano wyniki dla chorych włączonych do badania *AURORA 1*, którzy następnie kontynuowali leczenie w ramach badania *AURORA 2*.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie punktów końcowych w ramach następujących kategorii:

- zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (TEAE);
- ciężkie TEAE;
- ciężkie TEAE związane z leczeniem;
- TEAE prowadzące do przerwania leczenia;
- TEAE prowadzące do modyfikacji dawki;
- zgony;
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI);
- parametry laboratoryjne.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w *NICE 2022* w badaniach *AURA-LV*, *AURORA 1* i *AURORA 2* raportowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (TEAE), chyba że wskazano inaczej. W badaniu *AURORA 1* i *AURORA 2* TEAE zdefiniowano jako zdarzenia

niepożądane, które wystąpiły w dniu lub po dniu podania pierwszej dawki i do 30 dni po ostatniej dawce VCS lub PLC, z wyjątkiem zgonu.

Wyniki bezpieczeństwa analizowano dla możliwie najdłuższego okresu obserwacji, tj.:

- 48 tygodni w ramach badania *AURA-LV*;
- 52 tygodni w ramach badania *AURORA 1*;
- 2 lat w ramach badania *AURORA 2*.

Dodatkowo dla części punktów końcowych przedstawiono wyniki w 3-letnim okresie obserwacji dotyczące zdarzeń raportowanych u chorych uczestniczących w badaniu *AURORA 1* i kontynuujących leczenie w *AURORA 2*, a także wyniki metaanalizy badań *AURA-LV* i *AURORA 1* dla 1. roku terapii (48.-52. tygodnie). W związku z tym, że badanie *AURORA 2* stanowiło kontynuację badania *AURORA 1* nie zostało ono uwzględnione w metaanalizie.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Ciężkie TEAE raportowano z podobną częstością zarówno po 52 tygodniach terapii w ramach badania *AURORA 1* (ok. 21% w obu grupach), jak i po 2 latach terapii w ramach badania *AURORA 2* (ok. 18% w VCS+MMF vs 23% w MMF). Z kolei w badaniu *AURA-LV*, ciężkie TEAE zgłaszano częściej w grupie badanej niż grupie kontrolnej (28% vs 16%). Różnica pomiędzy grupami VCS+MMF a MMF była istotna statystycznie w przypadku badania *AURA-LV*, ale nie w przypadku badania *AURORA 1* i *AURORA 2*. Wynik metaanalizy badań *AURA-LV* i *AURORA 1* wskazuje natomiast, że różnica w częstości występowania ciężkich TEAE pomiędzy grupami nie jest istotna statystycznie.

W przypadku **ciężkich TEAE związanych z leczeniem** w żadnym z badań nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami. Częstość występowania ciężkich TEAE związanych z leczeniem w pierwszym roku terapii (48 tyg. w ramach *AURA-LV* i 52 tyg. w ramach *AURORA 1*) nie przekroczyła 5% w żadnej z grup w żadnym z badań, co więcej wynik metaanalizy także wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami. W dłuższym okresie obserwacji (2 lata w ramach *AURORA 2*) zgłoszono mniej zdarzeń niż w 1. roku, a różnica między grupami pozostała nieistotna statystycznie.

Częstość występowania **TEAE** w badaniu *AURA-LV* i *AURORA 1* była podobna. W żadnym z badań nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między VCS+MMF a MMF. Analiza dla dłuższego okresu obserwacji w ramach badania *AURORA 2* również wykazała brak istotnej statystycznie różnicy między grupami. Także w przypadku metaanalizy nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Z kolei **TEAE związane z leczeniem** zgłaszano istotnie statystycznie częściej w grupie VCS+MMF niż w grupie MMF, zarówno w badaniu *AURA-LV* (48 tyg. obserwacji), jak i *AURORA 1* (52 tyg. obserwacji). Również wynik metaanalizy wskazał, że częstość występowania TEAE związanych z leczeniem w 1. roku terapii była istotnie statystycznie większa w grupie VCS+MMF niż w grupie MMF. Należy jednak podkreślić, iż większość zgłaszanych TEAE związanych z leczeniem miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. TEAE związane z leczeniem o ciężkim stopniu nasilenia zgłoszono u 6,7% chorych leczonych VCS+MMF+PLC oraz u 1,1% chorych leczonych MMF. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Należy zwrócić uwagę, że w dłuższym okresie obserwacji (2 lata w ramach badania *AURORA 2*) częstość występowania TEAE związanych z leczeniem była podobna, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Zmniejszenie częstości występowania TEAE w czasie może wskazywać, że zdarzenia te były tymczasowe i/lub możliwe do wyleczenia, a ponadto odzwierciedlać poprawę lub stabilizację stanu zdrowia w wyniku leczenia lub też wynikać ze zmniejszenia dawki steroidów. Zmniejszenie częstości występowania tych zdarzeń może także wynikać z wczesnego odstawienia leku u chorych z objawami o ciężkim stopniu nasilenia [NICE 2022]. Dodatkowo w 2-letnim okresie obserwacji nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami w częstości występowania TEAE związanych z chorobą i ciężkich TEAE związanych z chorobą.

Zarówno w badaniu *AURA-LV*, jak i *AURORA 1* nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między VCS+MMF a MMF w częstości występowania **TEAE prowadzących do przerwania leczenia**. Analiza dla dłuższego okresu obserwacji w ramach badania *AURORA 2*, jak również metaanaliza badań wykazały brak istotnych statystycznie różnic między grupami. Z kolei w badaniu *AURA-LV* TEAE związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej.

Obniżenie hemodynamiczne w zakresie eGFR jest znanym działaniem niepożądanym inhibitorów kalcyneuryny, które jednakże można kontrolować poprzez dostosowanie dawki.

Zgodnie z protokołami badań, zaplanowano ściśle monitorowanie eGFR z wcześniej określonymi wytycznymi dotyczącymi modyfikacji dawki lub czasowego przerwania leczenia w przypadku obniżenia eGFR. **TEAE prowadzące do modyfikacji dawki** raportowano częściej w grupie VCS+MMF niż w grupie MMF, zarówno w badaniu *AURA-LV* (48 tyg. obserwacji), jak i *AURORA 1* (52 tyg. obserwacji). Różnica między grupami była istotna statystycznie. Również wynik metaanalizy wskazał, że częstość występowania TEAE prowadzących do modyfikacji dawki była istotnie statystycznie większa w grupie VCS+MMF niż w grupie MMF. Należy równocześnie podkreślić, że różnica w częstości występowania **ciężkich TEAE prowadzących do modyfikacji dawki** w badaniu *AURORA 1* nie była istotna statystycznie.

Metaanaliza badań *AURA-LV* i *AURORA 1* wykazała brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania **TEAE prowadzących do zgonu** oraz **TEAE związanych z leczeniem prowadzących do zgonu**. W dłuższym okresie obserwacji w ramach badania *AURORA 2* również nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami.

W przypadku badania *AURA-LV* TEAE prowadzące do zgonu zgłoszono u ok 11% chorych w grupie VCS+MMF oraz ok 1% chorych w grupie MMF. Różnica była istotna statystycznie. Zgodnie z informacjami podanymi przez autorów badania większość zgonów wystąpiła w czasie pierwszych 2 miesięcy od rozpoczęcia badania, a ponad połowa zgłoszonych zgonów miała miejsce w 2 ośrodkach w Bangladeszu. Warto zwrócić uwagę, że w badaniu zastosowano stratyfikację jedynie dla klasy oraz stosowania MMF przed rozpoczęciem badania, nie uwzględniono natomiast innych czynników, np. kraju pochodzenia. W związku z tym, jak wskazano w publikacji, w dwóch wspomnianych powyżej ośrodkach 2-krotnie więcej chorych zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej VCS+MMF w porównaniu do grupy otrzymującej MMF. Podobnie na Sri Lance, gdzie wystąpiły 2 zgony u chorych leczonych VCS+MMF, 4-krotnie więcej chorych zrandomizowano do grupy badanej niż do grupy kontrolnej. W dokumencie *EMA EPAR 2022* zwrócono uwagę, że w badaniu *AURA-LV* zgon zgłoszono u chorych z LN o ciężkim stopniu nasilenia. Wskazano także, że po zakończeniu badania w grupie MMF zgłoszono 3 kolejne zgony, a po ich uwzględnieniu częstość występowania zgonów w obu grupach była bardziej zrównoważona, co potwierdza również wynik metaanalizy.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22.
Profil bezpieczeństwa ogółem

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane (TEAE lub AE)										
<i>AURA-LV (Rovin 2019, NICE 2022)</i>	48 tyg.	TEAE	82 (92,1)	89	75 (85,2)	88	2,03 (0,77; 5,36)	0,07 (-0,02; 0,16)	n/d	NIE
<i>AURORA 1 (Rovin 2021)</i>	52 tyg.		162 (91,0)	178	158 (88,8)	178	1,28 (0,64; 2,56)	0,02 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
Metaanaliza badań <i>AURA-LV</i> i <i>AURORA 1</i>	48.-52. tyg.	TEAE	244 (91,4)	267	233 (87,6)	266	1,50 (0,86; 2,63)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE p=0,16
<i>AURORA 2 (EMA EPAR 2022)</i>	2 lata	TEAE	100 (86,2)	116	80 (80,0)	100	1,56 (0,76; 3,21)	0,06 (-0,04; 0,16)	n/d	NIE
<i>AURORA 1 + AURORA 2 (Saxena 2022_poster)</i>	3 lata	AE	107 (92,2)	116	95 (95,0)	100	0,63 (0,20; 1,93)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane (TEAE lub AE)										
<i>AURA-LV (Rovin 2019, NICE 2022)</i>	48 tyg.	Ciężkie TEAE	25 (28,1)	89	14 (15,9)	88	2,06 (0,99; 4,31)	0,12 (0,0011; 0,24)	NNH=8 (4; 909)	TAK
<i>AURORA 1 (Rovin 2021, NICE 2022)</i>	52 tyg.		37 (20,8)	178	38 (21,3)	178	0,97 (0,58; 1,61)	-0,01 (-0,09; 0,08)	n/d	NIE
Metaanaliza badań <i>AURA-LV</i> i <i>AURORA 1</i>	48.-52. tyg.	Ciężkie TEAE	62 (23,2)	267	52 (19,5)	266	1,35 (0,64; 2,82)	0,05 (-0,07; 0,17)	n/d	NIE p=0,42
<i>AURORA 2 (EMA EPAR 2022)</i>	2 lata	Ciężkie TEAE	21 (18,1)	116	23 (23,0)	100	0,74 (0,38; 1,44)	-0,05 (-0,16; 0,06)	n/d	NIE
<i>AURORA 1 (Rovin 2021)</i>	52 tyg.	SAE – zakażenia i zarażenia pasożytnicze	18 (10,1)	178	20 (11,2)	178	0,89 (0,45; 1,74)	-0,01 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE
<i>AURORA 1 + AURORA 2 (Saxena 2022_poster)</i>	3 lata	SAE	31 (26,7)	116	28 (28,0)	100	0,94 (0,51; 1,71)	-0,01 (-0,13; 0,11)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE lub AE)										
<i>AURA-LV (Rovin 2019, NICE 2022)</i>	48 tyg.	TEAE związane z leczeniem	45 (50,6)	89	15 (17,0)	88	4,98 (2,49; 9,96)	0,34 (0,20; 0,47)	NNH=2 (2; 5)	TAK
<i>AURORA 1 (NICE 2022)</i>	52 tyg.	TEAE związane z leczeniem	80 (44,9)	178	45 (25,3)	178	2,41 (1,54; 3,78)	0,20 (0,10; 0,29)	NNH=5 (3; 10)	TAK
Metaanaliza badań <i>AURA-LV</i> i <i>AURORA 1</i>	48.-52. tyg.	TEAE związane z leczeniem	125 (46,8)	267	60 (22,6)	266	3,30 (1,63; 6,66)	0,26 (0,12; 0,39)	NNH=3 (2; 8)	TAK p=0,0002
<i>AURORA 2 (EMA EPAR 2022)</i>	2 lata	TEAE związane z leczeniem	28 (24,1)	116	21 (21,0)	100	1,20 (0,63; 2,27)	0,03 (-0,08; 0,14)	n/d	NIE
<i>AURORA 1 (NICE 2022)</i>	52 tyg.	TEAE związane z leczeniem o ciężkim stopniu nasilenia	12 (6,7)	178	2 (1,1)	178	6,36 (1,40; 28,85)	0,06 (0,02; 0,10)	NNH=16 (10; 50)	TAK
<i>AURA-LV (Rovin 2019, NICE 2022)</i>	48 tyg.	Ciężkie TEAE związane z leczeniem	4 (4,5)	89	1 (1,1)	88	4,09 (0,45; 37,38)	0,03 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
<i>AURORA 1 (Rovin 2021, NICE 2022)</i>	52 tyg.		8 (4,5)	178	8 (4,5)	178	1,00 (0,37; 2,73)	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Metaanaliza badań <i>AURA-LV</i> i <i>AURORA 1</i>	48.-52. tyg.	Ciężkie TEAE związane z leczeniem	12 (4,5)	267	9 (3,4)	266	1,35 (0,56; 3,25)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE p=0,51
<i>AURORA 2 (EMA EPAR 2022)</i>	2 lata	Ciężkie TEAE związane z leczeniem	1 (0,9)	116	2 (2,0)	100	0,43 (0,04; 4,77)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
<i>AURORA 1 + AURORA 2 (Saxena 2022_poster)</i>	3 lata	SAE związane z leczeniem	5 (4,3)	116	4 (4,0)	100	1,08 (0,28; 4,14)	0,00 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane związane z chorobą										
<i>AURORA 2 (EMA EPAR 2022)</i>	2 lata	TEAE związane z chorobą	50 (43,1)	116	34 (34,0)	100	1,47 (0,85; 2,56)	0,09 (-0,04; 0,22)	n/d	NIE
		Ciężkie TEAE związane z chorobą	7 (6,0)	116	11 (11,0)	100	0,52 (0,19; 1,40)	-0,05 (-0,12; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji lub przerwania leczenia										
<i>AURA-LV (Rovin 2019, NICE 2022)</i>	48 tyg.	TEAE prowadzące do przerwania leczenia	16 (18,0)	89	9 (10,2)	88	1,92 (0,80; 4,62)	0,08 (-0,02; 0,18)	n/d	NIE
<i>AURORA 1 (Rovin 2021)</i>	52 tyg.		20 (11,2)	178	26 (14,6)	178	0,74 (0,40; 1,38)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
Metaanaliza badań <i>AURA-LV</i> i <i>AURORA 1</i>	48.-52 tyg.	TEAE prowadzące do przerwania leczenia	36 (13,5)	267	35 (13,2)	266	1,13 (0,45; 2,87)	0,02 (-0,09; 0,12)	n/d	NIE p=0,78
<i>AURORA 2 (EMA EPAR 2022)</i>	2 lata	TEAE prowadzące do przerwania leczenia	11 (9,5)	116	17 (17,0)	100	0,51 (0,23; 1,15)	-0,08 (-0,17; 0,02)	n/d	NIE
<i>AURA-LV (NICE 2022)</i>	48 tyg.	TEAE związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia	11 (12,4)	89	2 (2,3)	88	6,06 (1,30; 28,22)	0,10 (0,03; 0,18)	NNH=10 (5; 33)	TAK
		TEAE prowadzące do modyfikacji dawki	48 (53,9)	89	28 (31,8)	88	2,51 (1,36; 4,63)	0,22 (0,08; 0,36)	NNH=4 (2; 12)	TAK
<i>AURORA 1 (NICE 2022)</i>	52 tyg.		80 (44,9)	178	47 (26,4)	178	2,28 (1,46; 3,55)	0,19 (0,09; 0,28)	NNH=5 (3; 11)	TAK
Metaanaliza badań <i>AURA-LV</i> i <i>AURORA 1</i>	48.-52 tyg.	TEAE prowadzące do modyfikacji dawki	128 (47,9)	267	75 (28,2)	266	2,35 (1,64; 3,37)	0,20 (0,12; 0,28)	NNH=5 (3; 8)	TAK p<0,00001
<i>AURORA 1 (NICE 2022)</i>	52 tyg.	Ciężkie TEAE prowadzące do modyfikacji dawki**	19 (10,7)	178	15 (8,4)	178	1,30 (0,64; 2,64)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
Zgon										
<i>AURA-LV (Rovin 2019)</i>	48 tyg.	TEAE prowadzące do zgonu	10 (11,2)*	89	1 (1,1)*	88	11,01 (1,38; 87,98)	0,10 (0,03; 0,17)	NNH=10 (5; 33)	TAK
<i>AURORA 1 (NICE 2022)</i>	52 tyg.		0 (0,0)	178	3 (1,7)	178	0,13 (0,01; 1,29)	-0,02 (-0,04; 0,0049)	n/d	NIE
Metaanaliza badań <i>AURA-LV</i> i <i>AURORA 1</i>	48.-52 tyg.	TEAE prowadzące do zgonu	10 (3,7)	267	4 (1,5)	266	1,42 (0,02; 101,98)	0,04 (-0,11; 0,19)	n/d	NIE p=0,61

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
AURORA 2 (EMA EPAR 2022)	2 lata	TEAE prowadzące do zgonu	0 (0,0)	116	3 (3,0)	100	0,11 (0,01; 1,10)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	TEAE związane z leczeniem prowadzące do zgonu	0 (0,0)	89	0 (0,0)	88	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
AURORA 1 (Rovin 2021)	52 tyg.		0 (0,0)	178	0 (0,0)	178	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Metaanaliza badań AURA-LV i AURORA 1	48.-52 tyg.	TEAE związane z leczeniem prowadzące do zgonu	0 (0,0)	267	0 (0,0)	266	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE p=1,00
AURORA 2 (EMA EPAR 2022)	2 lata	TEAE związane z leczeniem prowadzące do zgonu	0 (0,0)	116	0 (0,0)	100	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
AURORA 1 (Rovin 2021)	52 tyg.	Zgon [^]	1 (0,6)	178	5 (2,8)	178	0,20 (0,02; 1,69)	-0,02 (-0,05; 0,0042)	n/d	NIE
AURORA 1 + AURORA 2 (Saxena 2022_poster)	3 lata	Zgon	0 (0,0)	116	4 (4,0) ^{^^}	100	0,11 (0,02; 0,81)	0,04 (-0,08; 0,0019)	n/d	NIE

*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

***okres po zakończeniu badania

[^]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)

6.2. Ciężkie TEAE związane z leczeniem

Częstość występowania poszczególnych ciężkich TEAE związanych z leczeniem była podobna między grupami VCS+MMF a MMF, zarówno w badaniu *AURA-LV*, jak i *AURORA 1*. Również w dłuższym okresie obserwacji w ramach *AURORA 2* nie obserwowano zwiększonej częstości występowania poszczególnych ciężkich TEAE związanych z leczeniem.



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).

Ogólnie w żadnym z badań częstość występowania poszczególnych raportowanych ciężkich TEAE związanych z leczeniem nie była większa niż 1,1%, zarówno w grupie badanej, jak i grupie kontrolnej.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 23.
Częstość występowania ciężkich TEAE związanych z leczeniem²²

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	4 (2,2)	178	6 (3,4)	178	0,66 (0,18; 2,38)	-0,01 (-0,05; 0,02)	NIE
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Zapalenie płuc	1 (1,1)	89	0 (0,0)	88	7,31 (0,14; 368,25)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		1 (0,6)	178	2 (1,1)	178	0,50 (0,04; 5,53)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Posocznica	1 (1,1)	89	0 (0,0)	88	7,31 (0,14; 368,25)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
		Zapalenie oskrzelików	0 (0,0)	89	1 (1,1)	88	0,13 (0,00; 6,74)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (0,6)	178	1 (0,6)	178	1,00 (0,06; 16,11)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.	Ostre zapalenie zatok	0 (0,0)	178	1 (0,6)	178	0,14 (0,00; 6,82)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
		Ropień płuca	0 (0,0)	178	1 (0,6)	178	0,14 (0,00; 6,82)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
		Ostre odmiedniczkowe zapalenie stawów	0 (0,0)	178	1 (0,6)	178	0,14 (0,00; 6,82)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
		Zapalenie oskrzeli	1 (0,6)	178	0 (0,0)	178	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
		Półpasiec rozsiany	1 (0,6)	178	0 (0,0)	178	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE

²² W żadnej z analizowanych grup w badaniu *AURA-LV* nie zgłoszono bakteryjnego odmiedniczkowego zapalenia nerek, sepsy bakteryjnej, grzybicy, zapalenia oskrzeli, zapalenia tkanki łącznej, nadwrażliwości, gruźlicy układu moczowo-płciowego

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 (0,6)	178	0 (0,0)	178	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone ogółem	1 (0,6)	178	0 (0,0)	178	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
		Nerwiak osłonkowy	1 (0,6)	178	0 (0,0)	178	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	1 (0,6)	178	0 (0,0)	178	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
		Niedokrwistość	1 (0,6)	178	0 (0,0)	178	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	Konwulsje	1 (1,1)	89	0 (0,0)	88	7,31 (0,14; 368,25)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
Zaburzenia serca									
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	Kardiomiopatia zastoinowa	0 (0,0)	89	1 (1,1)	88	0,13 (0,00; 6,74)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
Zaburzenia naczyniowe									
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	Zaburzenia naczyniowe ogółem	2 (1,1)	178	0 (0,0)	178	7,43 (0,46; 119,27)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	Nadciśnienie	1 (1,1)	89	0 (0,0)	88	7,31 (0,14; 368,25)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.		2 (1,1)	178	0 (0,0)	178	7,43 (0,46; 119,27)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych									
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	2 (1,1)	178	1 (0,6)	178	2,01 (0,18; 22,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Ostra niewydolność nerek	1 (1,1)	89	0 (0,0)	88	7,31 (0,14; 368,25)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		Zaburzenia czynności nerek	1 (0,6)	178	0 (0,0)	178	7,39 (0,15; 372,38)	0,01 (-0,01; 0,02)
			1 (0,6)	178	1 (0,6)	178	1,00 (0,06; 16,11)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

6.3. Ciężkie TEAE

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem były najczęściej zgłaszanym ciężkim 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.

Inne często zgłaszane ($\geq 5\%$ w jednej z grup) ciężkie TEAE to:

- w badaniu *AURA-LV*: zapalenie płuc (5,6% w VCS+MMF vs 2,3% w MMF), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (5,6% w VCS+MMF vs żadnego w MMF) oraz zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem (5,6% w VCS+MMF vs 1,1% w MMF),
- w badaniu *AURORA 2*: zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem (0,9% w VCS+MMF vs 6,0% w MMF), zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem (1,7% w VCS+MMF vs 5,0% w MMF) oraz zakażenie koronawirusem (w 3-letnim okresie obserwacji – 1,7% w VCS+MMF vs 5,0% w MMF).

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. Z kolei w badaniu *AURA-LV* zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem raportowano częściej w grupie badanej niż grupie kontrolnej. Różnica między grupami w przypadku tego punktu końcowego była istotna statystycznie.

Pozostałe ciężkie TEAE raportowano z częstością nie wyższą niż 4,5%. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 24.
Częstość występowania ciężkich TEAE²³

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>AURA-LV</i> (Rovin 2019)	48 tyg.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	11 (12,4)	89	7 (8,0)	88	1,63 (0,60; 4,42)	0,04 (-0,04; 0,13)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		18 (10,1)	178	20 (11,2)	178	0,89 (0,45; 1,74)	-0,01 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE
<i>AURORA 2</i> (EMA EPAR 2022)	2 lata		8 (6,9)	116	8 (8,0)	100	0,85 (0,31; 2,36)	-0,01 (-0,08; 0,06)	n/d	NIE
<i>AURA-LV</i> (Rovin 2019)	48 tyg.	Zapalenie płuc	5 (5,6)	89	2 (2,3)	88	2,56 (0,48; 13,56)	0,03 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		7 (3,9)	178	8 (4,5)	178	0,87 (0,31; 2,45)	-0,01 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
<i>AURA-LV</i> (Rovin 2019)	48 tyg.	Zakażenie dróg moczowych	2 (2,2)	89	0 (0,0)	88	7,39 (0,46; 119,09)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		2 (1,1)	178	1 (0,6)	178	2,01 (0,18; 22,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>AURORA 2</i> (EMA EPAR 2022)	2 lata		2 (1,7)	116	0 (0,0)	100	6,49 (0,40; 105,29)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
<i>AURA-LV</i> (Rovin 2019)	48 tyg.	Zapalenie żołądka i jelit	1 (1,1)	89	1 (1,1)	88	0,99 (0,06; 16,06)	-0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		3 (1,7)	178	0 (0,0)	178	7,47 (0,77; 72,31)	0,02 (-0,0049; 0,04)	n/d	NIE

²³ Ciężkie TEAE raportowane w badaniu *AURA-LV* nie uwzględniają dodatkowych SAE, które wystąpiły po zakończeniu badania, tj. 3 zgony i 1 nowotwór złośliwy

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>AURA-LV</i> (Rovin 2019)	48 tyg.	Posocznica	1 (1,1)	89	0 (0,0)	88	7,31 (0,14; 368,25)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.	Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 (0,6)	178	1 (0,6)	178	1,00 (0,06; 16,11)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (0,6)	178	1 (0,6)	178	1,00 (0,06; 16,11)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Zapalenie oskrzeli	0 (0,0)	178	3 (1,7)	178	0,13 (0,01; 1,29)	-0,02 (-0,04; 0,0049)	n/d	NIE
<i>AURORA 2</i> (EMA EPAR 2022)	2 lata	Wirusowe zapalenie płuc	0 (0,0)	116	2 (2,0)	100	0,11 (0,01; 1,85)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
		Gruźlica rozsiana	0 (0,0)	116	1 (1,0)	100	0,12 (0,00; 5,88)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
<i>AURORA 1 + AURORA 2</i> (Saxena 2022_poster)	3 lata	Zakażenie koronawirusem	2 (1,7)	116	5 (5,0)	100	0,33 (0,06; 1,76)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>AURA-LV</i> (Rovin 2019)	48 tyg.	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	1 (1,1)	89	2 (2,3)	88	0,49 (0,04; 5,49)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		4 (2,2)	178	0 (0,0)	178	7,52 (1,05; 53,80)	0,02 (-0,0017; 0,05)	n/d	NIE
		Niedokrwistość	3 (1,7)	178	0 (0,0)	178	7,47 (0,77; 72,31)	0,02 (-0,0049; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>AURA-LV</i> (Rovin 2019)	48 tyg.	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	4 (4,5)	89	1 (1,1)	88	4,09 (0,45; 37,38)	0,03 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
		Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii	2 (2,2)	89	0 (0,0)	88	7,39 (0,46; 119,09)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
<i>AURA-LV</i> (Rovin 2019)	48 tyg.	Zaburzenia serca ogółem	2 (2,2)	89	2 (2,3)	88	0,99 (0,14; 7,18)	-0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia naczyniowe										
<i>AURA-LV</i> (Rovin 2019)	48 tyg.	Zaburzenia naczyniowe ogółem	2 (2,2)	89	0 (0,0)	88	7,39 (0,46; 119,09)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		4 (2,2)	178	3 (1,7)	178	1,34 (0,30; 6,08)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
<i>AURA-LV</i> (Rovin 2019)	48 tyg.	Nadciśnienie	2 (2,2)	89	0 (0,0)	88	7,39 (0,46; 119,09)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		3 (1,7)	178	1 (0,6)	178	3,03 (0,31; 29,45)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Kryza nadciśnieniowa	1 (0,6)	178	2 (1,1)	178	0,50 (0,04; 5,53)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>AURA-LV</i> (Rovin 2019)	48 tyg.	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	5 (5,6)	89	0 (0,0)	88	7,65 (1,30; 45,08)	0,06 (0,0043; 0,11)	16 (9; 232)	TAK
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		1 (0,6)	178	2 (1,1)	178	0,50 (0,04; 5,53)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<i>AURA-LV</i> (Rovin 2019)	48 tyg.	Zatorowość płucna	2 (2,2)	89	0 (0,0)	88	7,39 (0,46; 119,09)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
		Zespół ostrej niewydolności oddechowej	2 (2,2)	89	0 (0,0)	88	7,39 (0,46; 119,09)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.	Wysięk opłucnowy	1 (0,6)	178	1 (0,6)	178	1,00 (0,06; 16,11)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>AURA-LV</i> (Rovin 2019)	48 tyg.	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	2 (2,2)	89	1 (1,1)	88	2,00 (0,18; 22,46)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>AURA-LV</i> (Rovin 2019)	48 tyg.		1 (1,1)	89	2 (2,3)	88	0,49 (0,04; 5,49)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	3 (1,7)	178	4 (2,2)	178	0,75 (0,16; 3,38)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
AURORA 2 (EMA EPAR 2022)	2 lata		1 (0,9)	116	6 (6,0)	100	0,14 (0,02; 1,15)	-0,05 (-0,10; -0,0019)	NNT=20 (10; 527)	TAK
AURA-LV (Rovin 2019)	48 tyg.	Toczeń rumieniowaty układowy	1 (1,1)	89	2 (2,3)	88	0,49 (0,04; 5,49)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.		3 (1,7)	178	3 (1,7)	178	1,00 (0,20; 5,02)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
AURORA 2 (EMA EPAR 2022)	2 lata		1 (0,9)	116	3 (3,0)	100	0,28 (0,03; 2,75)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
		Martwica kości	0 (0,0)	116	2 (2,0)	100	0,11 (0,01; 1,85)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
AURA-LV (Rovin 2019)	48 tyg.	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	5 (5,6)	89	1 (1,1)	88	5,18 (0,59; 45,26)	0,04 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.		8 (4,5)	178	8 (4,5)	178	1,00 (0,37; 2,73)	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
AURORA 2 (EMA EPAR 2022)	2 lata		2 (1,7)	116	5 (5,0)	100	0,33 (0,06; 1,76)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
AURA-LV (Rovin 2019)	48 tyg.	Ostra niewydolność nerek	4 (4,5)	89	0 (0,0)	88	7,56 (1,05; 54,61)	0,04 (-0,0027; 0,09)	n/d	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.		4 (2,2)	178	2 (1,1)	178	2,02 (0,37; 11,19)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		Zaburzenia czynności nerek	2 (1,1)	178	1 (0,6)	178	2,01 (0,18; 22,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
AURORA 2 (EMA EPAR 2022)	2 lata	Toczniove zapalenie nerek	1 (0,6)	178	4 (2,2)	178	0,25 (0,03; 2,22)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
			2 (1,7)	116	3 (3,0)	100	0,57 (0,09; 3,46)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	Niewydolność nerek	1 (0,6)	178	1 (0,6)	178	1,00 (0,06; 16,11)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	1 (0,6)	178	1 (0,6)	178	1,00 (0,06; 16,11)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Uogólniony obrzęk	1 (0,6)	178	1 (0,6)	178	1,00 (0,06; 16,11)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	2 (1,1)	178	1 (0,6)	178	2,01 (0,18; 22,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Zmniejszenie GFR	1 (0,6)	178	1 (0,6)	178	1,00 (0,06; 16,11)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

6.4. TEAE związane z leczeniem

W badaniu *AURORA 1* najczęściej zgłaszanym TEAE związanymi z leczeniem było zmniejszenie GFR (odpowiednio 18,0% w grupie VCS+MMF vs 2,8% w grupie MMF). Należy podkreślić, że występowanie tego punktu końcowego nie było nieoczekiwane, ponieważ, obniżenie hemodynamiczne w zakresie eGFR jest znanym działaniem niepożądanych inhibitorów kalcyneuryny. Zaburzenia naczyniowe (głównie nadciśnienie) oraz zaburzenia nerek i dróg moczowych również uznano za związane z leczeniem. Raportowano je u większego odsetka chorych w grupie badanej niż w grupie kontrolnej – nadciśnienie: odpowiednio 7,3% vs 1,7% oraz zaburzenia nerek i dróg moczowych: odpowiednio 4,5% vs 1,7%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25.
Częstość występowania TEAE związanych z leczeniem

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TEAE związane z leczeniem*										
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.	Zmniejszenie GFR	32 (18,0)	178	5 (2,8)	178	7,58 (2,88; 19,96)	0,15 (0,09; 0,21)	6 (4; 11)	TAK
		Nadciśnienie	13 (7,3)		3 (1,7)		4,60 (1,29; 16,42)	0,06 (0,01; 0,10)	16 (10; 100)	TAK
		Zaburzenia nerek i dróg moczowych	8 (4,5)**		3 (1,7)		2,75 (0,72; 10,52)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE

*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

6.5. TEAE

W badaniu *AURORA 1* zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem były najczęściej raportowaną kategorią zaburzeń. Zgłoszono je u ok. 65% chorych w grupie VCS+MMF oraz u ok. 57% chorych w grupie MMF. Większość zakażeń miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Zakażenia o ciężkim stopniu nasilenia (głównie zapalenie płuc) odnotowano u 5,6% chorych w grupie badanej i u 3,9% chorych w ramieniu kontrolnym. W dłuższym okresie

obserwacji w ramach badania *AURORA 2* zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem nadal były najczęściej raportowanym TEAE (ok. 49% w grupie VCS+MMF vs 43% w grupie MMF). W ramach kategorii zaburzeń zakażenia i zarażenia pasożytnicze, we wszystkich włączonych badaniach (*AURORA 1*, *AURORA 2* oraz *AURA-LV*), częstość raportowania poszczególnych zdarzeń była podobna a różnice między grupami nie były w większości przypadków istotne statystycznie. Istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej stwierdzono w przypadku zapalenia oskrzeli, które raportowano częściej w ramieniu MMF (5,6%) niż w ramieniu VCS+MMF (1,7%) w badaniu *AURORA 1*.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe były drugą najczęściej raportowaną kategorią zaburzeń w badaniu *AURORA 1*. Zgłoszono je u ok. 47% chorych w grupie VCS+MMF oraz u ok. 34% chorych w grupie MMF. Różnica między grupami była istotna statystycznie. W dłuższym okresie obserwacji w ramach badania *AURORA 2* zaburzenia żołądkowo-jelitowe nadal były jednymi z najczęściej raportowanych TEAE (ok. 24% w VCS+MMF vs 15% w MMF), jednak różnica między grupami nie była już istotna statystycznie.

Ogólnie istotną statystycznie różnicę w częstości występowania poszczególnych TEAE zgłoszono w badaniu *AURA-LV* w przypadku nudności (18,0% w VCS+MMF vs 8,0% w MMF), a w badaniu *AURORA 1* w przypadku niestrawności (5,6% w VCS+MMF vs 1,7% w MMF), bólu w nadbrzuszu (7,3% w VCS+MMF vs 0,6% w MMF) oraz bólu brzucha (5,6% w VCS+MMF vs 1,1% w MMF).

W dokumencie *NICE 2022* podkreślono, że poszczególne zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak biegunka, nudności, wymioty i niestrawność są znanymi działaniami niepożądanymi wynikającymi ze stosowania MMF. Z kolei w dokumencie *EMA EPAR 2022* uznano, że działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego prawdopodobnie mogą być wynikiem działania częściowo substancji czynnej, a częściowo nośnika leku (otoczka kapsułki zawiera m.in. 28,7 mg sorbitolu, który również może niekorzystnie wpływać na układ pokarmowy), przy czym zaznaczono, że działanie farmakologiczne substancji czynnej nie jest w pełni poznane.

Innymi często ($\geq 20\%$ w jednej z grup) raportowanymi kategoriami zaburzeń w badaniu w grupach badanej i kontrolnej *AURORA 1* były zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem (odpowiednio ok. 34% vs ok. 17%), zaburzenia układu nerwowego ogółem (odpowiednio ok. 26% vs ok. 15%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem (odpowiednio u ok. 23% vs ok. 26%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem

(odpowiednio u ok. 24% vs ok. 17%), zaburzenia naczyniowe ogółem (odpowiednio u ok. 21% vs ok. 13%), zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem (odpowiednio u ok. 15% vs ok. 21%), zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem (odpowiednio u 14% vs ok. 21%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem (odpowiednio u ok. 20% vs 18%). Istotną statystycznie różnicę po 52 tygodniach terapii zgłoszono w przypadku zaburzeń układu nerwowego ogółem, zaburzeń naczyniowych ogółem, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych ogółem, w przypadku pozostałych różnica nie była istotna statystycznie.

Z kolei najczęściej ($\geq 15\%$ w jednej z grup) raportowanymi poszczególnymi TEAE były: zmniejszenie GFR (odpowiednio u ok. 24% vs ok. 8%), nadciśnienie (odpowiednio u ok. 20% vs ok. 8%), biegunka (odpowiednio u ok. 19% vs ok. 12%), zakażenia górnych dróg oddechowych (odpowiednio u ok. 17% vs ok. 15%) i ból głowy (odpowiednio u ok. 17% vs ok. 6%), w badaniu *AURORA 1* oraz zmniejszenie GFR (odpowiednio u ok. 30% vs ok. 14%), biegunka (odpowiednio u 18% vs ok. 16%), nudności (odpowiednio u 18% vs 8%), kaszel (odpowiednio u 18% vs ok. 3%), wymioty (odpowiednio u ok. 17% vs ok. 11%), nadciśnienie (odpowiednio u ok. 17% vs ok. 9%), zakażenia górnych dróg oddechowych (odpowiednio u ok. 14% vs ok. 16%) w badaniu *AURA-LV*. Spośród wymienionych zaburzeń istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami stwierdzono w przypadku zmniejszenia GFR, kaszlu (w obu badaniach), nadciśnienia, bólu głowy (w badaniu *AURORA 1*), nudności (w badaniu *AURA-LV*).

W przypadku ostrej niewydolności nerek, różnica w częstości występowania w 3-letnim okresie obserwacji w ramach badań *AURORA 1* i kontynuacji *AURORA 2* między grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie. Z kolei w badaniu *AURA-LV* stwierdzono, że w przypadku tego TEAE różnica jest istotna statystycznie na niekorzyść grupy badanej. Warto jednakże zwrócić uwagę, że w badaniu *AURORA 1* postępujące toczniowe zapalenie nerek oraz białkomocz świadczący o nieskuteczności leczenia, a także hipokaliemię raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej MMF w porównaniu do grupy leczonej interwencją badaną.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)

AESI obejmowały znane działania niepożądane inhibitorów kalcyneuryny i/lub zdarzenia niepożądane związane z chorobą, przede wszystkim zaburzenia czynności nerek oraz nadciśnienie, a także cukrzycę, hiperkaliemię, zaburzenia elektrolitów oraz zakażenia drobnoustrojami oportunistycznymi.

W dokumencie *EMA EPAR 2022* wskazano, że ostrą niewydolność nerek i przewlekłą chorobę nerek zgłoszono u odpowiednio 33,3% i 30,0% chorych leczonych VCS+MMF w porównaniu z odpowiednio 17,7% i 22,9% chorych otrzymujących MMF w pierwszym roku leczenia. Spośród chorych z ostrą niewydolnością nerek, zdecydowana większość miała obniżony GFR, 26,2% w grupie badanej i 9,4% w grupie kontrolnej, co skutecznie kontrolowano poprzez przerwanie leczenia lub modyfikację dawkowania. Jak podkreślono w dokumencie, maksymalne średnie zmniejszenie skorygowanego eGFR względem wartości początkowej w grupie VCS+MMF wystąpiło w 4. tygodniu i wyniosło -3,4 ml/min/1,73 m². Średnie wartości GFR pozostawały następnie stabilne i nie było oznak zmniejszania się średnich wartości GFR w czasie, w badaniu *AURORA 2* do 36. miesiąca leczenia.

W dokumencie *EMA EPAR 2022* zwrócono uwagę, że zwiększone ryzyko ostrej niewydolności nerek obserwowane w przypadku woklosporyny w porównaniu ze standardową terapią (MMF podawanym w skojarzeniu ze steroidami) wynikało głównie z odwracalnego zmniejszenia GFR. Co więcej, podkreślono, że nie ma dowodów na przewlekłe działania nefrotoksyczne woklosporyny, a ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek uważa się za możliwe do opanowania poprzez staranne monitorowanie GFR oraz modyfikację dawki lub przerwanie leczenia w przypadku zmniejszenia GFR.

W badaniu *AURORA 1* nadciśnienie zgłoszono u ok. 20% chorych w ramieniu VCS+MMF oraz u ok. 8% chorych w ramieniu MMF. Zgodnie z wytycznymi protokołu dotyczącymi utrzymania prawidłowego ciśnienia krwi poprzez stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych, chorym z nadciśnieniem przepisano do stosowania podczas badania blokery kanału wapniowego (33% vs 21%) oraz beta-blokery (18% vs 11%). Podobny odsetek chorych w grupie badanej i kontrolnej (odpowiednio 32% i 30%) otrzymał leki moczopędne. Większość przypadków nadciśnienia tętniczego była łagodna lub umiarkowana. Co więcej, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w średnim ciśnieniu krwi między grupami leczenia.

Dodatkowo w dokumencie *EMA EPAR 2022* wskazano, że częstość występowania MACE skorygowana o czas leczenia w połączonej populacji chorych na LN (tj. z badań *AURA-LV*

i *AURORA 1*) była mniejsza w grupie woklosporyny (1,7 zdarzeń na 100 pacjento-lat) niż w grupie kontrolnej (2,1 zdarzeń na 100 pacjento-lat).

U żadnego chorego w grupie VCS+MMF w badaniu *AURORA 1* nie odnotowano cukrzycy lub hiperglikemii (w porównaniu z jednym z każdego zdarzenia w ramieniu otrzymującym standardową terapię). Z kolei w badaniu *AURA-LV* odnotowano po 1 przypadku cukrzycy w grupie badanej i kontrolnej.

W dokumencie *EMA EPAR 2022* wskazano, że zakażenia oportunistyczne występowały rzadko (10,9% w grupie badanej vs 6,4% w grupie kontrolnej). Ciężkie zakażenia oportunistyczne odnotowano u 1,1% (3 chorych) leczonych VCS+MMF i u 0,8% (2 chorych) leczonych MMF. Częstość występowania zakażeń oportunistycznych w badaniu *AURORA 2* była większa w grupie otrzymującej woklosporynę w porównaniu z grupą otrzymującą standardową terapię (5,2% vs 1,0%), jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Jak wskazano w dokumencie *EMA EPAR 2022*, rozpoznanie nowotworu złośliwego zgłoszono u 4 chorych otrzymujących VCS+MMF, jednak ze względu na niską częstość występowania i różnorodność obserwowanych przypadków nowotworów złośliwych nie jest możliwe sformułowanie wiarygodnych wniosków w tym obszarze. Informacje dotyczące ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych opisano w *ChPL Lupkynis®*.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Częstość występowania TEAE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NTT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>AURORA 1</i> (Rovin 2021)	52 tyg.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	115 (64,6)	178	101 (56,7)	178	1,39 (0,91; 2,13)	0,08 (-0,02; 0,18)	n/d	NIE
<i>AURORA 2</i> (EMA EPAR 2022)	2 lata		57 (49,1)	116	43 (43,0)	100	1,28 (0,75; 2,19)	0,06 (-0,07; 0,19)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze o ciężkim stopniu nasilenia	10 (5,6)	178	7 (3,9)	178	1,45 (0,54; 3,91)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
<i>AURORA 2</i> (EMA EPAR 2022)	2 lata	Ciężkie zakażenia oportunistyczne (TEAE będące AESI)	6 (5,2)	116	1 (1,0) ²⁴	100	5,40 (0,64; 45,64)	0,04 (-0,0030; 0,09)	n/d	NIE
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Zakażenia górnych dróg oddechowych	12 (13,5)	89	14 (15,9)	88	0,82 (0,36; 1,90)	-0,02 (-0,13; 0,08)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		31 (17,4)	178	26 (14,6)	178	1,23 (0,70; 2,18)	0,03 (-0,05; 0,10)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		20 (11,2)	178	18 (10,1)	178	1,13 (0,57; 2,21)	0,01 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE

²⁴ w publikacji wskazano odsetek 0,8%, 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

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NTT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych								
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	Zakażenie dróg moczowych	8 (9,0)	89	5 (5,7)	88	1,64 (0,51; 5,22)	0,03 (-0,04; 0,11)	n/d	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.		19 (10,7)	178	13 (7,3)	178	1,52 (0,72; 3,17)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	Zapalenie płuc	7 (7,9)	89	2 (2,3)	88	3,67 (0,74; 18,19)	0,06 (-0,01; 0,12)	n/d	NIE
		Wirusowe zakażenie przewodu pokarmowego	6 (6,7)	89	2 (2,3)	88	3,11 (0,61; 15,84)	0,04 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	Zapalenie żołądka i jelit	9 (5,1)	178	10 (5,6)	178	0,89 (0,35; 2,26)	-0,01 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	Półpasiec	5 (5,6)	89	5 (5,7)	88	0,99 (0,28; 3,54)	-0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.		14 (7,9)	178	9 (5,1)	178	1,60 (0,68; 3,81)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	Grypa	12 (6,7)	178	10 (5,6)	178	1,21 (0,51; 2,89)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	5 (5,6)	89	3 (3,4)	88	1,69 (0,39; 7,28)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
	52 tyg.	Zapalenie gardła	3 (1,7)	178	9 (5,1)	178	0,32 (0,09; 1,21)	-0,03 (-0,07; 0,0036)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NTT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
AURORA 1 (NICE 2022)		Zapalenie płuc	9 (5,1)	178	11 (6,2)	178	0,81 (0,33; 2,00)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	Zapalenie oskrzeli	2 (2,2)	89	3 (3,4)	88	0,65 (0,11; 4,00)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.		3 (1,7)	178	10 (5,6)	178	0,29 (0,08; 1,06)	-0,04 (-0,08; -0,0006)	NNT=25 (13; 1667)	TAK
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	Zapalenie błony śluzowej żołądka	2 (2,2)	89	5 (5,7)	88	0,38 (0,07; 2,02)	-0,03 (-0,09; 0,02)	n/d	NIE
		Kandydoza jamy ustnej	2 (2,2)	89	0 (0,0)	88	7,39 (0,46; 119,09)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
AURORA 1 + AURORA 2 (Saxena 2022_poster)	3 lata	Zakażenie koronawirusem	7 (6,0)	116	12 (12,0)	100	0,47 (0,18; 1,25)	-0,06 (-0,14; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
AURORA 1 (Rovin 2021)	52 tyg.	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	35 (19,7)	178	29 (16,3)	178	1,26 (0,73; 2,16)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	Niedokrwistość	13 (14,6)	89	7 (8,0)	88	1,98 (0,75; 5,22)	0,07 (-0,03; 0,16)	n/d	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.		21 (11,8)	178	10 (5,6)	178	2,25 (1,03; 4,92)	0,06 (0,0036; 0,12)	NNH=16 (8; 277)	TAK

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NTT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	Niedokrwistość z niedoboru żelaza	5 (5,6)	89	0 (0,0)	88	7,65 (1,30; 45,08)	0,06 (0,0043; 0,11)	NNH=16 (9; 232)	TAK
		Leukopenia	1 (1,1)	89	6 (6,8)	88	0,16 (0,02; 1,32)	-0,06 (-0,11; 0,00)	n/d	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	Leukopenia	7 (3,9)	178	10 (5,6)	178	0,69 (0,26; 1,85)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
		Neutropenia	8 (4,5)	178	6 (3,4)	178	1,35 (0,46; 3,97)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
AURORA 1 (Rovin 2021)	52 tyg.	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	25 (14,0)	178	37 (20,8)	178	0,62 (0,36; 1,09)	-0,07 (-0,15; 0,01)	n/d	NIE
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	Hipokaliemia (TEAE będące AESI)	12 (13,5)	89	9 (10,2)	88	1,37 (0,55; 3,43)	0,03 (-0,06; 0,13)	n/d	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.		3 (1,7)	178	10 (5,6)	178	0,29 (0,08; 1,06)	-0,04 (-0,08; -0,0006)	NNT=25 (13; 1667)	TAK
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	Cukrzyca (TEAE będące AESI)	1 (1,1)	89	1 (1,1)	88	0,99 (0,06; 16,06)	-0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.		0 (0,0)	178	1 (0,6)	178	0,14 (0,00; 6,82)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Hiperglikemia (TEAE będące AESI)	0 (0,0)	178	1 (0,6)	178	0,14 (0,00; 6,82)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	Zmniejszony apetyt	7 (7,9)	89	2 (2,3)	88	3,67 (0,74; 18,19)	0,06 (-0,01; 0,12)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NTT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia psychiczne										
<i>AURA-LV (NICE 2022)</i>	48 tyg.	Bezsenna	4 (4,5)	89	4 (4,5)	88	0,99 (0,24; 4,08)	-0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>AURORA 1 (Rovin 2021)</i>	52 tyg.	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	47 (26,4)	178	27 (15,2)	178	2,01 (1,18; 3,40)	0,11 (0,03; 0,20)	NNH=9 (5; 33)	TAK
<i>AURA-LV (NICE 2022)</i>	48 tyg.	Ból głowy	10 (11,2)	89	11 (12,5)	88	0,89 (0,36; 2,21)	-0,01 (-0,11; 0,08)	n/d	NIE
<i>AURORA 1 (NICE 2022)</i>	52 tyg.		30 (16,9)	178	11 (6,2)	178	3,08 (1,49; 6,36)	0,11 (0,04; 0,17)	NNH=9 (5; 25)	TAK
<i>AURA-LV (NICE 2022)</i>	48 tyg.	Zawroty głowy	5 (5,6)	89	1 (1,1)	88	5,18 (0,59; 45,26)	0,04 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka										
Zaburzenia serca										
<i>AURA-LV (NICE 2022)</i>	48 tyg.	Częstoskurcz	2 (2,2)	89	1 (1,1)	88	2,00 (0,18; 22,46)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia naczyniowe										
<i>AURORA 1</i> (Rovin 2021)	52 tyg.	Zaburzenia naczyniowe ogółem	38 (21,3)	178	23 (12,9)	178	1,83 (1,04; 3,22)	0,08 (0,01; 0,16)	NNH=12 (6; 100)	TAK
<i>AURORA 2</i> (EMA EPAR 2022)	2 lata		10 (8,6)	116	13 (13,0)	100	0,63 (0,26; 1,51)	-0,04 (-0,13; 0,04)	n/d	NIE
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Nadciśnienie (TEAE będące AESI)	15 (16,9)	89	8 (9,1)	88	2,03 (0,81; 5,06)	0,08 (-0,02; 0,18)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		36 (20,2)	178	15 (8,4)	178	2,75 (1,45; 5,24)	0,12 (0,05; 0,19)	NNH=8 (5; 20)	TAK
<i>AURORA 1 + AURORA 2</i> (Saxena 2022_poster)	3 lata		31 (26,7)	116	13 (13,0)	100	2,44 (1,20; 4,98)	0,14 (0,03; 0,24)	NNH=7 (4; 33)	TAK
<i>AURORA 2</i> (EMA EPAR 2022)	2 lata		10 (8,6)	116	7 (7,0)	100	1,25 (0,46; 3,42)	0,02 (-0,06; 0,09)	n/d	NIE
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Zwiększone ciśnienie krwi	3 (3,4)	89	1 (1,1)	88	3,03 (0,31; 29,75)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>AURORA 1</i> (Rovin 2021)	52 tyg.	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	26 (14,6)	178	17 (9,6)	178	1,62 (0,85; 3,10)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.		16 (18,0)	89	3 (3,4)	88	6,21 (1,74; 22,16)	0,15 (0,06; 0,23)	NNH=6 (4; 16)	TAK
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.	Kaszel	13 (7,3)	178	3 (1,7)	178	4,60 (1,29; 16,42)	0,06 (0,01; 0,10)	NNH=16 (10; 100)	TAK

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NTT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>AURORA 1</i> (Rovin 2021)	52 tyg.	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	83 (46,6)	178	61 (34,3)	178	1,68 (1,09; 2,57)	0,12 (0,02; 0,22)	NNH=8 (4; 50)	TAK
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Biegunka	16 (18,0)	89	14 (15,9)	88	1,16 (0,53; 2,54)	0,02 (-0,09; 0,13)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		34 (19,1)	178	22 (12,4)	178	1,67 (0,94; 3,00)	0,07 (-0,01; 0,14)	n/d	NIE
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Nudności	16 (18,0)	89	7 (8,0)	88	2,54 (0,99; 6,51)	0,10 (0,0025; 0,20)	NNH=10 (5; 400)	TAK
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		10 (5,6)	178	17 (9,6)	178	0,56 (0,25; 1,27)	-0,04 (-0,09; 0,02)	n/d	NIE
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Wymioty	15 (16,9)	89	10 (11,4)	88	1,58 (0,67; 3,74)	0,05 (-0,05; 0,16)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		5 (2,8)	178	12 (6,7)	178	0,40 (0,14; 1,16)	-0,04 (-0,08; 0,0048)	n/d	NIE
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Niestrawność	6 (6,7)	89	4 (4,5)	88	1,52 (0,41; 5,58)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		10 (5,6)	178	3 (1,7)	178	3,47 (0,94; 12,84)	0,04 (0,0006; 0,08)	NNH=25 (12; 1666)	TAK
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Ból nadbrzusza	5 (5,6)	89	5 (5,7)	88	0,99 (0,28; 3,54)	-0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NTT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.		13 (7,3)	178	1 (0,6)	178	13,95 (1,80; 107,78)	0,07 (0,03; 0,11)	NNH=14 (9; 33)	TAK
		Ból brzucha	10 (5,6)	178	2 (1,1)	178	5,24 (1,13; 24,26)	0,04 (0,01; 0,08)	NNH=25 (12; 100)	TAK
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	Przerost dziąseł	3 (3,4)	89	0 (0,0)	88	7,48 (0,77; 72,81)	0,03 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
AURORA 1 (Rovin 2021)	52 tyg.	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	42 (23,6)	178	31 (17,4)	178	1,46 (0,87; 2,46)	0,06 (-0,02; 0,15)	n/d	NIE
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	Łysienie	7 (7,9)	89	2 (2,3)	88	3,67 (0,74; 18,19)	0,06 (-0,01; 0,12)	n/d	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.		10 (5,6)	178	5 (2,8)	178	2,06 (0,69; 6,15)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	Nadmierne owłosienie	3 (3,4)	89	0 (0,0)	88	7,48 (0,77; 72,81)	0,03 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
AURORA 1 (Rovin 2021)	52 tyg.	Zaburzenia mięśniowo-	40 (22,5)	178	46 (25,8)	178	0,83 (0,51; 1,35)	-0,03 (-0,12; 0,06)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		szkieletowe i tkanki łącznej ogółem								
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Ból stawów	9 (10,1)	89	7 (8,0)	88	1,30 (0,46; 3,66)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		8 (4,5)	178	17 (9,6)	178	0,45 (0,19; 1,06)	-0,05 (-0,10; 0,0023)	n/d	NIE
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Ból pleców	8 (9,0)	89	3 (3,4)	88	2,80 (0,72; 10,92)	0,06 (-0,01; 0,13)	n/d	NIE
		Skurcze mięśni	5 (5,6)	89	3 (3,4)	88	1,69 (0,39; 7,28)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.	Toczeń rumieniowaty układowy	8 (4,5)	178	10 (5,6)	178	0,79 (0,30; 2,05)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych (TEAE będące AESI)										
<i>AURORA 1</i> (Rovin 2021)	52 tyg.	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	26 (14,6)	178	37 (20,8)	178	0,65 (0,38; 1,13)	-0,06 (-0,14; 0,02)	n/d	NIE
<i>AURORA 2</i> (EMA EPAR 2022)	2 lata		21 (18,1)	116	10 (10,0)	100	1,99 (0,89; 4,46)	0,08 (-0,01; 0,17)	n/d	NIE
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Ostra niewydolność nerek	5 (5,6)	89	0 (0,0)	88	7,65 (1,30; 45,08)	0,06 (0,0043; 0,11)	NNH=16 (9; 232)	TAK
<i>AURORA 1 + AURORA 2</i> (Saxena 2022_poster)	3 lata		3 (2,6)	116	0 (0,0)	100	6,55 (0,67; 64,05)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.	Zaburzenia czynności nerek	13 (7,3)	178	6 (3,4)	178	2,26 (0,84; 6,08)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NTT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
AURORA 1 + AURORA 2 (Saxena 2022_poster)	3 lata		6 (5,2)	116	2 (2,0)	100	2,67 (0,53; 13,55)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE	
AURORA 2 (EMA EPAR 2022)	2 lata		4 (3,4)	116	2 (2,0)	100	1,75 (0,31; 9,76)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE	
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	Toczniove zapalenie nerek	2 (1,1)	178	12 (6,7)	178	0,16 (0,03; 0,71)	-0,06 (-0,10; -0,02)	NNT=17 (10; 50)	TAK	
AURORA 2 (EMA EPAR 2022)	2 lata		10 (8,6)	116	4 (4,0)	100	2,26 (0,69; 7,46)	0,05 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE	
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	Białkomocz	0 (0,0)	178	8 (4,5)	178	0,13 (0,03; 0,53)	-0,04 (-0,08; -0,01)	NNT=25 (13; 100)	TAK	
AURORA 2 (EMA EPAR 2022)	2 lata		4 (3,4)	116	1 (1,0)	100	3,54 (0,39; 32,16)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE	
Ostra niewydolność nerek i przewlekła choroba nerek – AESI											
AURORA 2 (EMA EPAR 2022)	2 lata	Ostra niewydolność nerek i przewlekła choroba nerek	Ogółem	21 (18,1)	116	12 (12,0)	100	1,62 (0,75; 3,49)	0,06 (-0,03; 0,16)	n/d	NIE
			TEAE prowadzące do modyfikacji dawki	4 (3,4)	116	2 (2,0)	100	1,75 (0,31; 9,76)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
			TEAE prowadzące do przerwania leczenia	7 (6,0)	116	6 (6,0)	100	1,01 (0,33; 3,10)	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
			Ciężkie TEAE	2 (1,7)	116	5 (5,0)	100	0,33 (0,06; 1,76)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
		Dowolne toksyczne działanie na nerki	21 (18,1)	116	12 (12,0)	100	1,62 (0,75; 3,49)	0,06 (-0,03; 0,16)	n/d	NIE	
		Toczniove zapalenie nerek	10 (8,6)	116	4 (4,0)	100	2,26 (0,69; 7,46)	0,05 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE	

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NTT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Zaburzenia czynności nerek	4 (3,4)	116	2 (2,0)	100	1,75 (0,31; 9,76)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
		Białkomocz	4 (3,4)	116	1 (1,0)	100	3,54 (0,39; 32,16)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
		Zespół nerczycowy	0 (0,0)	116	2 (2,0)	100	0,11 (0,01; 1,85)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi										
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>AURORA 1 (Rovin 2021)</i>	52 tyg.	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	36 (20,2)	178	32 (18,0)	178	1,16 (0,68; 1,96)	0,02 (-0,06; 0,10)	n/d	NIE
<i>AURA-LV (NICE 2022)</i>	48 tyg.	Obrzęk obwodowy	9 (10,1)	89	8 (9,1)	88	1,13 (0,41; 3,06)	0,01 (-0,08; 0,10)	n/d	NIE
<i>AURORA 1 (NICE 2022)</i>	52 tyg.		11 (6,2)	178	11 (6,2)	178	1,00 (0,42; 2,37)	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
<i>AURA-LV (NICE 2022)</i>	48 tyg.	Gorączka	6 (6,7)	89	1 (1,1)	88	6,29 (0,74; 53,36)	0,06 (-0,0006; 0,11)	n/d	NIE
		Obrzęk	2 (2,2)	89	1 (1,1)	88	2,00 (0,18; 22,46)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>AURORA 1 (Rovin 2021)</i>	52 tyg.	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	60 (33,7)	178	31 (17,4)	178	2,41 (1,47; 3,96)	0,16 (0,07; 0,25)	NNH=6 (4; 14)	TAK
<i>AURORA 2 (EMA EPAR 2022)</i>	2 lata		24 (20,7)	116	16 (16,0)	100	1,37 (0,68; 2,75)	0,05 (-0,06; 0,15)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Zmniejszenie GFR (TEAE będące AESI)	27 (30,3)	89	12 (13,6)	88	2,76 (1,29; 5,89)	0,17 (0,05; 0,29)	NNH=5 (3; 20)	TAK
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		43 (24,2)	178	15 (8,4)	178	3,46 (1,84; 6,50)	0,16 (0,08; 0,23)	NNH=6 (4; 12)	TAK
<i>AURORA 1 + AURORA 2</i> (Saxena 2022_poster)	3 lata		28 (24,1)	116	9 (9,0)	100	3,22 (1,44; 7,20)	0,15 (0,06; 0,25)	NNH=6 (4; 16)	TAK
<i>AURORA 2</i> (EMA EPAR 2022)	2 lata		12 (10,3)	116	5 (5,0)	100	2,19 (0,74; 6,45)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Dyslipidemia	6 (6,7)	89	6 (6,8)	88	0,99 (0,31; 3,19)	-0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
<i>AURORA 2</i> (EMA EPAR 2022)	2 lata	Zmniejszenie liczby neutrofilii	2 (1,7)	116	3 (3,0)	100	0,57 (0,09; 3,46)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										

6.6. TEAE prowadzące do przerwania leczenia

Najczęściej raportowanymi TEAE prowadzącymi do przerwania leczenia były zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem w badaniu *AURA-LV* (7,9% w VCS+MMF vs 2,3% w MMF) oraz zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem w badaniu *AURORA 1* (4,5% w VCS+MMF vs 8,4% w MMF) [REDACTED]. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Dla większości raportowanych zdarzeń różnica w częstości występowania nie była istotna statystycznie. Jedynie w badaniu *AURA-LV* zmniejszenie GFR raportowano częściej w grupie VCS+MMF (7,9%) niż w grupie MMF (1,1%), a różnica między grupami była istotna statystycznie. Równocześnie w badaniach *AURORA 1* [REDACTED] różnica między grupami dla tego zdarzenia nie była istotna statystycznie, a co więcej przypadki zmniejszenia GFR raportowano częściej w grupie kontrolnej.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 27.
Częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	3 (3,4)	89	1 (1,1)	88	3,03 (0,31; 29,75)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		3 (1,7)	178	4 (2,2)	178	0,75 (0,16; 3,38)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Zapalenie płuc	2 (2,2)	89	0 (0,0)	88	7,39 (0,46; 119,09)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		1 (0,6)	178	2 (1,1)	178	0,50 (0,04; 5,53)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	3 (3,4)	89	1 (1,1)	88	3,03 (0,31; 29,75)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia naczyniowe										
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	Zaburzenia naczyniowe ogółem	2 (1,1)	178	0 (0,0)	178	7,43 (0,46; 119,27)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	Nadciśnienie	2 (1,1)	178	0 (0,0)	178	7,43 (0,46; 119,27)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	0 (0,0)	89	2 (2,3)	88	0,13 (0,01; 2,13)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	1 (1,1)	89	2 (2,3)	88	0,49 (0,04; 5,49)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.		1 (0,6)	178	2 (1,1)	178	0,50 (0,04; 5,53)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	Toczeń rumieniowaty układowy	1 (0,6)	178	2 (1,1)	178	0,50 (0,04; 5,53)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.		2 (2,2)	89	3 (3,4)	88	0,65 (0,11; 4,00)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	8 (4,5)	178	15 (8,4)	178	0,51 (0,21; 1,24)	-0,04 (-0,09; 0,01)	n/d	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	Zaburzenia czynności nerek	4 (2,2)	178	4 (2,2)	178	1,00 (0,25; 4,06)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	Toczniove zapalenie nerek	2 (1,1)	178	5 (2,8)	178	0,39 (0,08; 2,05)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	Białkomocz	0 (0,0)	178	4 (2,2)	178	0,13 (0,02; 0,95)	-0,02 (-0,05; 0,0017)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	7 (7,9)	89	2 (2,3)	88	3,67 (0,74; 18,19)	0,06 (-0,01; 0,12)	n/d	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.		4 (2,2)	178	4 (2,2)	178	1,00 (0,25; 4,06)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	Zmniejszenie GFR	7 (7,9)	89	1 (1,1)	88	7,43 (0,89; 61,68)	0,07 (0,01; 0,13)	14 (7; 100)	TAK
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.		3 (1,7)	178	4 (2,2)	178	0,75 (0,16; 3,38)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				

6.7. TEAE prowadzące do modyfikacji dawki

Najczęściej zgłaszanymi TEAE prowadzącymi do modyfikacji dawki były zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych oraz zaburzenia z kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem w badaniach *AURA-LV*, *AURORA 1* i [REDACTED] w ramieniu VCS+MMF zgłoszono u odpowiednio ok. 29%, ok. 24% [REDACTED], a w ramieniu MMF u odpowiednio ok. 10%, ok. 6% [REDACTED] chorych. Różnica między grupami była istotna statystycznie w przypadku *AURA-LV* i *AURORA 1*, [REDACTED]

Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych w większości dotyczyły zmniejszenia GFR. W badaniach *AURA-LV*, *AURORA 1* [REDACTED] 2 w ramieniu VCS+MMF zmniejszenie GFR zgłoszono u odpowiednio ok. 29%, ok. 23% [REDACTED], a w ramieniu MMF u odpowiednio ok. 9%, ok. 6% [REDACTED] chorych. Różnica między grupami była istotna statystycznie we wszystkich badaniach. Należy podkreślić, że zmniejszenie GFR jest znanym i oczekiwanym zdarzeniem niepożądanym. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Lupkynis®* dawkę woklosporyny należy dostosować w oparciu o wartość eGFR. Jak wskazano w *ChPL Lupkynis®* w pierwszych czterech tygodniach leczenia woklosporyną obserwowane jest obniżenie hemodynamiczne w zakresie eGFR, które można kontrolować poprzez dostosowanie dawki, które co ważniejsze – ulega następnie stabilizacji, nawet jeśli leczenie jest kontynuowane.

Zaburzenia z kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem w badaniach *AURA-LV*, *AURORA 1* [REDACTED] w ramieniu VCS+MMF zgłoszono u odpowiednio ok. 17%, ok. 13% [REDACTED], a w ramieniu MMF u odpowiednio ok. 10%, ok. 14% [REDACTED] chorych. Różnice między grupami w żadnym z badań nie były istotne statystycznie.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 28.
Częstość występowania TEAE prowadzących do modyfikacji dawki

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	15 (16,9)	89	9 (10,2)	88	1,78 (0,73; 4,31)	0,07 (-0,03; 0,17)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		23 (12,9)	178	24 (13,5)	178	0,95 (0,52; 1,76)	-0,01 (-0,08; 0,06)	n/d	NIE
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Zakażenia górnych dróg oddechowych	2 (2,2)	89	0 (0,0)	88	7,39 (0,46; 119,09)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		4 (2,2)	178	3 (1,7)	178	1,34 (0,30; 6,08)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Półpasiec	3 (3,4)	89	2 (2,3)	88	1,50 (0,24; 9,20)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		5 (2,8)	178	1 (0,6)	178	5,12 (0,59; 44,24)	0,02 (-0,0042; 0,05)	n/d	NIE
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Wirusowe zakażenie przewodu pokarmowego	2 (2,2)	89	2 (2,3)	88	0,99 (0,14; 7,18)	-0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		5 (2,8)	178	2 (1,1)	178	2,54 (0,49; 13,29)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Zapalenie płuc	3 (3,4)	89	1 (1,1)	88	3,03 (0,31; 29,75)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.		4 (2,2)	178	5 (2,8)	178	0,80 (0,21; 3,01)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	Gruźlica płuc	3 (3,4)	89	0 (0,0)	88	7,48 (0,77; 72,81)	0,03 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	Biegunka bakteryjna	2 (1,1)	178	1 (0,6)	178	2,01 (0,18; 22,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Wirusowe zakażenie górných dróg oddechowych	1 (0,6)	178	2 (1,1)	178	0,50 (0,04; 5,53)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Zapalenie oskrzeli	0 (0,0)	178	3 (1,7)	178	0,13 (0,01; 1,29)	-0,02 (-0,04; 0,0049)	n/d	NIE
		Grypa	0 (0,0)	178	2 (1,1)	178	0,13 (0,01; 2,16)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	5 (2,8)	178	1 (0,6)	178	5,12 (0,59; 44,24)	0,02 (-0,0042; 0,05)	n/d	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	Leukopenia	2 (1,1)	178	1 (0,6)	178	2,01 (0,18; 22,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Niedokrwistość	2 (1,1)	178	0 (0,0)	178	7,43 (0,46; 119,27)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Neutropenia	2 (1,1)	178	0 (0,0)	178	7,49 (0,46; 119,27)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	4 (4,5)	89	2 (2,3)	88	2,02 (0,36; 11,34)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.		5 (2,8)	178	1 (0,6)	178	5,12 (0,59; 44,24)	0,02 (-0,0042; 0,05)	n/d	NIE
		Ból głowy	2 (1,1)	178	0 (0,0)	178	7,43 (0,46; 119,27)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Migrena	2 (1,1)	178	0 (0,0)	178	7,43 (0,46; 119,27)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Zaburzenia naczyniowe ogółem	3 (3,4)	89	1 (1,1)	88	3,03 (0,31; 29,75)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		4 (2,2)	178	0 (0,0)	178	7,52 (1,05; 53,80)	0,02 (-0,0017; 0,05)	n/d	NIE
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Nadciśnienie	3 (3,4)	89	0 (0,0)	88	7,48 (0,77; 72,81)	0,03 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		3 (1,7)	178	0 (0,0)	178	7,47 (0,77; 72,31)	0,02 (-0,0049; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	4 (4,5)	89	0 (0,0)	88	7,56 (1,05; 54,61)	0,04 (-0,0027; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	5 (5,6)	89	4 (4,5)	88	1,25 (0,32; 4,82)	0,01 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		10 (5,6)	178	7 (3,9)	178	1,45 (0,54; 3,91)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Zapalenie błony śluzowej żołądka	1 (1,1)	89	2 (2,3)	88	0,49 (0,04; 5,49)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		2 (1,1)	178	0 (0,0)	178	7,43 (0,46; 119,27)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Ból nadbrzusza	2 (2,2)	89	0 (0,0)	88	7,39 (0,46; 119,09)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	Biegunka	3 (1,7)	178	2 (1,1)	178	1,51 (0,25; 9,14)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		Nudności	3 (1,7)	178	1 (0,6)	178	3,03 (0,31; 29,45)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	1 (1,1)	89	2 (2,3)	88	0,49 (0,04; 5,49)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	Toczeń rumieniowaty układuwy	2 (1,1)	178	2 (1,1)	178	1,00 (0,14; 7,18)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	4 (4,5)	89	4 (4,5)	88	0,99 (0,24; 4,08)	-0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.		9 (5,1)	178	3 (1,7)	178	3,11 (0,83; 11,67)	0,03 (-0,0036; 0,07)	n/d	NIE
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	Ostra niewydolność nerek	2 (2,2)	89	0 (0,0)	88	7,39 (0,46; 119,09)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
AURORA 1 (NICE 2022)	52 tyg.	Zaburzenia czynności nerek	2 (2,2)	89	1 (1,1)	88	2,00 (0,18; 22,46)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
			7 (3,9)	178	1 (0,6)	178	7,25 (0,88; 59,51)	0,03 (0,0031; 0,06)	NNH=33 (16; 322)	TAK
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
AURA-LV (NICE 2022)	48 tyg.	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	2 (2,2)	89	0 (0,0)	88	7,39 (0,46; 119,09)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem	26 (29,2)	89	9 (10,2)	88	3,62 (1,58; 8,28)	0,19 (0,08; 0,30)	NNH=5 (3; 12)	TAK
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		43 (24,2)	178	11 (6,2)	178	4,84 (2,40; 9,74)	0,18 (0,11; 0,25)	NNH=5 (4; 9)	TAK
<i>AURA-LV</i> (NICE 2022)	48 tyg.	Zmniejszenie GFR	26 (29,2)	89	8 (9,1)	88	4,13 (1,75; 9,74)	0,20 (0,09; 0,31)	NNH=5 (3; 11)	TAK
<i>AURORA 1</i> (NICE 2022)	52 tyg.		40 (22,5)	178	11 (6,2)	178	4,40 (2,18; 8,90)	0,16 (0,09; 0,23)	NNH=6 (4; 11)	TAK

6.8. Parametry laboratoryjne

Dysfunkcja nerek, hiperkaliemia, cukrzyca i wzrost ciśnienia krwi są dobrze znanymi działaniami niepożądanymi CNI. W związku z powyższym w ramach oceny bezpieczeństwa w badaniach dodatkowo monitorowano takie parametry laboratoryjne jak:

- stężenia potasu i magnezu we krwi;
- stężenie glukozy we krwi;
- stężenie lipidów we krwi;
- ciśnienie tętnicze krwi.

W badaniu *AURA-LV*:

- średnie ciśnienie krwi obniżyło się względem wartości początkowych w obu grupach terapeutycznych i pozostało niższe niż wartości początkowe przez cały czas trwania badania;
- stwierdzono niewielki wpływ VCS na stężenie potasu w surowicy, żaden chory nie wycofał się z badania z powodu hiperkaliemii;
- żaden chory nie wycofał się z badania z powodu hipomagnezemii;

W badaniu *AURORA 1*:

- odnotowano niewielki wzrost średniego skurczowego ciśnienia krwi w grupie otrzymującej woklosporynę w 2. tygodniu o 3,9 mm Hg, ciśnienie powróciło do wartości wyjściowych w 8. tygodniu. Ogólnie nastąpiła poprawa średniego ciśnienia krwi w okresie badania bez statystycznie istotnej różnicy między grupami;
- średnie stężenia magnezu i potasu utrzymywały się w granicach normy w obu badanych grupach;
- nowo rozpoznaną cukrzycę zgłoszono u 1 chorego w grupie kontrolnej. Średnie stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) i glukozy w surowicy pozostawało stabilne w obu grupach przez cały okres badania;
- średnie stężenie lipidów (cholesterol całkowity, cholesterol LDL i trójglicerydy) na początku badania było powyżej normy. W czasie trwania badania w obu grupach obserwowano redukcję stężenia lipidów (oznaczającą poprawę), przy czym w grupie badanej redukcja stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL była istotnie statystycznie większa w porównaniu do grupy kontrolnej w 52. tygodniu.

Szczegóły dotyczące zmiany wyników lipidowych w badaniu *AURORA 1* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.
Średnia zmiana parametrów laboratoryjnych (lipidy)

Badanie	OBS	VCS+MMF		MMF		LSMD (95% CI)	IS [^]
		Średnia LS (SD)	N	Średnia LS (SD)	N		
Średnia zmiana stężenia cholesterolu całkowitego [mg/dl]							
<i>AURORA 1</i> (<i>Rovin 2021</i>)	24 tyg.	-73,8 (95,5)	174	-40,6 (96,3)	168	-24,3 (-38,4; -10,2)	TAK p=0,0008
	52 tyg.	-82,8 (89,6)	163	-53,8 (101,1)	148	-19,3 (-32,7; -5,8)	TAK p=0,0050
Średnia zmiana stężenia cholesterolu HDL [mg/dl]							
<i>AURORA 1</i> (<i>Rovin 2021</i>)	24 tyg.	-7,5 (18,5)	174	-8,2 (19,4)	168	-0,4 (-3,4; 2,6)	NIE p=0,8083
	52 tyg.	-5,9 (20,2)	163	-5,5 (18,5)	148	-1,8 (-5,2; 1,6)	NIE p=0,3030
Średnia zmiana stężenia cholesterolu LDL [mg/dl]							
<i>AURORA 1</i> (<i>Rovin 2021</i>)	24 tyg.	-49,1 (76,0)	158	-31,2 (71,5)	150	-12,2 (-23,9; -0,6)	TAK p=0,0397
	52 tyg.	-57,8 (75,6)	149	-36,7 (81,7)	137	-13,7 (-24,4; -2,9)	TAK p=0,0131
Średnia zmiana stężenia trójglicerydów [mg/dl]							
<i>AURORA 1</i> (<i>Rovin 2021</i>)	24 tyg.	-55,3 (139,9)	168	-21,4 (128,3)	166	-21,7 (-44,5; 1,1)	NIE p=0,0620
	52 tyg.	-73,1 (127,4)	160	-42,9 (115,1)	146	-20,1 (-40,4; 0,2)	NIE p=0,0519

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

Wykresy przedstawiające średnie wyniki poszczególnych parametrów laboratoryjnych przedstawiono w załącznikach (Rozdziały 13.2.3 oraz 13.2.4).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

7.1. [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

7.2. [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.3. [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

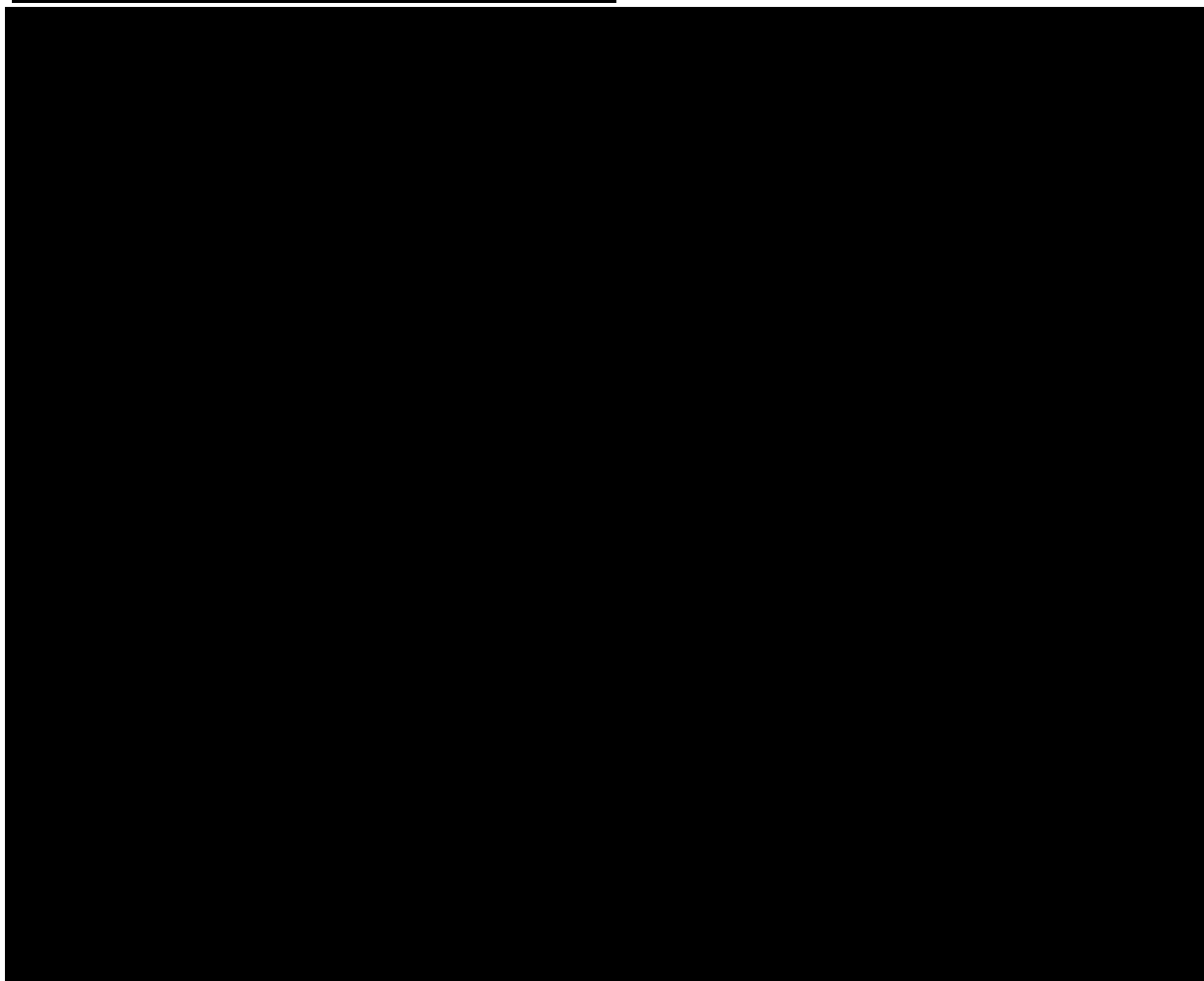
7.3.1. 





Rysunek 12.















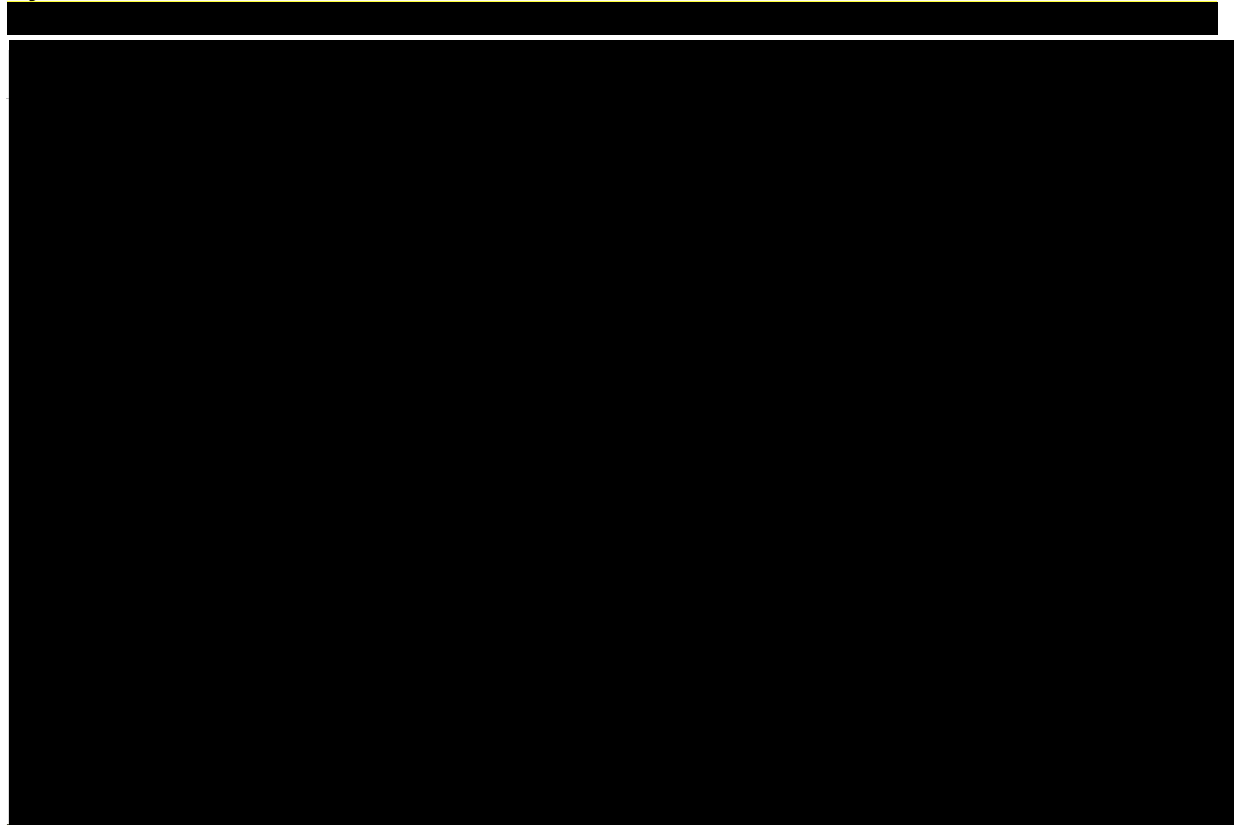






[Redacted text]

Rysunek 13.



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 30.

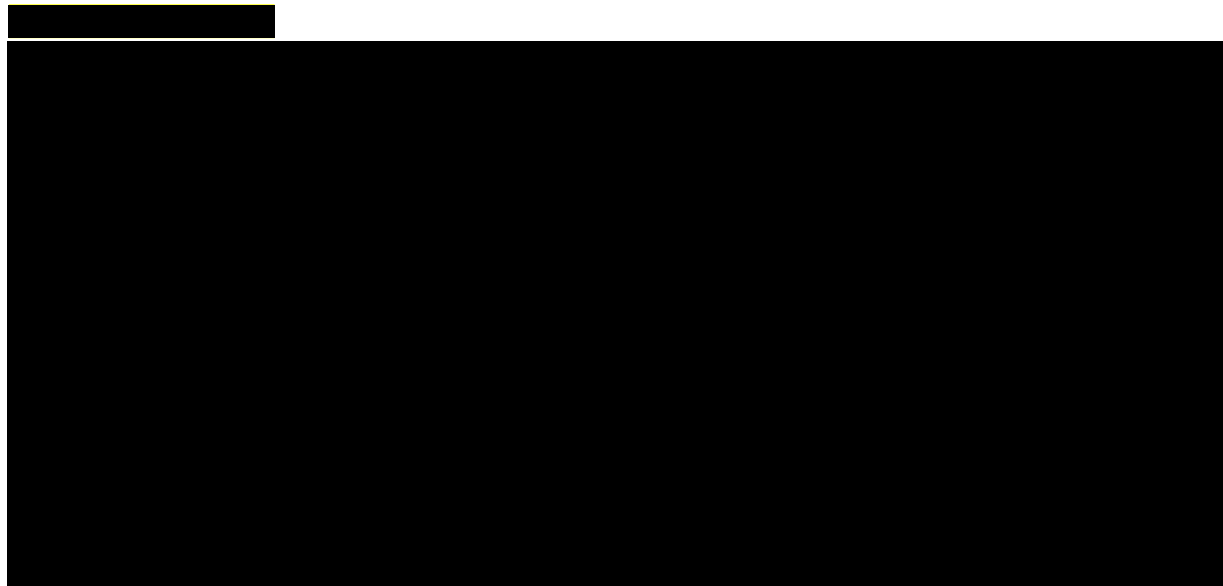


Tabela 31.



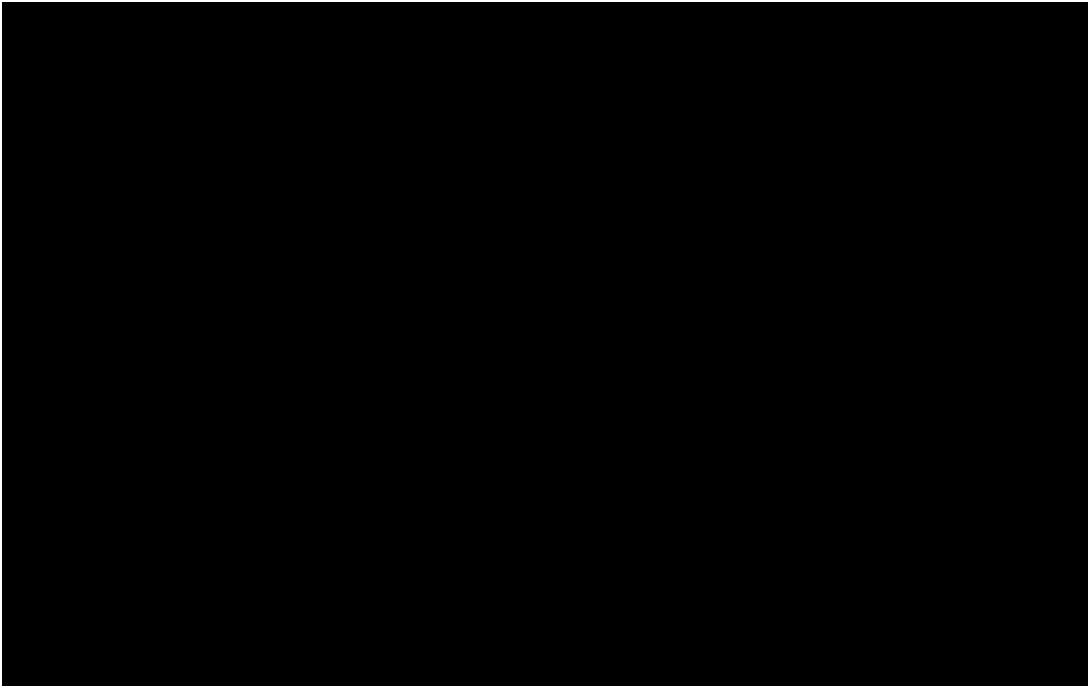
7.3.2. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Rysunek 14.

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Rysunek 15.

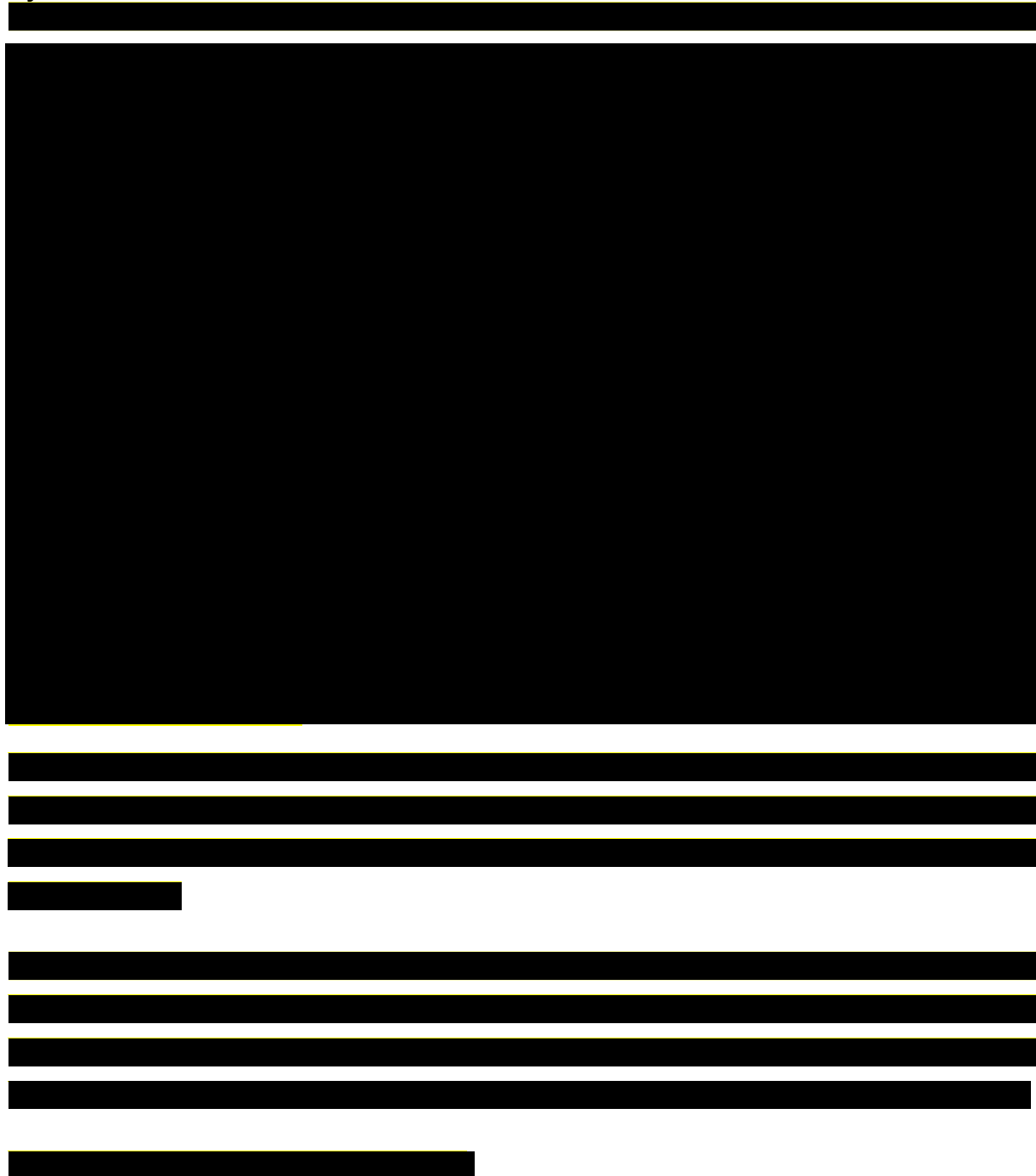
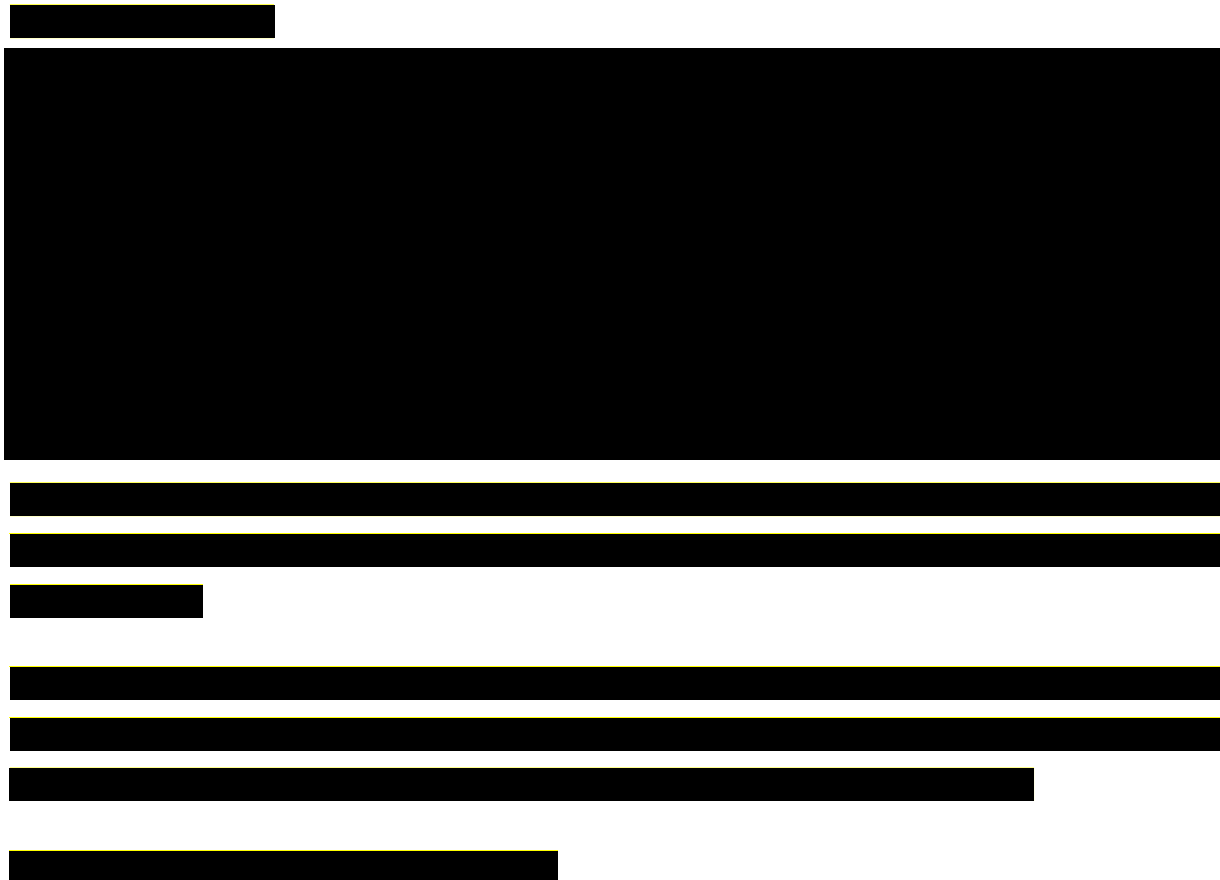


Tabela 32.



The content of Table 32 is completely redacted with black bars.

Tabela 33.



The content of Table 33 is completely redacted with black bars.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

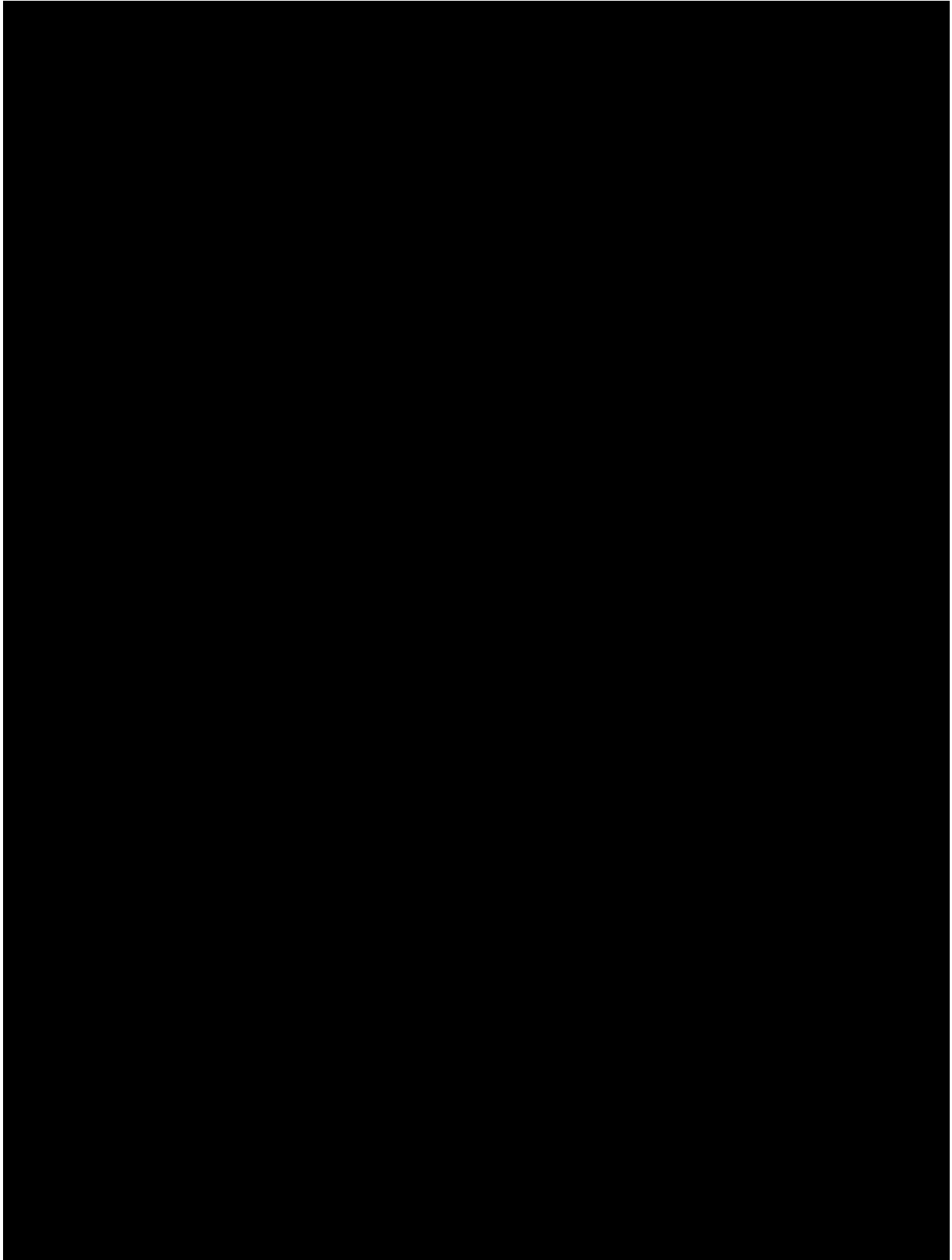
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Rysunek 16.



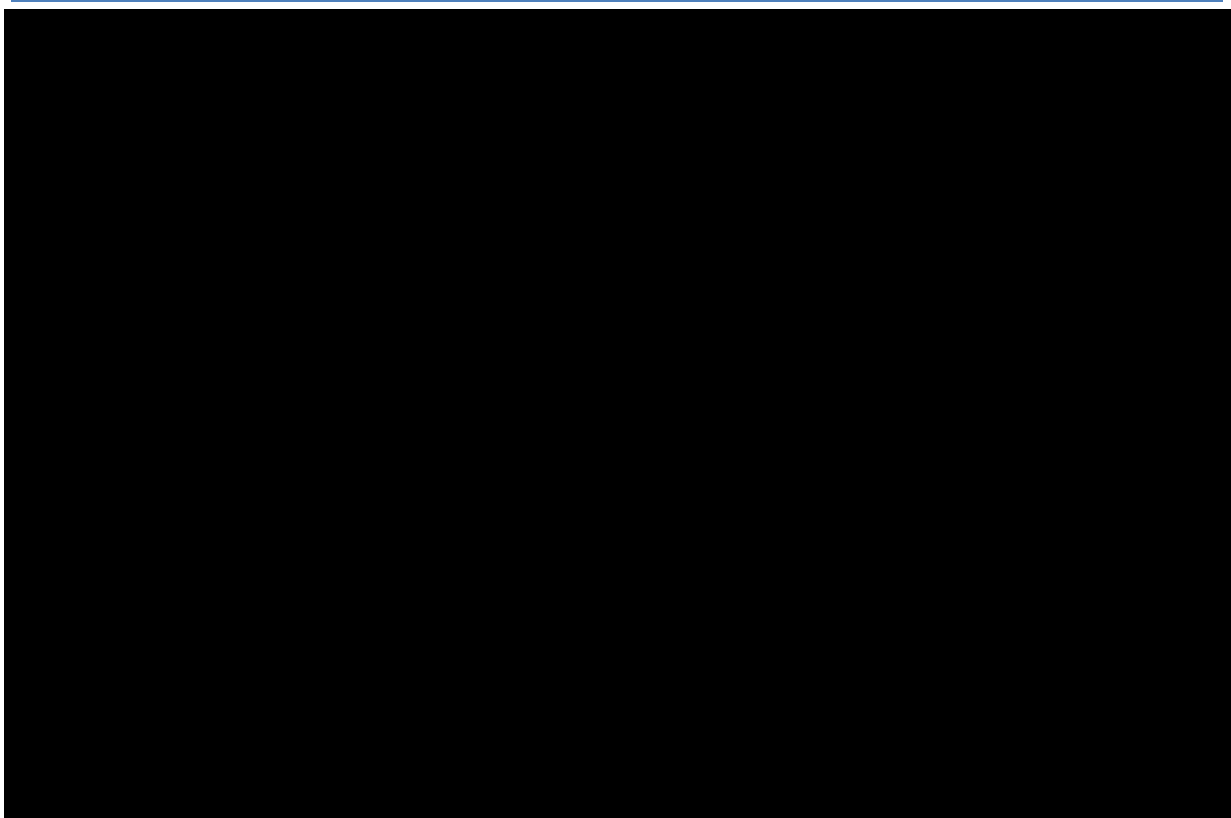
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 34.

[Redacted table content]



[Redacted text]

Tabela 35.

[Redacted text]



8. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka produktu leczniczego Lupkynis® przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2022 roku [EMA EPAR 2022].

U dorosłych chorych z rozpoznaniem LN leczenie VCS+MMF w porównaniu MMF (w obu grupach kortykosteroidy stanowiły leczenie towarzyszące) wykazało skuteczność. Przedstawione wyniki były istotne statystycznie i istotne klinicznie, a także wiarygodne. Stwierdzono, iż wewnątrz wiarygodność badania *AURORA 1* jest wysoka. Wyniki obserwowane dla pierwszorzędowego punktu końcowego i wszystkich drugorzędowych punktów końcowych były istotne statystycznie i zdecydowanie wykazały, że VCS w skojarzeniu z MMF obniżają białkomocz szybciej i skuteczniej (tj. do niższego poziomu) niż terapia MMF.

Pierwszorzędowy punkt końcowy zastosowany w badaniach, dotyczący odpowiedzi nerkowej jest złożonym punktem końcowym i nie jest w pełni zgodny z wytycznymi EMA, zwłaszcza w odniesieniu do wartości eGFR używanej do określenia stabilnej funkcji nerek. Jednak przedstawione wyniki są uważane za wiarygodne i potwierdzają klinicznie istotny efekt. Istotnym jest, czy korzyści obserwowane w funkcjonowaniu nerek mogą być zrównoważone przez szkodliwy wpływ na inne narządy dotknięte SLE. Wnioskodawca przedstawił jedynie ograniczone informacje dotyczące potencjalnego wpływu na układy narządów inne niż nerki. Dlatego nie jest pewne, czy produkt leczniczy Lupkynis® może mieć szkodliwy wpływ na inne narządy docelowo zajmowane w przebiegu SLE. Jednak na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że u chorych z LN i niewielką aktywnością pozanerkową, woklosporyna nie wydaje się być związana z nasileniem innych objawów SLE, ocenianych w skali SELENA-SLEDAI.

W badaniu głównym *AURORA 1* korzyść z leczenia woklosporyną zaobserwowano we wszystkich wcześniej określonych podgrupach, w tym u chorych rasy czarnej, mężczyzn oraz chorych z klasą V LN. Do badania włączono jednak tylko kilku chorych uprzednio nieleczonych, a szczegółowe dane kliniczne dotyczące chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby nie zostały zebrane w badaniu, co utrudnia ocenę skuteczności w tej populacji. Przewiduje się jednak, że odpowiedź na leczenie, ze zmniejszeniem białkomoczu i podobnym profilem bezpieczeństwa zostanie osiągnięta również podczas leczenia pierwszego aktywnego epizodu LN.

Woklosporyna nie była badana w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi innymi niż MMF. Istnieją poważne obawy, że ryzyko zakażeń i nefrotoksyczności może być zwiększone w skojarzeniu VCS z innymi lekami immunosupresyjnymi, zwłaszcza cyklofosfamidem. W związku z tym wskazanie jest ograniczone wyłącznie do skojarzenia z mykofenolanem mofetylu.

Profil bezpieczeństwa VCS określono jako złożony. Konieczna jest szczegółowa obserwacja chorych, a w przypadku wystąpienia działań niepożądanych modyfikacja dawki. Do najważniejszych obaw związanych z bezpieczeństwem VCS należy ryzyko wystąpienia nefrotoksyczności, jednak uważa się, że jest ono możliwe do opanowania poprzez staranne monitorowanie GFR oraz zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia w przypadku zmniejszenia GFR. Ponadto, odpowiednie informacje dotyczące ryzyka wraz z zaleceniami dotyczącymi monitorowania chorych zostały zawarte w ChPL. Dodatkowo zaplanowano przeprowadzenie badania dotyczącego bezpieczeństwa stosowania woklosporyny po wydaniu pozwolenia w UE w celu dalszego scharakteryzowania i ilościowego określenia długoterminowego profilu bezpieczeństwa produktu Lupkynis®.

Istnieją pewne ograniczenia dotyczące stosowania VCS: nie zaleca się stosowania VCS w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji, przeciwwskazane jest stosowanie VCS w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4. U chorych z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zmniejszenie dawki, a u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie zaleca się stosowania VCS. Istnieją ograniczone dane dotyczące chorych z zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Jednakże u niektórych chorych z ciężką chorobą, stosowanie produktu leczniczego Lupkynis® może być uzasadnione przy odpowiednim monitorowaniu i dostosowaniu dawki.

Uwzględniając dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Lupkynis® stwierdza się pozytywny stosunek korzyści do ryzyka.

9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Lupkynis®;
- FDA 2021;
- dane ze strony internetowej ADRReports;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

9.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

9.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Chłoniaki i inne nowotwory złośliwe

Leki immunosupresyjne zwiększają ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, w szczególności skóry. Zaleca się, aby chorzy 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 chorzy 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 chorych 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 chorych leczonych innym inhibitorem kalcyneuryny. U wszystkich tych chorych 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, antagonistów receptorów angiotensyny) 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. W przypadku podwyższonego ciśnienia krwi o znaczeniu klinicznym należy przestrzegać zaleceń podanych w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Zalecenia dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego

Ciśnienie krwi	Zalecenie
Ciśnienie skurczowe >130 i ≤165 mmHg oraz ciśnienie rozkurczowe >80 i ≤105 mmHg	Można rozpocząć / dostosować leczenie przeciwnadciśnieniowe
Ciśnienie krwi >165/105 mmHg, z objawami nadciśnienia tętniczego	Przerwać podawanie woklosporyny i rozpocząć / dostosować leczenie przeciwnadciśnieniowe

Wydłużenie odstępu QT

Stosowanie woklosporyny w skojarzeniu 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

Chorzy otrzymujący leczenie immunosupresyjne, w tym woklosporynę, są narażeni na zwiększone ryzyko neurotoksyczności. Należy monitorować chorych pod kątem wystąpienia nowych lub nasilenia dotychczasowych objawów neurologicznych, w tym napadów padaczkowych, drżenia lub objawów sugerujących wystąpienie zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii, a w razie wystąpienia takich objawów należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania woklosporyny.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano stosowania woklosporyny u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa i Pugh), dlatego nie zaleca się jej stosowania w tej populacji chorych.

Szczepienie

Leki immunosupresyjne mogą wpływać na reakcję na szczepienie, a szczepienie podczas leczenia woklosporyną może być mniej skuteczne. Należy unikać stosowania żywych szczepionek atenuowanych.

Stosowanie w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

Nie zaleca się podawania woklosporyny z lekami umiarkowanie lub silnie indukującymi cytochrom CYP3A4. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności woklosporyny w skojarzeniu z cyklofosfamidem.

9.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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 przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Lupkynis®²⁶.

Tabela 37.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych woklosporyną

	Woklosporyna	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych*	Bardzo często
	Grypa, półpasiec, nieżyt żołądka i jelit, zakażenia dróg moczowych	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkaliemia, zmniejszone łaknienie	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Drgawki, drżenie	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze**	Bardzo często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, ból brzucha [^]	Bardzo często
	Nudności, rozrost dziąseł ^{^^} , niestrawność	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, nadmierne owłosienie [#]	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zmniejszenie wielkości filtracji kłębuszkowej ^{&\$}	Bardzo często
	Ostra choroba nerek ^{&} , ostre uszkodzenie nerek ^{&}	Często

*obejmuje wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych i bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych

**obejmuje podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, podwyższone ciśnienie rozkurczowe krwi, nadciśnienie rozkurczowe

[^]obejmuje ból w nadbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej

^{^^}obejmuje zapalenie dziąseł, krwawienie dziąseł, przerost dziąseł, obrzęk dziąseł

²⁶ W tabeli podsumowano działania niepożądane, które wystąpiły u chorych 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 standardową terapię (MMF w skojarzeniu ze steroidami)

#obejmuje nadmierne owłosienie, hirsutyzm

&obejmuje zaburzenie nerek

§obejmuje podwyższone stężenie kreatyniny we krwi

9.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Ogólna częstość występowania zakażeń wynosiła 62,2% w grupie otrzymującej woklosporynę i 54,9% w grupie otrzymującej standardową terapię. Zakażenia występujące u co najmniej 5% chorych otrzymujących woklosporynę i występujące co najmniej o 1% częściej niż u chorych przyjmujących standardową terapię to zakażenia dróg moczowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, półpasiec i zapalenie żołądka i jelit. Poważne zakażenia wystąpiły u 10,1% chorych otrzymujących woklosporynę i 10,2% chorych otrzymujących standardową terapię. Najczęstszym przypadkiem było zapalenie płuc (odpowiednio 4,1% vs 3,8%), zapalenie żołądka i jelit (odpowiednio 1,5% vs 0,4%) i zakażenie dróg moczowych (odpowiednio 1,1% vs 0,4%). Poważne zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 1,1% chorych otrzymujących woklosporynę i 0,8% chorych otrzymujących standardową terapię. U 0,7% chorych przyjmujących woklosporynę oraz u 0,8% chorych otrzymujących standardową terapię wystąpiły zakażenia zakończone zgonem.

Działanie toksyczne na nerki

Działania niepożądane sugerujące toksyczność nerek, które występowały z częstością $\geq 1\%$ większą w grupie otrzymującej woklosporynę w porównaniu do standardowej terapii, obejmowały zmniejszenie wartości eGFR (odpowiednio 26,2% vs 9,4%), zaburzenia czynności nerek (odpowiednio 5,6% vs 2,6%), ostre uszkodzenie nerek (odpowiednio 3,4% vs 0,8%) i hiperkaliemię (odpowiednio 1,9% vs 0,8%). Ciężkie działania niepożądane obserwowano u 5,2% chorych otrzymujących woklosporynę i u 3,4% chorych otrzymujących standardową terapię. Najczęstsze działania niepożądane prowadzące do zmiany dawki (zmniejszenie dawki lub tymczasowe przerwanie leczenia) obejmowały zmniejszenie wartości eGFR (odpowiednio 23,6% vs 6,8%), zaburzenia czynności nerek (odpowiednio 3,0% vs 0,8%) i ostre uszkodzenie nerek (odpowiednio 0,7% vs 0%). Najczęstsze działania niepożądane prowadzące do trwałego przerwania podawania produktu leczniczego to zmniejszenie wartości eGFR (odpowiednio 3,7% vs 1,9%) i zaburzenia czynności nerek (odpowiednio 1,9% vs 1,5%). W następstwie zmniejszenia wartości eGFR mediana czasu do uzyskania poprawy wynosiła 49 dni w grupie otrzymującej woklosporynę przy zmniejszeniu wartości eGFR o $\geq 20\%$. Podobnie w przypadku chorych ze zmniejszeniem wartości eGFR o $\geq 30\%$ mediana czasu do uzyskania poprawy wynosiła 102 dni w grupie otrzymującej woklosporynę.

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze odnotowano u 19,1% chorych otrzymujących woklosporynę i u 8,6% chorych otrzymujących standardową terapię. Częstość występowania nadciśnienia była największa w pierwszych 4 tygodniach leczenia woklosporyną, a następnie uległa zmniejszeniu. Nadciśnienie tętnicze było ciężkie u 1,1% chorych otrzymujących woklosporynę i 0,8% chorych otrzymujących standardową terapię. Poważne nadciśnienie wystąpiło u 1,9% chorych otrzymujących woklosporynę i 0,4% chorych otrzymujących standardową terapię.

Przedłużone narażenie (do 36 miesięcy)

Profil działań niepożądanych w przypadku kontynuacji leczenia (od 12 do 36 miesięcy) był zgodny z profilem obserwowanym w pierwszym roku leczenia; jednak w kolejnych latach odnotowano mniej przypadków wystąpienia większości zdarzeń niepożądanych. Ogólna częstość występowania zakażeń wynosiła 49,1% w grupie otrzymującej woklosporynę i 43,0% w grupie otrzymującej standardową terapię. Zakażenia występujące u co najmniej 5% chorych przyjmujących woklosporynę i występujące co najmniej o 1% częściej niż u chorych przyjmujących standardową terapię obejmowały zakażenie dróg moczowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie żołądka i jelit. Poważne zakażenia wystąpiły u 6,9% chorych przyjmujących woklosporynę i u 8,0% chorych przyjmujących standardową terapię. Najczęściej występowały zakażenia koronawirusem (odpowiednio u 1,7% vs 5,0%) i wirusowe zapalenie płuc (odpowiednio u 1,7% vs 0%). Działania niepożądane sugerujące toksyczność nerek, które wystąpiły z większą częstością w grupie otrzymującej woklosporynę w porównaniu do grupy leczonej standardową terapią, obejmowały zmniejszenie wartości eGFR (odpowiednio 10,3% vs 5,0%) i zaburzenia czynności nerek (odpowiednio 3,4% vs 2,0%). Nadciśnienie tętnicze odnotowano u 8,6% chorych otrzymujących woklosporynę i u 7,0% chorych otrzymujących standardową terapię.

9.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

Analiza dokumentu FDA wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem woklosporyny są zgodne z opisanymi szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* i obejmują:

- chłoniaki i inne nowotwory złośliwe;
- ciężkie zakażenia;

- działanie toksyczne na nerki;
- nadciśnienie tętnicze;
- hiperkaliemia;
- wydłużenie odstępu QT;
- neurotoksyczność;
- PRCA.

9.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* oraz bazie *VigiAccess* uruchomionej przez *Światową Organizację Zdrowia* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania woklosporyny. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport należały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zmiany w wynikach badań diagnostycznych, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia naczyniowe.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zmiany w wynikach badań diagnostycznych, zaburzenia układu nerwowego, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Tabela 38.

Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych woklosporyną

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReports (data zbierania danych: 15.05.2023r.)	
Zaburzenia układu nerwowego	51
Zaburzenia naczyniowe	43
Zaburzenia żołądka i jelit	50
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	68
Badania diagnostyczne	63
Baza WHO (data zbierania danych: 14.05.2023 r.)	
Zaburzenia układu nerwowego	432

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia żołądka i jelit	594
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	579
Badania diagnostyczne	470
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	369

10. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują:

1) Ograniczenia analizy:

- 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;

2) 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;

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

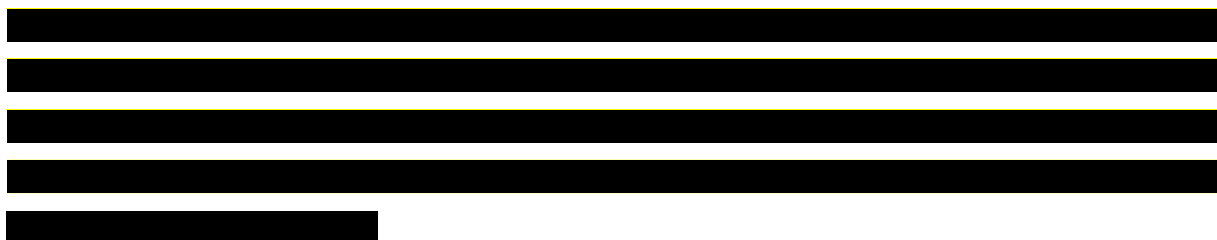
11. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo woklosporyny będącej terapią dodaną do MMF podawanego w skojarzeniu z lekami steroidowymi względem standardowej terapii, tj. MMF stosowanego w skojarzeniu z lekami steroidowymi w leczeniu dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową (LN) klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V).

Biorąc pod uwagę wytyczne dotyczące leczenia LN, praktykę kliniczną w Polsce oraz informacje dotyczące refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu, jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji zostały wskazane:

- mykofenolan mofetylu (MMF);
- cyklofosfamid w niskiej dawce (L-CYC);
- cyklofosfamid w wysokiej dawce (H-CYC);
- takrolimus w skojarzeniu z MMF (TAC+MMF).

Podczas przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie 3 wysokiej jakości badania randomizowane. Badania *AURA-LV*, *AURORA 1* i *AURORA 2* umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego VCS+MMF vs MMF. Dla pozostałych leków, które stanowią komparator dla VCS+MMF nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną i komparator.



11.1. Ocena skuteczności

11.1.1. Porównanie bezpośrednie

Ocenę skuteczności VCS jako terapii dodanej do MMF stosowanego w skojarzeniu ze steroidami²⁷ (ramię VCS+MMF) względem MMF w skojarzeniu ze steroidami oraz placebo dodanym w celu zachowania zaślepienia (ramię MMF) przeprowadzono w oparciu o wyniki badań *AURA-LV*, *AURORA 1* oraz *AURORA 2* (stanowiącego kontynuację *AURORA 1*).

Wyniki metaanalizy badań *AURA-LV* i *AURORA 1* wskazują na wyższą skuteczność VCS+MMF w porównaniu do MMF pod względem częstości występowania odpowiedzi nerek (całkowitej i częściowej). Wyniki podsumowano poniżej:

- częstość występowania **CRR w 24 tyg.** była liczbowo wyższa w grupie VCS+MMF vs MMF (32,5% vs 19,5%), a różnica między grupami była istotna statystycznie;
- częstość występowania **CRR w 48.-52. tyg.** była liczbowo wyższa w grupie VCS+MMF vs MMF (43,7% vs 22,9%), a różnica między grupami była istotna statystycznie;
- częstość występowania **PRR w 24 tyg.** była liczbowo wyższa w grupie VCS+MMF vs MMF (70,1% vs 49,6%), a różnica między grupami była istotna statystycznie;
- częstość występowania **PRR w 48.-52. tyg.** była liczbowo wyższa w grupie VCS+MMF vs MMF (69,4% vs 40,9%), a różnica między grupami była istotna statystycznie.

Należy zwrócić uwagę, że częstość redukcji wartości eGFR o >30% prowadzącej do przerwania leczenia, zarówno w badaniu *AURORA 1*, jak i *AURA-LV* była podobna w obu grupach. Niewielki odsetek chorych przerwał leczenie z powodu redukcji eGFR o >30%. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Należy zatem uznać, iż woklosporyna nie powodowała istotnego pogorszenia w zakresie funkcjonowania nerek.

Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej.

²⁷ W celu zachowania przejrzystości analiz, do poszczególnych terapii będących komparatorami, jak i do interwencji badanej nie dopisywano steroidów, ponieważ są standardowo stosowane w leczeniu LN w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym

Tabela 39.
Metaanaliza wyników z badań AURA-LV i AURORA 1

Metaanaliza wyników VCS+MMF vs MMF			
OBS	CRR	PRR	Redukcja eGFR o >30% prowadząca do przerwania leczenia
24 tyg. AURA-LV i AURORA 1	32,5% vs 19,5%	70,1% vs 49,6%	-
	RD (95% CI) 0,13 (0,06; 0,20), IS	RD (95% CI) 0,21 (0,12; 0,29), IS	-
48 tyg. – AURA-LV 52 tyg. – AURORA 1	43,7% vs 22,9%	69,4% vs 50,4%	2,2% vs 2,3%
	RD (95% CI) 0,21 (0,13; 0,28), IS	RD (95% CI) 0,19 (0,11; 0,27), IS	RD (95% CI) -0,00 (-0,03; 0,02), NIS

Wyniki badania AURORA 1 potwierdziły, że stosowanie woklosporyny wiązało się z, zarówno istotną statystycznie, jak i istotną klinicznie, wyższą częstością występowania całkowitej odpowiedzi nerkowej (CRR) w porównaniu z grupą leczoną MMF.

Wyniki zaprezentowane w niniejszej analizie wskazują, że czas do osiągnięcia UPCR $\leq 0,5$ mg/mg (AURORA 1) i osiągnięcia CRR (AURA-LV) był istotnie statystycznie krótszy w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto, czas do osiągnięcia 50% redukcji UPCR (AURORA 1) i osiągnięcia PRR (AURA-LV) również był istotnie statystycznie krótszy i wskazywał na przewagę VCS+MMF.

Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej

Tabela 40.
Podsumowanie pozostałych kluczowych wyników z badań AURA-LV i AURORA 1

VCS+MMF vs MMF	
Badanie AURORA 1	Badanie AURA-LV
Czas do osiągnięcia UPCR $\leq 0,5$ mg/mg	Czas do osiągnięcia CRR (w tym osiągnięcie UPCR $\leq 0,5$ mg/mg)
HR (95% CI) 2,02 (1,51; 2,70), IS	HR (95% CI) 2,26 (1,45; 3,51), IS
Czas do osiągnięcia 50% redukcji UPCR	Czas do osiągnięcia PRR ($\geq 50\%$ redukcja wartości UPCR)
HR (95% CI) 2,05 (1,62; 2,60), IS	HR (95% CI) 1,63 (1,16; 2,27[§]), IS

W badaniu AURA-LV w grupie badanej odnotowano istotnie statystycznie większą poprawę ogólnego wyniku w skali SELENA-SLEDAI – spowodowaną głównie poprawą składowych odpowiedzi nerkowej. W przypadku składowych odpowiedzi pozanerkowej, wyniki między grupami były zbliżone. W przypadku badania AURORA 1 i jego kontynuacji AURORA 2

zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej odnotowano redukcję (poprawę) średniego wyniku SELENA-SLEDAI, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

[Redacted text block]

11.1.2. [Redacted text]

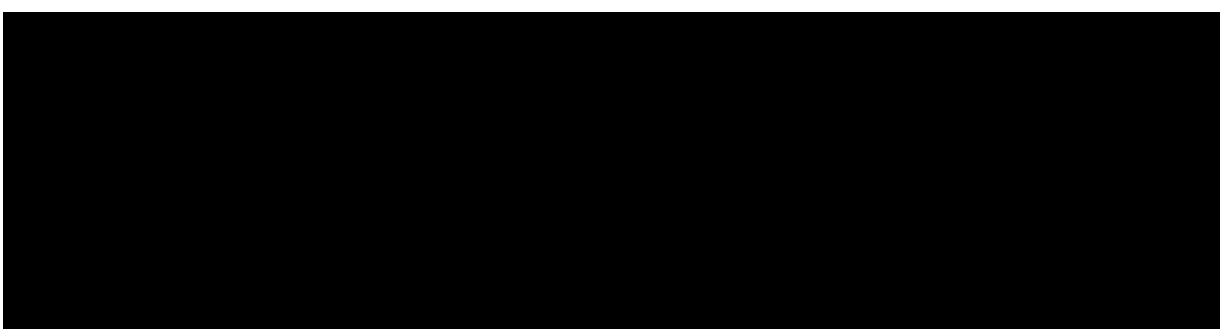
[Redacted text block]

Tabela 41.

[Redacted table content]

[Redacted text block]

Tabela 42.



11.2. Ocena bezpieczeństwa

11.2.1. Porównanie bezpośrednie

Ocenę bezpieczeństwa VCS jako terapii dodanej do MMF stosowanego w skojarzeniu ze steroidami (ramię VCS+MMF) względem MMF w skojarzeniu ze steroidami oraz placebo dodanym w celu zachowania zaślepienia (ramię MMF) przeprowadzono w oparciu o wyniki badań *AURA-LV*, *AURORA 1* oraz *AURORA 2* (stanowiącego kontynuację *AURORA 1*).

Metaanaliza wyników bezpieczeństwa z badań *AURA-LV* i *AURORA 1* wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa obu leków w zakresie częstości występowania większości raportowanych kategorii zdarzeń (w okresie obserwacji 48-52 tyg.). Wyniki podsumowano poniżej:

- częstość występowania **TEAE** nie różniła się istotnie statystycznie między VCS+MMF a MMF (91,4% vs 87,6%);
- częstość występowania **ciężkich TEAE** nie różniła się istotnie statystycznie między VCS+MMF a MMF (23,2% vs 19,5%);
- częstość występowania **TEAE związanych z leczeniem** była większa w grupie VCS+MMF w porównaniu do MMF (46,8% vs 22,6%). Różnica między grupami była istotna statystycznie;

- częstość występowania **ciężkich TEAE związanych z leczeniem** nie różniła się istotnie statystycznie między VCS+MMF a MMF (4,5% vs 3,4%);
- częstość występowania **TEAE prowadzących do przerwania leczenia** nie różniła się istotnie statystycznie między VCS+MMF a MMF (13,5% vs 13,2%);
- częstość występowania **TEAE prowadzących do modyfikacji dawki** była większa w grupie VCS+MMF w porównaniu do MMF (47,9% vs 28,2%). Różnica między grupami była istotna statystycznie;
- częstość występowania **TEAE prowadzących do zgonu** nie różniła się istotnie statystycznie między VCS+MMF a MMF (3,7% vs 1,5%);
- częstość występowania **TEAE związanych z leczeniem prowadzących do zgonu** nie różniła się istotnie statystycznie między VCS+MMF a MMF (żadnego zdarzenia w grupie badanej i kontrolnej).

Należy zwrócić uwagę, że najczęściej zgłaszanymi TEAE prowadzącymi do modyfikacji dawki były zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych. Zaburzenia te, raportowane częściej w grupie VCS+MMF, w większości dotyczyły zmniejszenia GFR. Należy podkreślić, że zmniejszenie GFR jest znanym i oczekiwanym zdarzeniem niepożądanym podczas terapii lekami z grupy CNI. Zgodnie z *ChPL Lupkynis*® dawkę woklosporyny należy dostosować w oparciu o wartość eGFR. Jak wskazano w *ChPL Lupkynis*® w pierwszych czterech tygodniach leczenia woklosporyną obserwowane jest obniżenie hemodynamiczne w zakresie eGFR, które można kontrolować poprzez dostosowanie dawki, które co ważniejsze ulega następnie stabilizacji, nawet jeśli leczenie jest kontynuowane.

Ocena profilu bezpieczeństwa stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *AURORA 2*, które stanowiło przedłużenia *AURORA 1*. Analiza wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa obu grup w zakresie częstości występowania poszczególnych kategorii zdarzeń raportowanych w okresie obserwacji wynoszącym 2 lata. Wyniki podsumowano poniżej:

- częstość występowania **TEAE** nie różniła się istotnie statystycznie między VCS+MMF a MMF (86,2% vs 80,0%);
- częstość występowania **ciężkich TEAE** nie różniła się istotnie statystycznie między VCS+MMF a MMF (18,1% vs 23,0%);
- częstość występowania **TEAE związanych z leczeniem** nie różniła się istotnie statystycznie między VCS+MMF a MMF (24,1% vs 21,0%);

- częstość występowania **ciężkich TEAE związanych z leczeniem** nie różniła się istotnie statystycznie między VCS+MMF a MMF (0,9% vs 2,0%);
- częstość występowania **TEAE związanych z chorobą** nie różniła się istotnie statystycznie między VCS+MMF a MMF (43,1% vs 34,0%);
- częstość występowania **ciężkich TEAE związanych z chorobą** nie różniła się istotnie statystycznie między VCS+MMF a MMF (6,0% vs 11,0%);
- częstość występowania **TEAE prowadzących do przerwania leczenia** nie różniła się istotnie statystycznie między VCS+MMF a MMF (9,5% vs 17,0%);
- częstość występowania **TEAE prowadzących do zgonu** nie różniła się istotnie statystycznie między VCS+MMF a MMF (brak zgonów vs 3,0%);
- częstość występowania **TEAE związanych z leczeniem prowadzących do zgonu** nie różniła się istotnie statystycznie między VCS+MMF a MMF (brak zgonów w grupie badanej i kontrolnej).

W dłuższym okresie obserwacji (2 lata w ramach badania *AURORA 2*) częstość występowania **TEAE związanych z leczeniem** była podobna, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Zmniejszenie częstości występowania TEAE w czasie może wskazywać, że zdarzenia te były tymczasowe i/lub możliwe do wyleczenia, a ponadto mogą odzwierciedlać poprawę lub stabilizację stanu choroby w wyniku leczenia lub wynikać ze zmniejszenia dawki steroidów [NICE 2022]. Dodatkowo w 2-letnim okresie obserwacji nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami w częstości występowania TEAE związanych z chorobą i ciężkich TEAE związanych z chorobą.

11.2.2.









Tabela 43.



11.2.3. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC.

Zgodnie z ChPL działania niepożądane leku występujące u chorych, którzy otrzymali produkt leczniczy Lupkynis® w badaniach klinicznych zgłaszane bardzo często (u $\geq 1/10$ chorych) w następstwie leczenia produktem leczniczym Lupkynis® obejmowały zakażenia górnych dróg oddechowych, niedokrwistość, ból głowy, nadciśnienie tętnicze, kaszel, biegunka, ból brzucha oraz zmniejszenie wielkości filtracji kłębuszkowej.

W dokumencie FDA, profil bezpieczeństwa przedstawiony w rozdziale ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Lupkynis® jest zgodny z opisanym szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports i WHO UMC, są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia woklosporyną może prowadzić do wystąpienia zaburzeń z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, a także zaburzenia naczyniowe oraz zaburzenia z kategorii urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Lupkynis® oceniono jako pozytywny.

11.3. Wnioski

Analiza skuteczności VCS jako terapii dodanej do MMF stosowanego w skojarzeniu ze steroidami²⁸ względem komparatorów w leczeniu LN klasy III, IV lub V (w tym klasy mieszanej III/V i IV/V) potwierdziła znamienne przewagę woklosporyny dla kluczowego efektu zdrowotnego jakim jest uzyskanie CRR. Analiza profilu bezpieczeństwa VCS+MMF wykazała ponadto, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorami jest porównywalna. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania VCS+MMF i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Obecnie istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba w populacji dorosłych chorych na LN, która obejmuje następujące kwestie:

- standardowe terapie LN wiążą się z nieoptymalnymi wskaźnikami odpowiedzi. Istnieje potrzeba zidentyfikowania nowoczesnych i skutecznych metod leczenia z wysokim odsetkiem odpowiedzi nerkowej, aby poprawić rokowanie LN;
- standardowe terapie LN obejmują leki immunosupresyjne stosowane poza wskazaniem rejestracyjnym. Chorzy leczeni standardową terapią LN muszą mierzyć się z częstym brakiem skuteczności leczenia i zaostrzeniami choroby nerek po latach leczenia;
- istnieje zapotrzebowanie na schemat leczenia, który nie wymaga stosowania dużych dawek kortykosteroidów, ze względu na związane z tym działania niepożądane;
- tradycyjne CNI (np. takrolimus), mogą być dodawane do innych standardowych terapii w leczeniu LN. Wymagają jednak dodatkowego regularnego monitorowania ze względu na ich potencjał nefrotoksyczny.

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie potwierdzają korzyści wynikające ze stosowania woklosporyna stosowanej w skojarzeniu z MMF i steroidami u dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym klasy mieszanej III/V i IV/V). Produkt leczniczy Lupkynis® stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych. Terapia VCS+MMF oferuje wiele korzyści w porównaniu z obecnie stosowanymi terapiami, w tym:

²⁸ W celu zachowania przejrzystości analiz, do poszczególnych terapii będących komparatorami, jak i do interwencji badanej nie dopisywano steroidów, ponieważ są standardowo stosowane w leczeniu LN w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym

- terapia VCS+MMF wykazała zarówno istotną statystycznie, jak i istotną klinicznie, przewagę pod względem częstości występowania całkowitej odpowiedzi nerkowej w porównaniu z grupą leczoną MMF. Wyniki NMA również wskazują na istotną statystycznie przewagę VCS+MMF nad wszystkimi komparatorami (MMF, L-CYC, H-CYC i TAC+MMF) w zakresie częstości występowania CRR;
- stosowanie VCS+MMF wiązało się z istotnie statystycznie krótszym czasem do wystąpienia odpowiedzi nerek w porównaniu z MMF. Jest to kluczowe, ponieważ wczesne zmniejszenie białkomoczu (składnika odpowiedzi) wiąże się z lepszymi wynikami długoterminowymi, w tym zmniejszonym ryzykiem zaostrzenia choroby, ESRD i zgonu;
- uzyskane wyniki świadczą o długotrwałym utrzymywaniu się efektów zdrowotnych. Wykazano, że skuteczność woklosporyny utrzymuje się przez ok. 3 lata przy równoczesnym, szybkim, stopniowym zmniejszaniu dawki kortykosteroidów;
- analiza bezpieczeństwa wykazała, że częstość występowania TEAE związanych z leczeniem była podobna między VCS+MMF a MMF, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W 3-letnim okresie obserwacji VCS+MMF wykazywała porównywalny z MMF, profil bezpieczeństwa. Wyniki, wskazują, że pomimo iż woklosporyna jest inhibitorem kalcyneuryny, to konieczność regularnego monitorowania jest potencjalnie mniejsza niż w przypadku tradycyjnych CNI.

Woklosporyna stosowana w skojarzeniu z mykofenalanem mofetylu wpływa na ograniczenie stanu zapalnego oraz zmniejszenie innych objawów LN poprzez blokowanie kalcyneuryny. Ponadto wykazuje skuteczność w osiągnięciu trwałej remisji choroby. Woklosporynę cechuje lepszy profil metaboliczny od obecnie stosowanych leków, co z kolei wpływa na zwiększenie bezpieczeństwa i wiąże się z mniejszą liczbą działań niepożądanych [EMA EPAR 2022].

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie Lupkynis® w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym klasy mieszanej III/V i IV/V).

12. Dyskusja

Nefropatia toczniowa klasy III, IV, V lub mieszanej (III+V i IV+V) jest chorobą ciężką i postępującą. Niekontrolowany i aktywny stan zapalny w LN powoduje nieodwracalne uszkodzenie nefronów, prowadząc do wcześniejszego wystąpienia ESRD i zwiększonego ryzyka zgonu. Wielu chorych doświadcza zauważalnych fizycznych objawów klinicznych związanych z chorobą, takich jak wysypka skórna lub zapalenie stawów. Upośledzenie jakości życia obejmuje zakres funkcjonowania fizycznego, psychicznego i społecznego. Wykazano, że LN wpływa negatywnie na codzienne czynności oraz prowadzi do krótko- lub długoterminowej niepełnosprawności. Aby zapobiec upośledzeniu funkcji nerek, konieczne jest wczesne rozpoczęcie leczenia, uzyskanie szybkiej odpowiedzi na terapię oraz jej podtrzymanie i unikanie zaostrzeń choroby. W związku z powyższym, celem leczenia jest długoterminowe zachowanie funkcji nerek, zmniejszenie śmiertelności oraz poprawa jakości życia chorych [Daleboudt 2011, EMA EPAR 2022, Kostopoulou 2020, Margiotta 2018, Moroni 2020, Tamirou 2021].

Obecnie leczenie LN opiera się na agresywnych terapiach immunosupresyjnych z zastosowaniem wysokich dawek kortykosteroidów. Leki takie jak MMF i CYC (stosowane w skojarzeniu ze steroidami) są podstawowymi terapiami w leczeniu LN. Ich stosowanie wiąże się jednak z uzyskaniem nieoptymalnej odpowiedzi na leczenie lub z długotrwałym oczekiwaniem na jej wystąpienie. Z kolei kortykosteroidy mogą prowadzić do wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego, osteoporozy, zaćmy i ciężkich zakażeń. Terapia CNI (takrolimus lub cyklosporyna) może natomiast prowadzić do wystąpienia kluczowych w LN zdarzeń niepożądanych, takich jak nadciśnienie, dysfunkcja nerek oraz liczne zaburzenia metaboliczne. Wydłużający się czas, w którym nie nastąpiła odpowiedź, powoduje, że chory narażony jest na aktywny proces zapalny i uszkodzenie nefronów, co więcej obecnie stosowane leczenie immunosupresyjne jest niespecyficzne i wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi oraz znaczną toksycnością. W związku z powyższym, chorzy leczeni standardową terapią LN muszą mierzyć się z licznymi działaniami niepożądanymi oraz częstym brakiem skuteczności leczenia. Istnieje zatem duża niezaspokojona potrzeba zidentyfikowania nowoczesnych i skutecznych metod leczenia, z lepszym profilem bezpieczeństwa, które w sposób selektywny wpłyną na patogenezę choroby oraz będą mogły potencjalnie zminimalizować dawkę kortykosteroidów [EULAR-ERA-EDTA 2019, KDIGO 2024].

Należy podkreślić, że w Polsce spośród opcji terapeutycznych stanowiących aktualną praktykę kliniczną i finansowanych ze środków publicznych, większość (oprócz steroidów) nie posiada rejestracji we wskazaniu LN. Leki te stosowane są poza wskazaniem rejestracyjnym. Zgodnie z treścią ChPL, produkt leczniczy Lupkynis® jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z MMF w leczeniu dorosłych chorych z czynną LN klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V). W związku z powyższym, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, chorzy uzyskaliby dostęp do terapii dedykowanej leczeniu LN.

Warto nadmienić, że najnowsze wytyczne kliniczne (*KDIGO 2024*, *GLOSEN 2023*, *EULAR 2023*) podkreślają znaczenie woklosporyny w leczeniu chorych z czynnym LN klas III/IV/V z wyjściowym wynikiem $eGFR \geq 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Terapia 3-lekowa, w której inhibitor kalcyneuryny (preferowana opcja to VCS lub TAC) jest terapią dodaną do standardowej terapii (MMF w skojarzeniu ze steroidami) jest, zgodnie z najnowszymi wytycznymi, jedną z zalecanych terapii pierwszego wyboru. W wytycznych podkreśla się, że schemat leczenia zawierający woklosporynę pozwala na znaczące zmniejszenie dawki GKS, co umożliwia ograniczenie częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem steroidoterapii, często obserwowanych w czasie leczenia LN. Z kolei agencja NICE wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania produktu leczniczego Lupkynis®. Zgodnie z opinią NICE dowody z badań klinicznych sugerują, że terapia VCS+MMF jest skuteczniejsza w redukcji aktywności LN, w porównaniu do MMF. Zwrócono także uwagę, że pośrednie porównania również wykazują, że terapia VCS+MMF jest skuteczniejsza niż inne opcje leczenia immunosupresyjnego. Komitet zaznaczył, że leczenie Lupkynis® stanowi efektywne kosztowo wykorzystanie środków publicznych i zalecił stosowanie VCS+MMF w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym LN klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V).

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano wysokiej jakości badania randomizowane, na podstawie których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla porównań bezpośrednich VCS+MMF z MMF. Nie zidentyfikowano badań bezpośrednich dla porównania VCS+MMF względem H-CYC, L-CYC i TAC+MMF.

Analiza skuteczności VCS jako terapii dodanej do MMF stosowanego w skojarzeniu ze steroidami²⁹ (ramię VCS+MMF) względem MMF w skojarzeniu ze steroidami oraz placebo

²⁹ W celu zachowania przejrzystości analiz, do poszczególnych terapii będących komparatorami, jak i do interwencji badanej nie dopisywano steroidów, ponieważ są standardowo stosowane w leczeniu LN w skojarzeniu z leczeniem immunosupresyjnym

dodanym w celu zachowania zaślepienia (ramię MMF) w leczeniu LN klasy III, IV lub V (w tym klasy mieszanej III/V i IV/V) wykazała znamienne przewagę woklosporyny dla kluczowych efektów zdrowotnych. Stosowanie VCS+MMF wiązało się zarówno z istotną statystycznie, jak również istotną klinicznie, wyższą częstością występowania całkowitej odpowiedzi nerkowej (CRR) w porównaniu z grupą leczoną MMF. Potwierdzono ponadto, że skuteczność woklosporyny utrzymuje się przez ok. 3 lata przy równoczesnym, szybkim, stopniowym zmniejszaniu dawki kortykosteroidów. Stanowi to dodatkową korzyść z leczenia VCS+MMF w porównaniu ze standardowym leczeniem. Zarówno chorzy, jak i eksperci kliniczni podkreślili, że kluczową korzyścią wynikającą ze stosowania woklosporyny jest potencjalna możliwość przyjmowania mniejszych dawek steroidów. Zredukowanie dawki steroidów jest pożądane ze względu na redukcję działań niepożądanych, zwłaszcza upośledzenia układu odpornościowego.

Wyniki oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej na podstawie badań bezpośrednich wskazują, że woklosporyna jest lekiem dobrze tolerowanym zarówno w krótkim, jak i długim okresie obserwacji. W dłuższym, 2-letnim okresie obserwacji w ramach badania *AURORA 2* nie zidentyfikowano nowych, nieznanych do tej pory sygnałów związanych z bezpieczeństwem woklosporyny.

Wiarygodność wewnętrzną analizy, oznaczającą stopień w jakim wyniki badania są wolne od błędu systematycznego, oceniono na podstawie jakości badań. Wyniki niniejszej analizy zostały oparte na 3 podwójnie zaślepionych badaniach randomizowanych *AURA-LV*, *AURORA 1* i *AURORA 2* z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Dla wszystkich 3 badań dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego, w wyniku której zdefiniowano to ryzyko jako niskie. Co więcej, wnioski uzyskane w ramach analizy bezpieczeństwa na podstawie danych pochodzących z badań eksperymentalnych również są spójne z tymi, które opracowano na podstawie źródeł uwzględnionych w ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest wysoka.

Z kolei wiarygodność zewnętrzną analizy oceniona została jako względnie wysoka. W raporcie uwzględniono wyłącznie dane pochodzące z randomizowanych badań klinicznych. Ze względu na fakt, iż woklosporyna została dopuszczona do obrotu na terenie Unii Europejskiej we

wrześniu 2022 roku, nie są jeszcze dostępne doniesienia na temat skuteczności praktycznej dla tej interwencji. Biorąc jednak pod uwagę bardzo liczną i tym samym zróżnicowaną pod względem demograficznym i klinicznym grupę chorych stanowiących uczestników badań włączonych do analizy można uznać, że przedstawione wyniki są reprezentatywne. Uznano tym samym, że uzyskane wyniki mogą mieć one odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W związku z tym, że wytyczne AOTMiT nie zalecają włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy post-hoc, wyniki pochodzące z takich analiz nie były uwzględniane w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa woklosporyny. Przychylając się jednak do prośby zawartej w piśmie OT.423.0.1.2024.2.KO z dnia 28 lutego 2024 r., w niniejszym rozdziale przedstawiono dodatkowo najważniejsze wnioski z analizy *post-hoc* przedstawione w publikacji *Menn-Josephy 2023*.

W badaniu *Menn-Josephy 2023* do analizy *post-hoc* włączono podgrupę chorych z badania *AURORA 1*, z rozpoznaniem aktywnym zapaleniem nerek w przebiegu LN i początkową wartością UPCR ≥ 3 g/g. Należy podkreślić, że w większości przypadków białkomocz sugeruje, iż w tkankach nerek toczy się proces zapalny i obecne jest upośledzenie funkcji nerek. Dlatego, u chorych z wysoką wartością UPCR, szybkie zmniejszenie białkomoczu jest kluczowe dla lepszego rokowania.

Celem analizy *post-hoc* była ocena wpływu VCS na osiągnięcie CRR, PRR oraz zmniejszenie białkomoczu u chorych na LN, będących w grupie ryzyka uszkodzenia nerek.

Chorzy leczeni VCS+MMF, zarówno po 6, jak i 12 miesiącach częściej osiągnęli CRR w porównaniu z grupą kontrolną. Po 12 miesiącach leczenia, różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść interwencji badanej (CRR zgłoszono u 34% chorych w grupie VCS+MMF vs 11% chorych w grupie kontrolnej, OR: 4,43, $p=0,001$). Również PRR częściej raportowano w grupie VCS+MMF w porównaniu z grupą kontrolną, zarówno w 6, jak i 12 mies. Warto podkreślić, że leczenie VCS+MMF wiązało się z wcześniejszym i większym zmniejszeniem białkomoczu, które utrzymywało się przez cały okres badania. Ogółem, skuteczność VCS+MMF w podgrupie chorych z białkomoczem ≥ 3 g/g była porównywalna ze skutecznością w populacji ogólnej z badania *AURORA 1*.

Również profil bezpieczeństwa VCS+MMF również był porównywalny z grupą kontrolną. Nie stwierdzono ponadto odstępstw od profilu bezpieczeństwa obserwowanego w populacji ogólnej z badania *AURORA 1*. Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, a liczba poważnych zdarzeń niepożądanych była podobna

między grupami. Warto zaznaczyć, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze zmniejszeniem eGFR była wyższa u chorych otrzymujących VCS+MMF w porównaniu z grupą kontrolną, jednak należy podkreślić, że zmniejszenie eGFR jest znanym i oczekiwanym zdarzeniem niepożądanym dla VCS. Zgodnie z *ChPL Lupkynis®* dawkę woklosporyny należy dostosować w oparciu o wartość eGFR. Jak wskazano w *ChPL Lupkynis®* w pierwszych czterech tygodniach leczenia woklosporyną obserwowane jest obniżenie hemodynamiczne w zakresie eGFR, które można kontrolować poprzez dostosowanie dawki, które co ważniejsze – ulega następnie stabilizacji, nawet jeśli leczenie jest kontynuowane. Warto również zaznaczyć, że mimo, iż zmniejszenie eGFR było oczekiwanym zdarzeniem niepożądanym w grupie VCS, w obydwu grupach ciężkie zdarzenie niepożądane związane ze zmniejszeniem eGFR wystąpiły u 1 chorego, natomiast odsetek chorych, u których raportowano potwierdzone laboratoryjnie zmniejszenie EGFR o 30% w stosunku do wartości początkowych był podobny w grupie VCS+MMF i grupie kontrolnej (odpowiednio 16% vs 18%).

Wyniki analizy *post-hoc* potwierdzają tym samym znaczne korzyści z dodania VCS do terapii standardowej, również u bardziej obciążonych chorych z wysokim poziomem białkomoczu, bowiem szybkie zmniejszenie białkomoczu w czasie pierwszego roku leczenia jest kluczowe w tej populacji, ponieważ wiąże się z zachowaniem funkcji nerek i poprawą wyników długoterminowych, w tym zmniejszonym ryzykiem zaostrzenia choroby, ESRD i zgonu.

Do części niniejszego przeglądu systematycznego dotyczącej wyszukiwania opracowań wtórnych włączono 4 przeglądy systematyczne spełniające kryteria systematyczności Cook. Przeglądy włączone do niniejszej analizy uzyskały ocenę w skali AMSTAR 2 świadczącą o bardzo niskiej lub niskiej jakości. Mimo to, wnioski przedstawione przez autorów wskazanych przeglądów są na ogół spójne z tymi, jakie sformułowano w ramach niniejszej analizy. We wszystkich odnalezionych opracowaniach wtórnych wykazano, że pod względem częstości występowania całkowitej remisji / całkowitej odpowiedzi nerek, terapia VCS+MMF ma największe prawdopodobieństwo bycia najlepszą opcją spośród wszystkich terapii stosowanych w leczeniu LN.

Przegląd rejestrów badań klinicznych nie dostarczył informacji o badaniach zakończonych, które nie zostały jeszcze opublikowane, w związku z czym ryzyko *publication bias* określono jako niskie.

Podsumowując, woklosporyna stosowana w skojarzeniu z MMF wykazuje skuteczność w leczeniu LN przy równoczesnym korzystnym profilu bezpieczeństwa i zastosowaniu obniżonej dawki kortykosteroidów. Terapia VCS+MMF wpływa na ograniczenie stanu zapalnego oraz zmniejszenie innych objawów LN poprzez blokowanie kalcyneuryny. Co więcej, woklosporynę cechuje lepszy profil metaboliczny od obecnie stosowanych leków, co z kolei wpływa na zwiększenie bezpieczeństwa i wiąże się z mniejszą liczbą działań niepożądanych. Biorąc pod uwagę powyższe, produkt leczniczy Lupkynis® stanowi tym samym odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w LN.

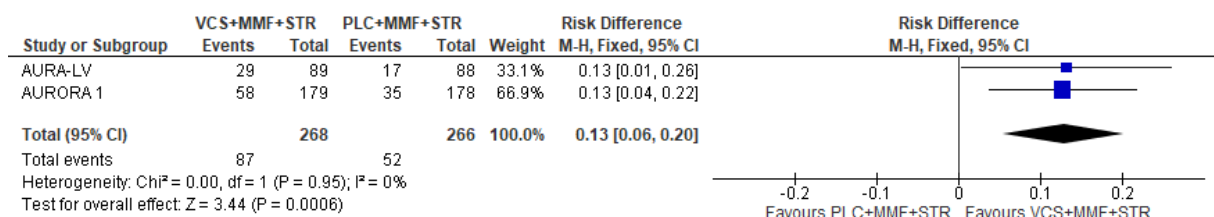
Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego oraz udowodnioną skuteczność terapii, korzystny profil bezpieczeństwa i możliwość stosowania obniżonej dawki kortykosteroidów, objęcie refundacją produktu leczniczego Lupkynis® należy uznać za zasadne.

13. Załączniki

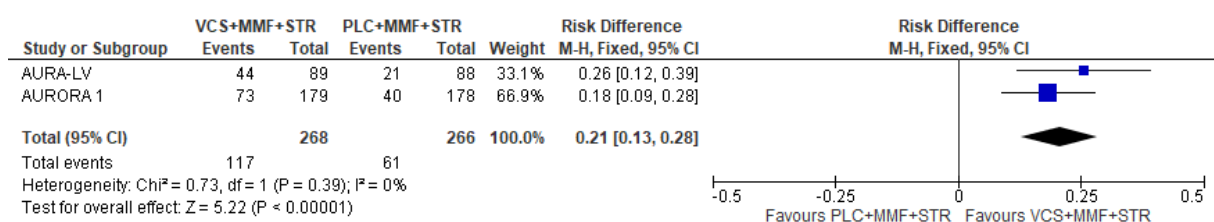
13.1. Wykresy forest-plot dla metaanaliz

13.1.1. Ocena skuteczności

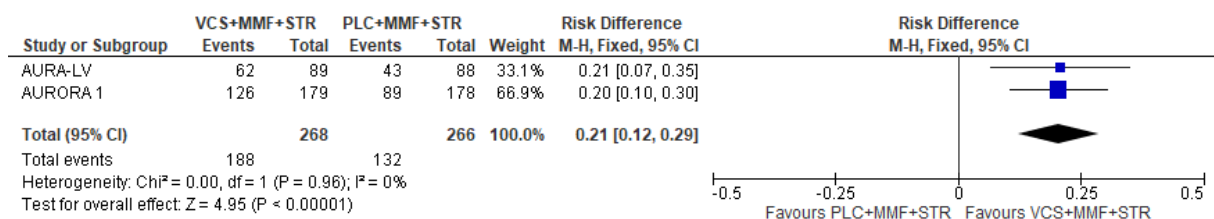
Rysunek 17.
Częstość występowania CRR w 24. tygodniu (parametr RD)



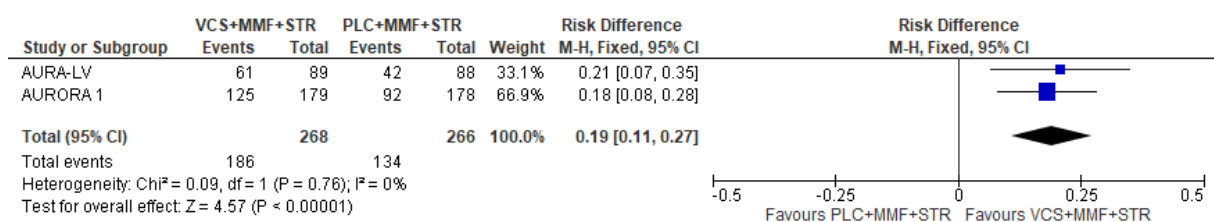
Rysunek 18.
Częstość występowania CRR w 48.-52. tygodniu (parametr RD)



Rysunek 19.
Częstość występowania PRR w 24. tygodniu (parametr RD)



Rysunek 20.
Częstość występowania PRR w 48.-52. tygodniu (parametr RD)



Rysunek 21.

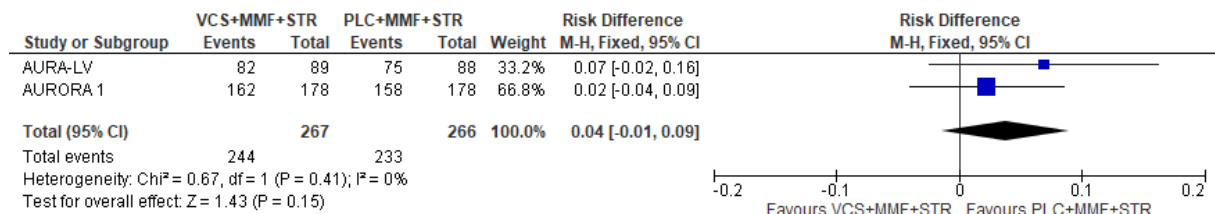
Częstość występowania redukcji eGFR o >30% prowadzącej do przerwania leczenia (parametr RD)



13.1.2. Ocena bezpieczeństwa

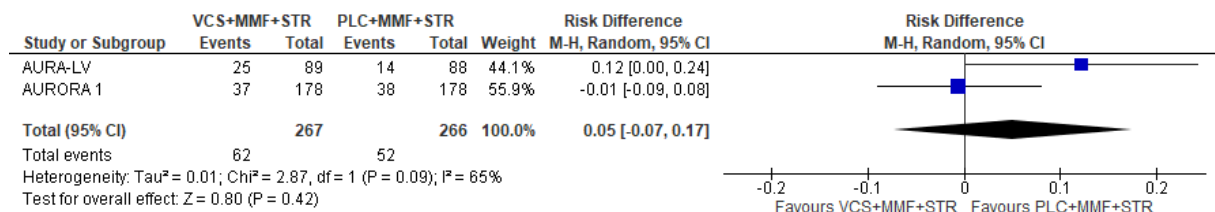
Rysunek 22.

Częstość występowania TEAE w 48.-52. tygodniu (parametr RD)



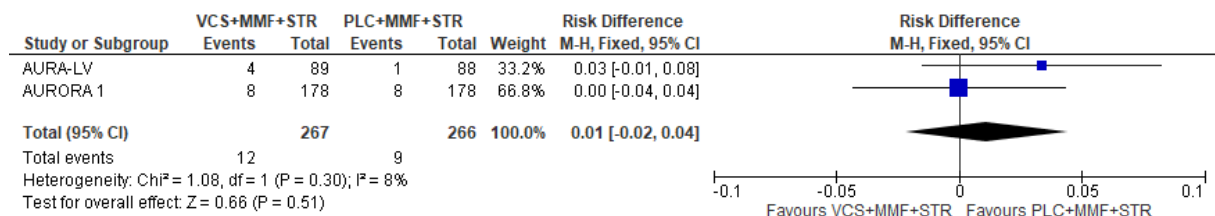
Rysunek 23.

Częstość występowania ciężkich TEAE w 48.-52. tygodniu (parametr RD)



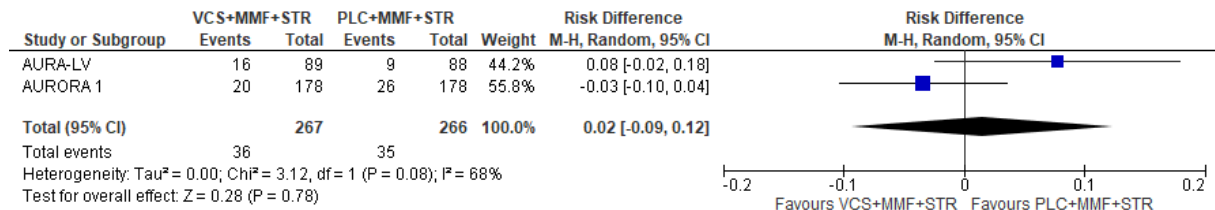
Rysunek 24.

Częstość występowania ciężkich TEAE związanych z leczeniem w 48.-52. tygodniu (parametr RD)



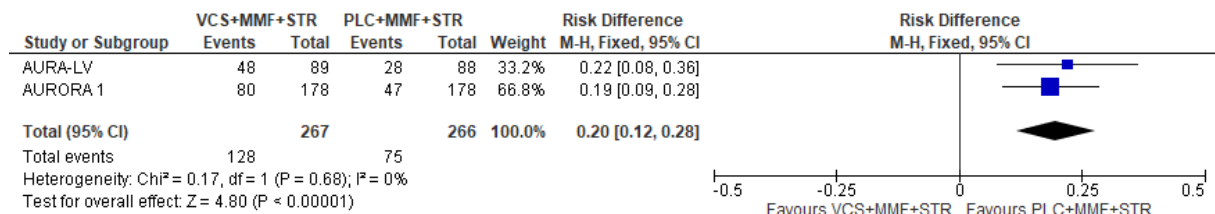
Rysunek 25.

Częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia w 48.-52. tygodniu (parametr RD)



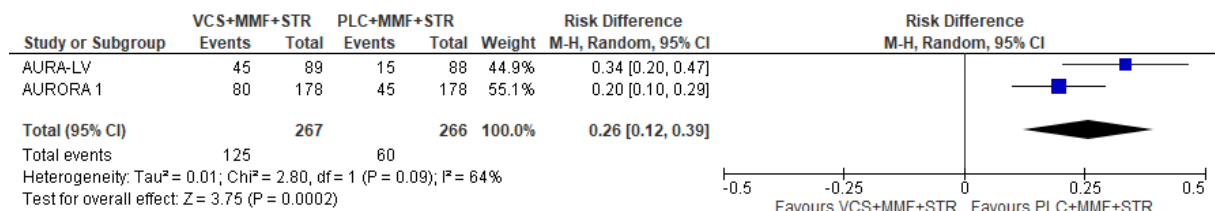
Rysunek 26.

Częstość występowania TEAE prowadzących do modyfikacji dawki w 48.-52. tygodniu (parametr RD)



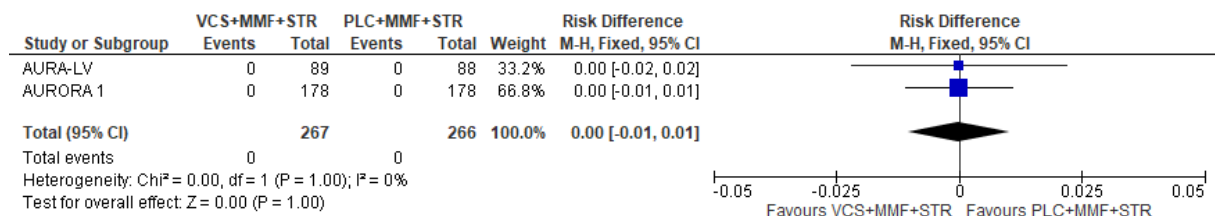
Rysunek 27.

Częstość występowania TEAE związanych z leczeniem w 48.-52. tygodniu (parametr RD)



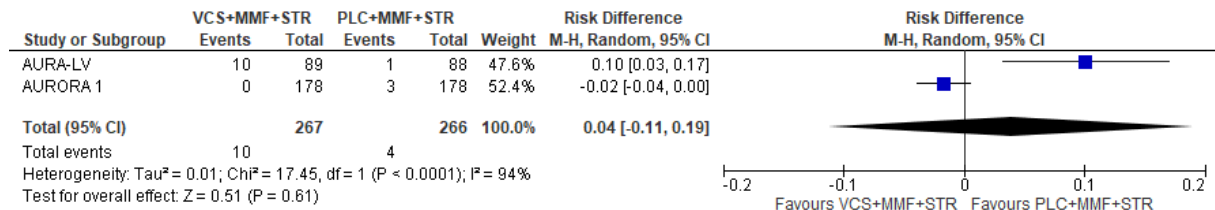
Rysunek 28.

Częstość występowania TEAE związanych z leczeniem prowadzących do zgonu w 48.-52. tygodniu (parametr RD)



Rysunek 29.

Częstość występowania TEAE prowadzących do zgonu w 48.-52. tygodniu (parametr RD)



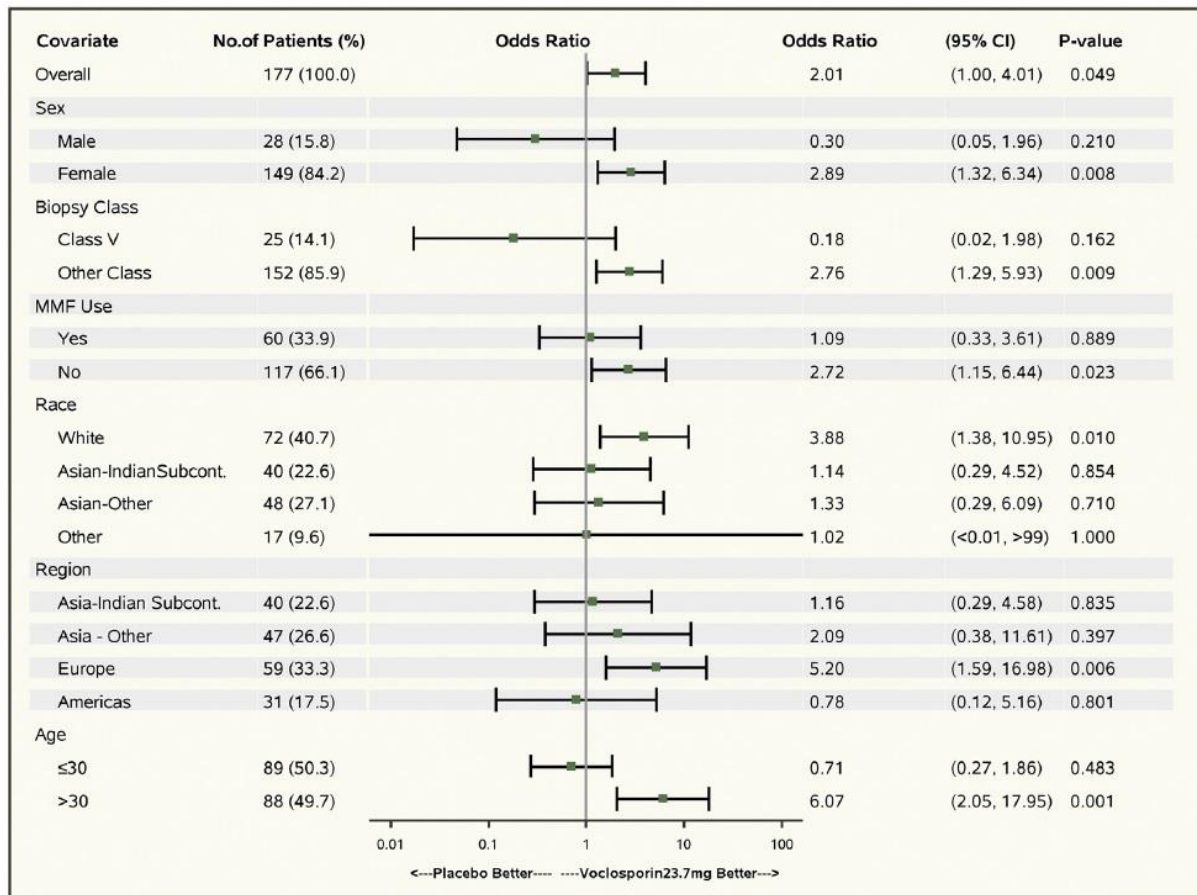
13.2. Analizy dodatkowe

13.2.1. CRR – analiza podgrup

13.2.1.1. Badanie AURA-LV

Rysunek 30.

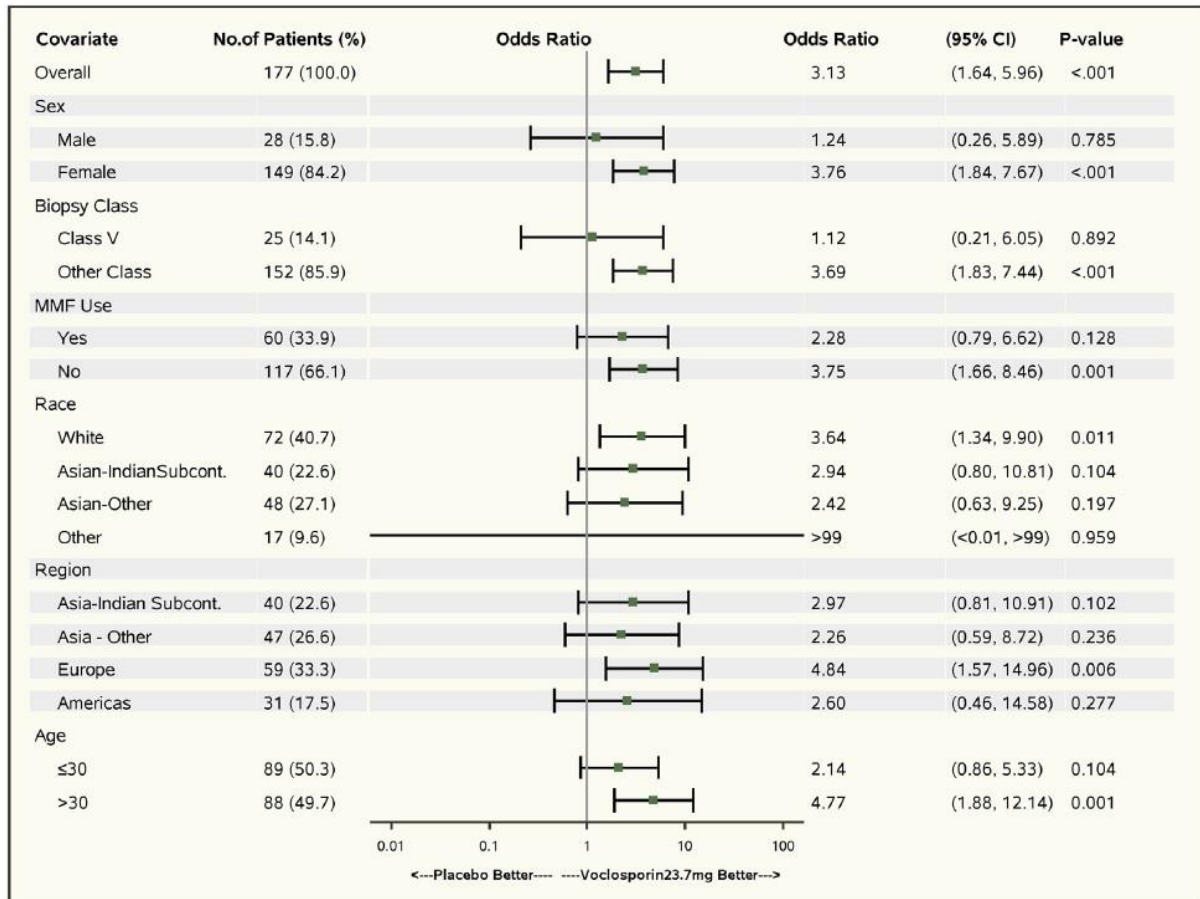
Występowanie CRR w 24 tygodniu – analiza podgrup z badania AURA-LV



Badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykrycia statystycznie istotnych różnic między podgrupami, dlatego wyniki analizy podgrup należy interpretować z ostrożnością

Źródło: AURA-LV (Rovin 2019)

Rysunek 31.
Występowanie CRR w 48 tygodniu – analiza podgrup z badania AURA-LV

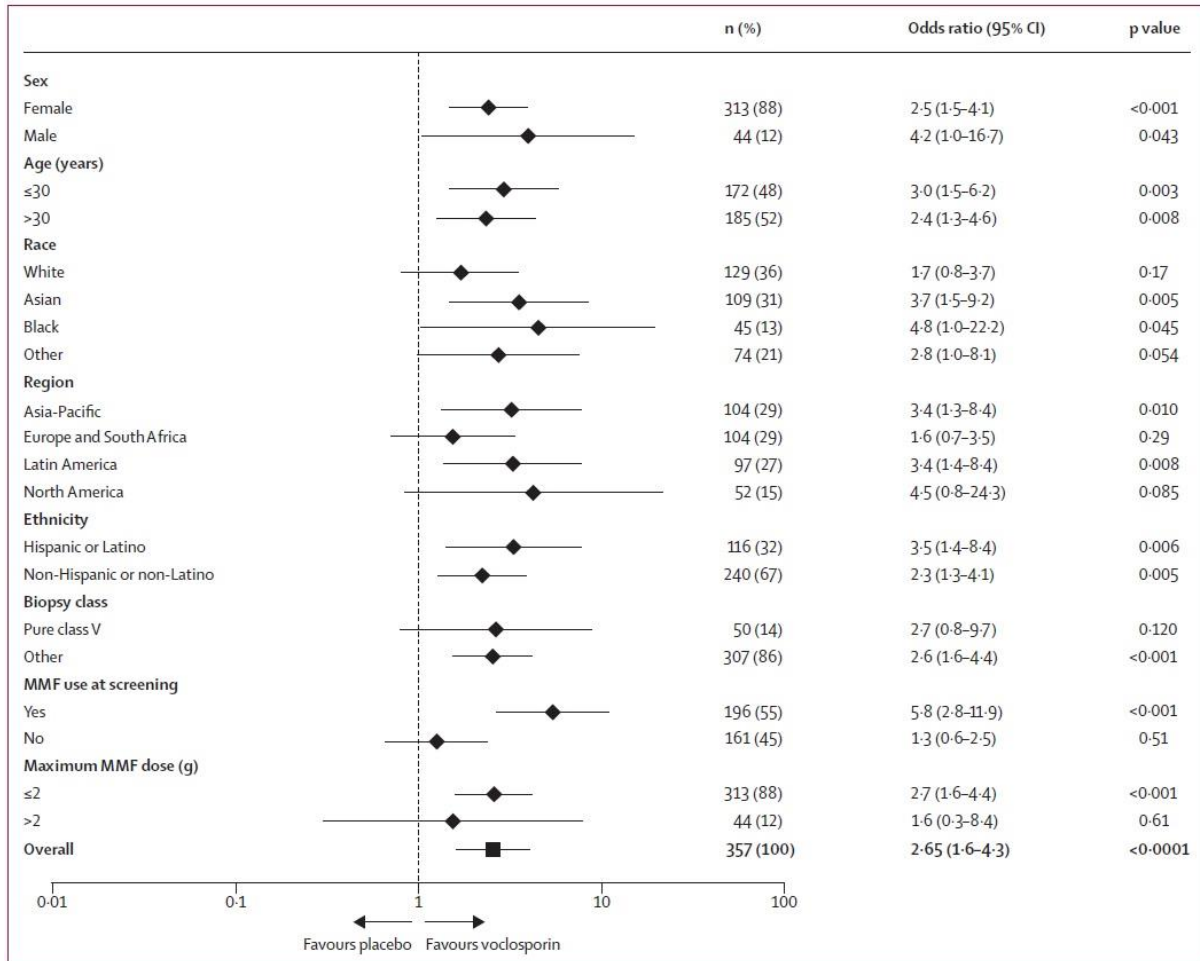


Badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykrycia statystycznie istotnych różnic między podgrupami, dlatego wyniki analizy podgrup należy interpretować z ostrożnością

Źródło: AURA-LV (Rovin 2019)

13.2.1.2. Badanie AURORA 1

Rysunek 32.
Występowanie CRR w 52 tygodniu – analiza podgrup z badania AURORA 1



Źródło: AURORA 1 (publikacja Rovin 2021)

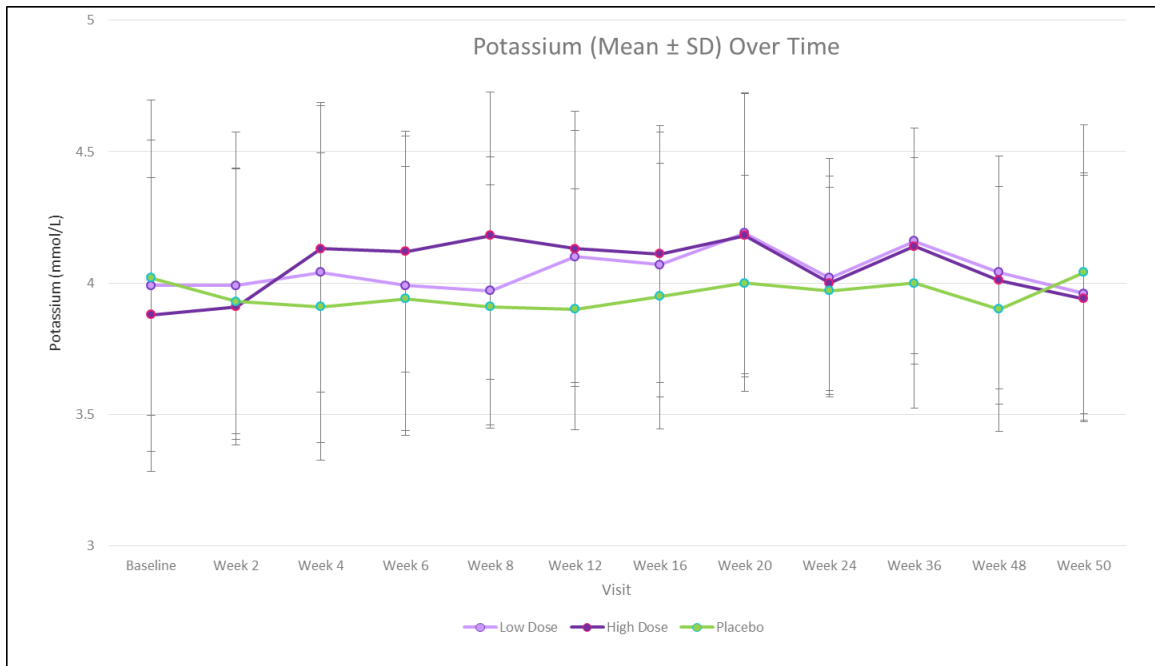
13.2.2. Całkowita odpowiedź nerek (CRR) w podziale na składowe parametry

Tabela 44.
Odpowiedź nerek

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	VCS+MMF		MMF		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS [^]
			n (%)	N	n (%)	N				
Całkowita odpowiedź nerek (CRR) w podziale na składowe parametry										
AURORA 1 (Rovin 2021)	52 tyg.	UPCR ≤0,5 mg/mg	81 (45,3)	179	41 (23,0)	178	3,11 (1,93; 5,00)*	0,22 (0,13; 0,32)	NNT=5 (4; 8)	TAK p<0,001
		Stabilna czynność nerek w momencie oceny, definiowana jako: <ul style="list-style-type: none"> eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² pc., lub eGFR <60 ml/min/1,73 m² pc. bez potwierdzonego zmniejszenia o >20% względem wartości początkowej, lub eGFR <60 ml/min/1,73 m² pc. z potwierdzonym spadkiem o >20% względem wartości początkowej, ale bez związanego z eGFR AE związanego z chorobą lub AE związanego z leczeniem. 	147 (82,1)		135 (75,8)		1,50 (0,89; 2,52)*	0,06 (-0,02; 0,15)	n/d	NIE p=0,129
		Niestosowanie leczenia ratunkowego w związku z nefropatią toczniową	163 (91,1)		154 (86,5)		1,62 (0,82; 3,20)*	0,05 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE p=0,164
		Kontynuowanie przyjmowania małej dawki leków steroidowych (nie większej niż 10 mg przez co najmniej 3 kolejne dni lub przez co najmniej łącznie 7 dni w ciągu tygodni od 44. do 52.)	156 (87,2)		152 (85,4)		1,26 (0,68; 2,34)*	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE p=0,465

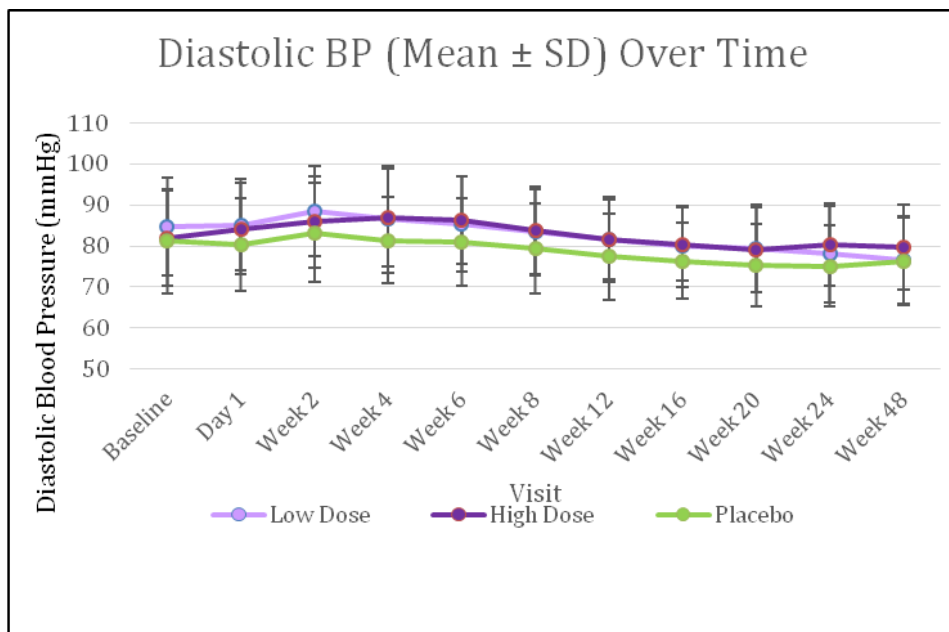
13.2.3. Parametry laboratoryjne – AURA-LV

Rysunek 33.
Średnie stężenie potasu



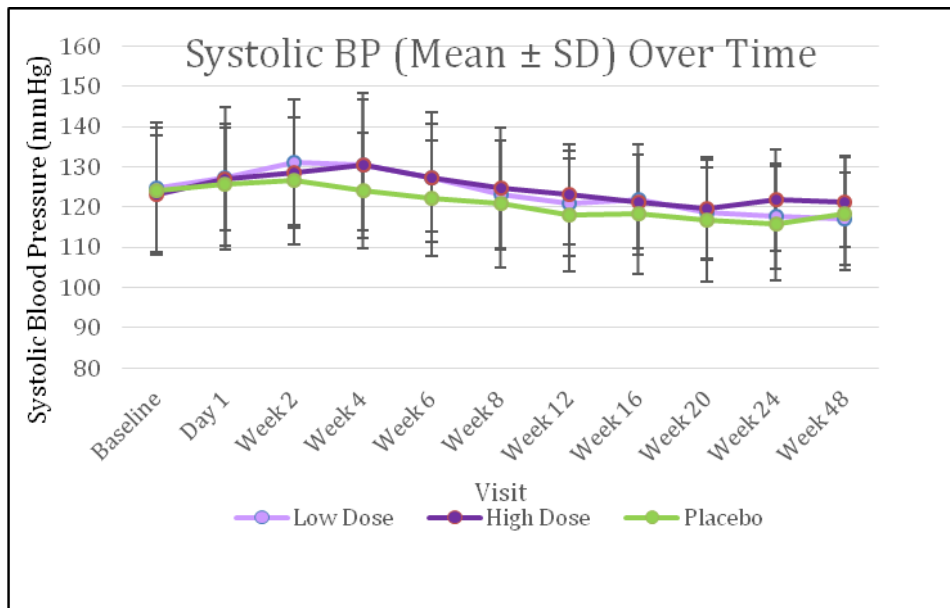
Źródło: AURA-LV (Rovin 2019)

Rysunek 34.
Pomiar rozkurczowego ciśnienia krwi w czasie



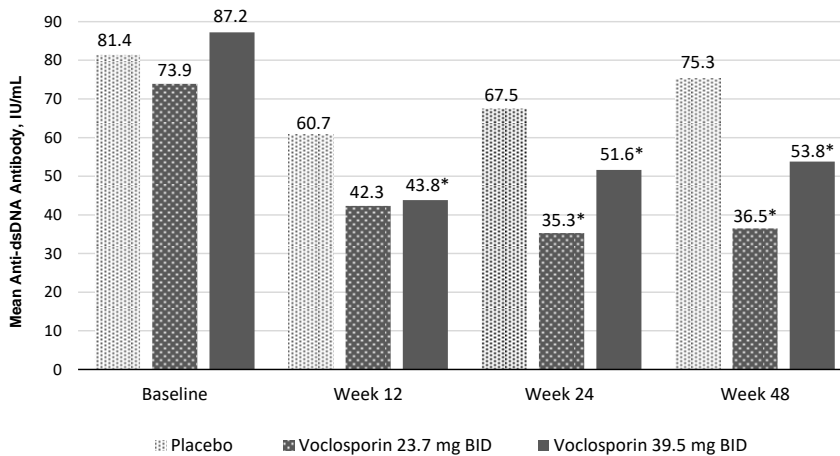
Źródło: AURA-LV (Rovin 2019)

Rysunek 35.
Pomiar skurczowego ciśnienia krwi w czasie



Źródło: AURA-LV (Rovin 2019)

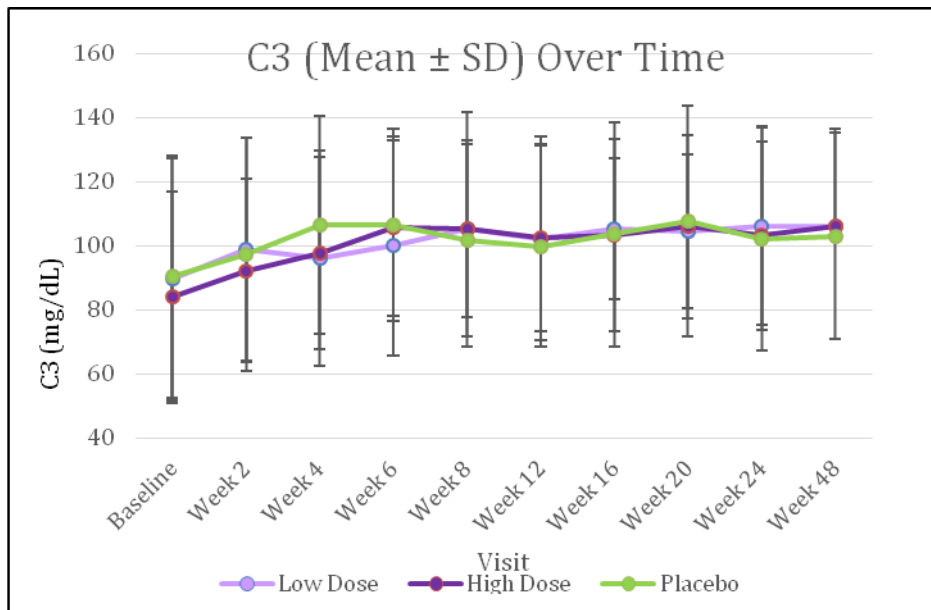
Rysunek 36.
Średnia wartość anty-dsDNA



Źródło: AURA-LV (Rovin 2019)

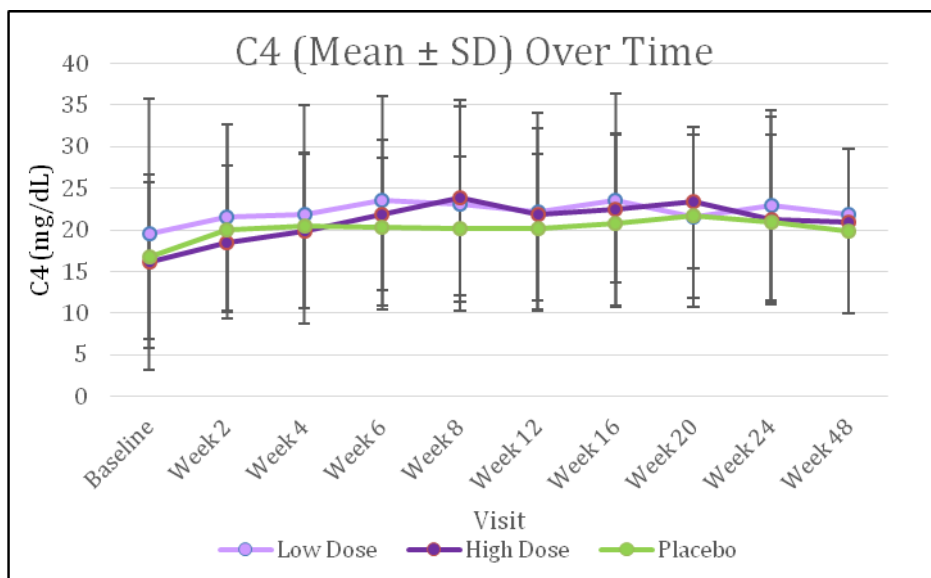
*p<0,05, różnica wg ANCOVA dla różnicy w średniej zmianie względem wartości początkowej dla porównania VCS+MMF vs. MMF.

Rysunek 37.
Średnia wartość C3



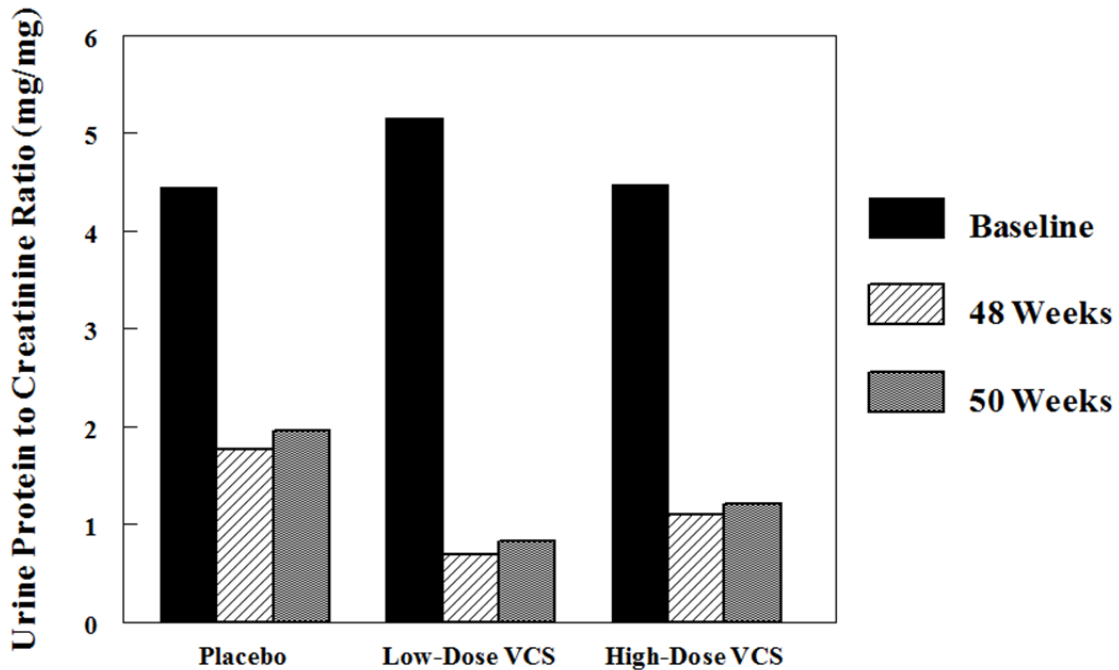
Wykres średniego stężenia składowej C3 układu dopełniacza w czasie trwania badania
Norma dla składowej C3 układu dopełniacza to: 75-200 mg/dl
Źródło: AURA-LV (Rovin 2019)

Rysunek 38.
Średnia wartość C4



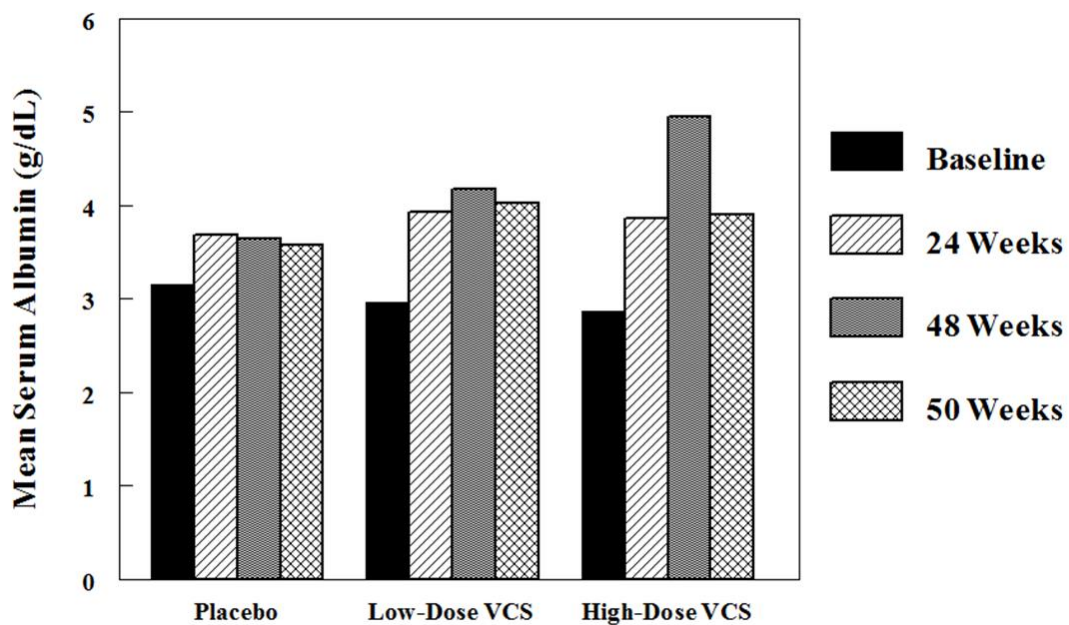
Wykres średniego stężenia składowej C4 dopełniacza w czasie trwania badania
Norma dla składowej C3 dopełniacza to: 10-30 mg/dl
Źródło: AURA-LV (Rovin 2019)

Rysunek 39.
Średnia wartość UPCR



Źródło: AURA-LV (Rovin 2019)

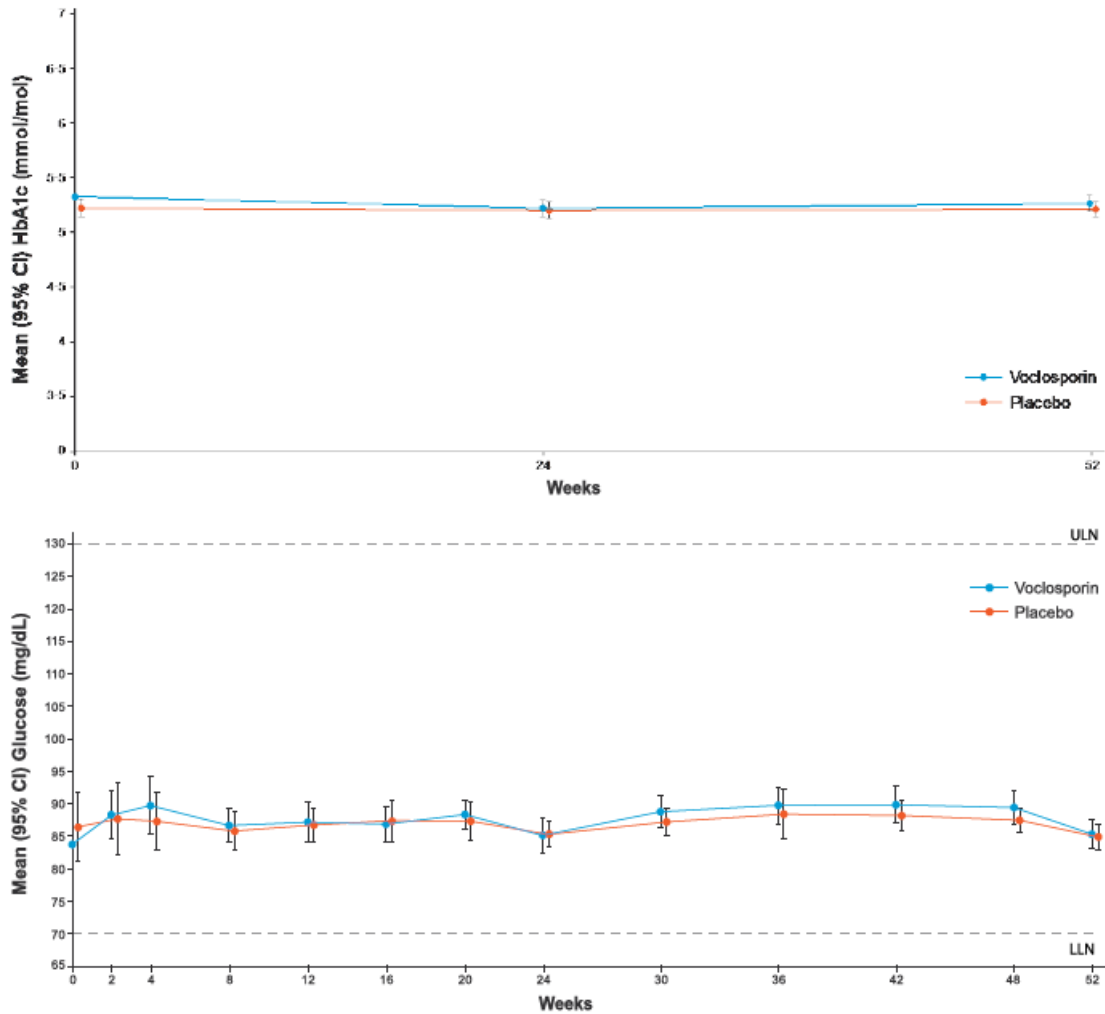
Rysunek 40.
Średnie stężenie albuminy w surowicy



Źródło: AURA-LV (Rovin 2019)

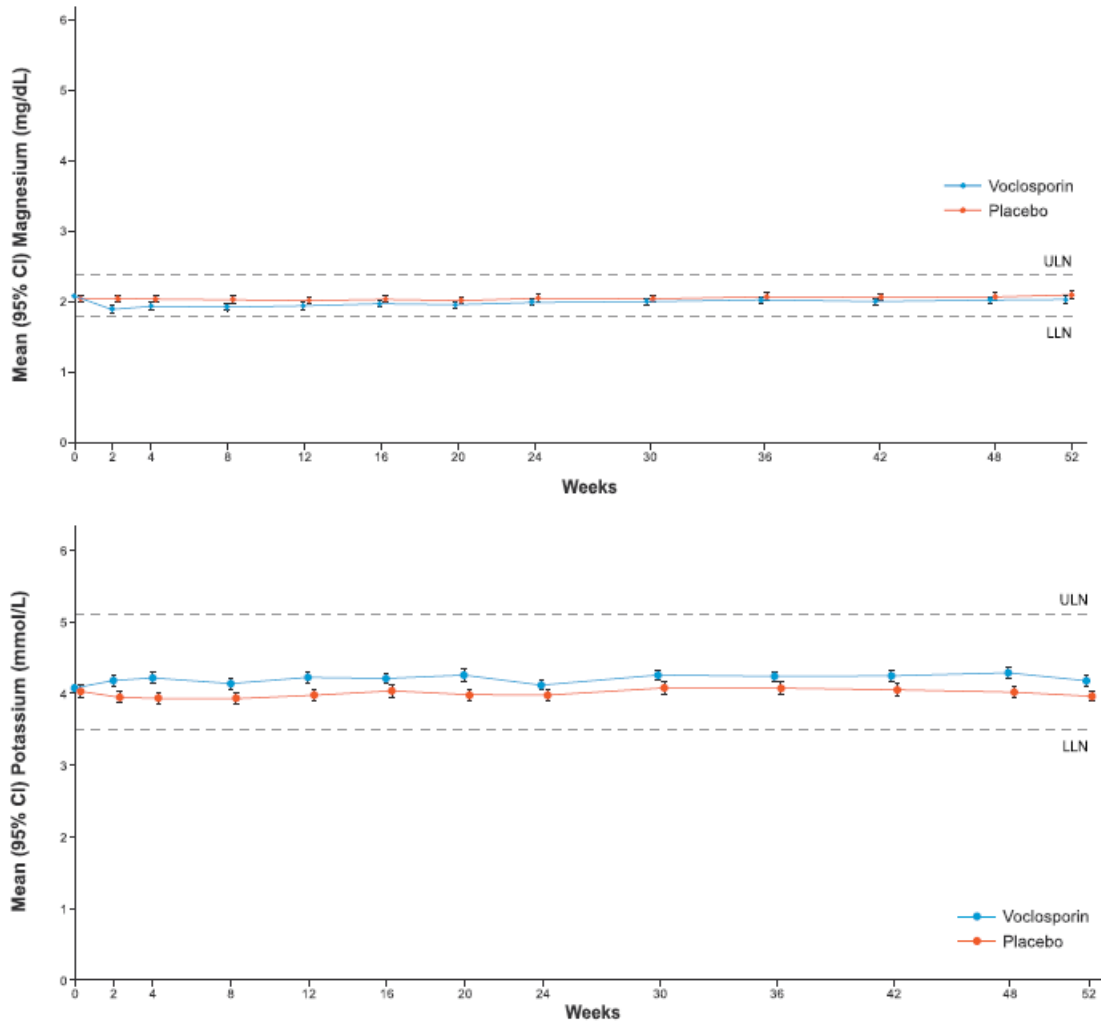
13.2.4. Parametry laboratoryjne – AURORA 1

Rysunek 41.
Średnie stężenie HbA1c i glukozy



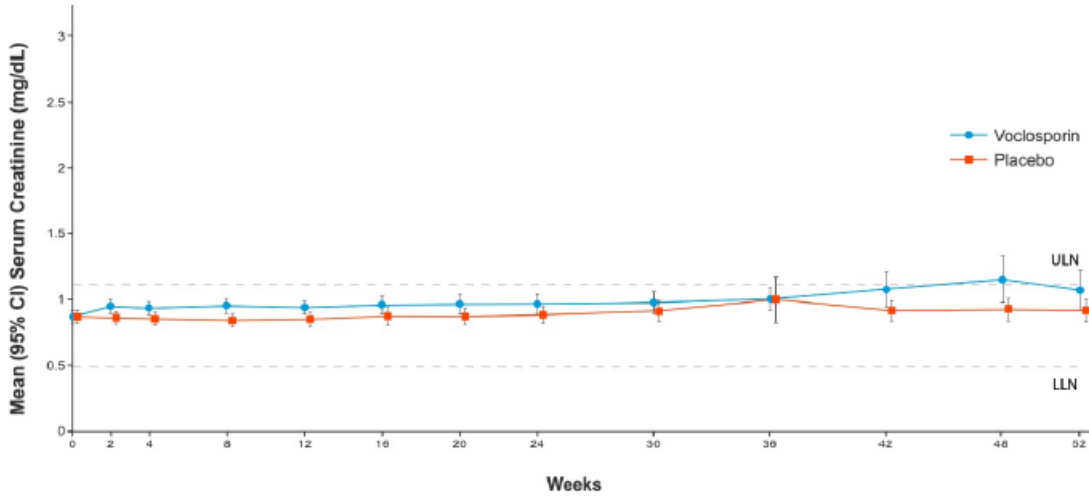
Źródło: AURORA 1 (publikacja Rovin 2021)

Rysunek 42.
Średnie stężenie magnezu i potasu



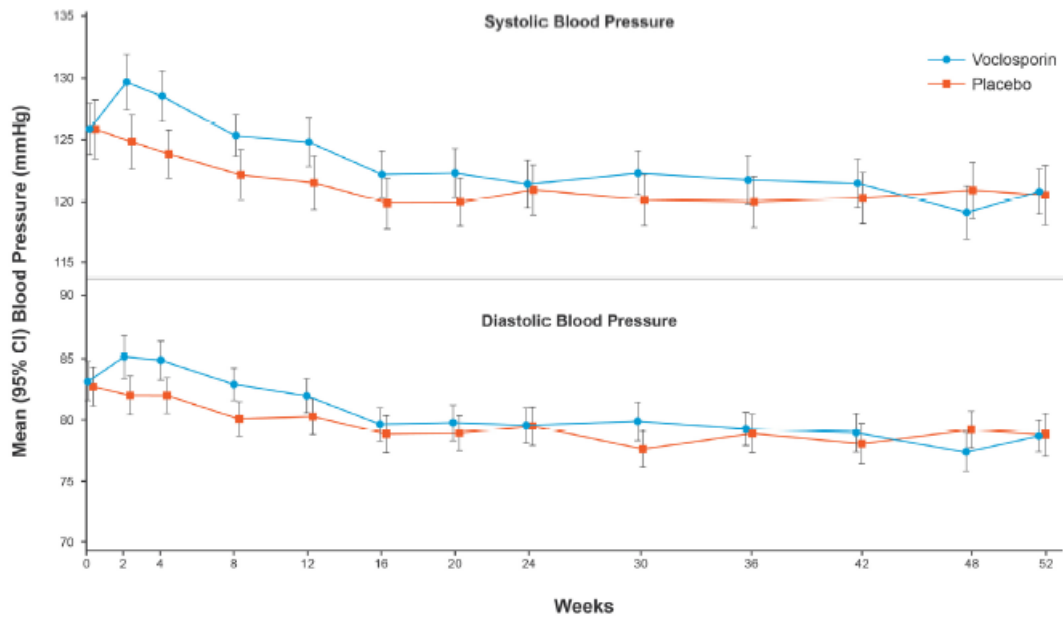
Źródło: AURORA 1 (publikacja Rovin 2021)

Rysunek 43.
Średnie stężenie kreatyniny w surowicy



Źródło: *AURORA 1* (publikacja *Rovin 2021*)

Rysunek 44.
Średnie ciśnienie krwi



Źródło: *AURORA 1* (publikacja *Rovin 2021*)

13.3. Strategia wyszukiwania

13.3.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – porównanie bezpośrednie

Tabela 45.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	lupkynis OR voclosporin OR "ISATX247" OR "isa-247" OR "isa 247" OR "isa247" OR "isa(tx)247" OR "isa-tx-247" OR "isa tx 247" OR "isatx-247" OR "isatx 247" OR luveniq	110	95	261*
#2	LN OR "lupus nephritis" OR "lupus nephritides" OR "lupus glomerulonephritis" OR "lupus glomerulonephritides"	51 351	5 080	53 772
#3	#1 AND #2	54	64^	127
#4	[embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	88

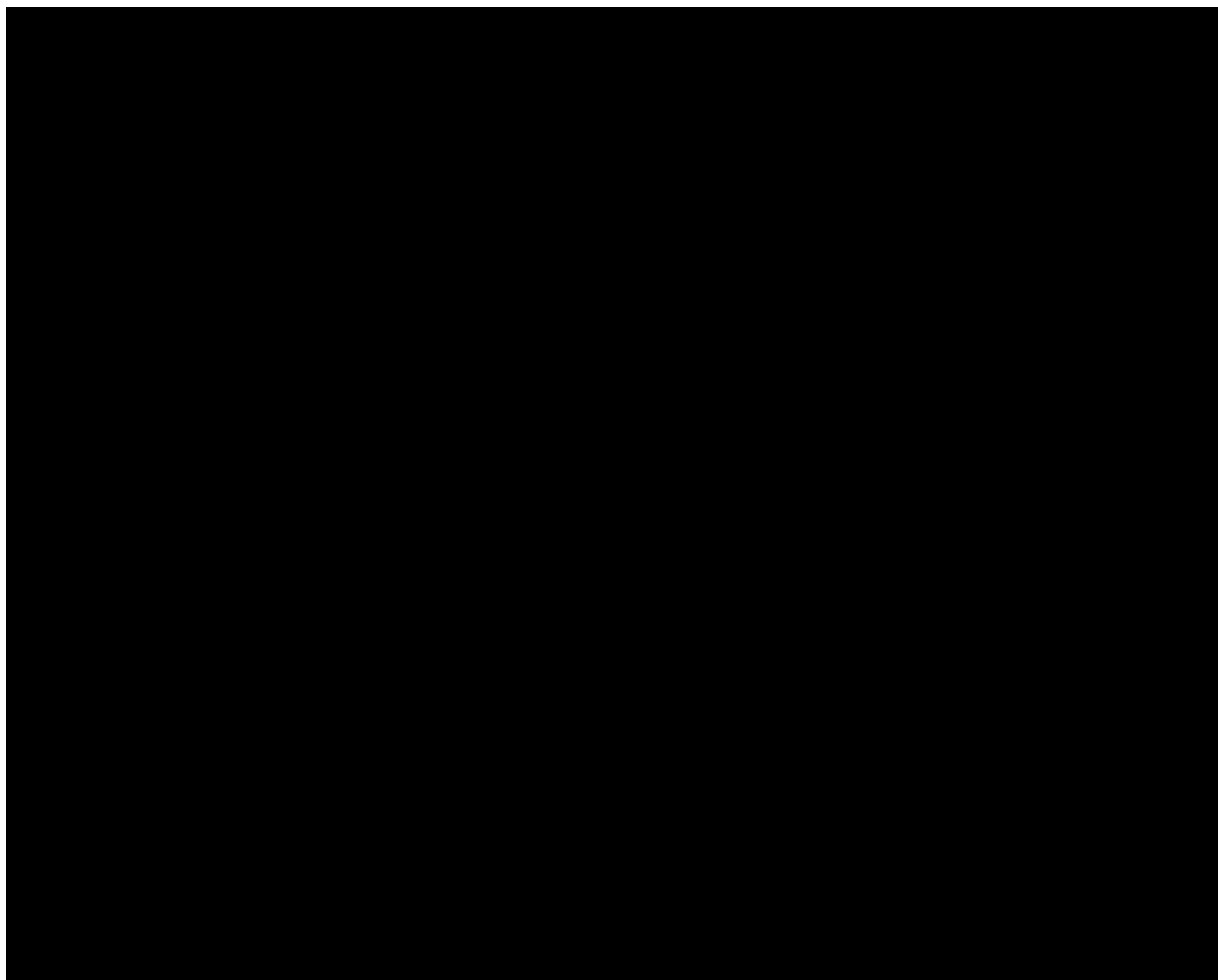
*dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (64), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 1, Cochrane Protocols 0, Cochrane Trials 63, Cochrane Editorials 0, Cochrane Special Collections 0, Cochrane answers 0

Data wyszukiwania: 20.03.2023 r.

13.3.2.

Tabela 46.



13.3.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 47.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	voclosporin OR Lupkynis	146
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	voclosporin	1
	Lupkynis	1
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	voclosporin OR Lupkynis	1

Baza	Strategia	Wynik
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	voclosporin OR Lupkynis	11
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(voclosporin OR Lupkynis) AND Lupus Nephritis	7
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(voclosporin OR Lupkynis) AND Lupus Nephritis	4
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	woklosporyna	0
	Lupkynis	0

*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 19.05.2023 r.

13.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 48.
Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Badanie ³⁰	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Dong 2023</i>	<p>Cook: 4/5 (brak pełnej strategii wyszukiwania)</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IA</p> <p>Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość</p>	<p>Baza Web of Science;</p> <p>Baza Pubmed;</p> <p>Baza Embase;</p> <p>Data przeszukania baz: do 30 października 2023 r.</p>	<p>Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków immunosupresyjnych, w szczególności VCS+MMF, jako leczenia indukującego LN.</p>	<p>Do przeglądu systematycznego z metaanalizą włączono <u>17 badań RCT</u>, obejmujących łącznie <u>2890 chorych</u>.</p> <p>W przeglądzie przeanalizowano jedynie literaturę dotyczącą terapii indukcyjnej. Interwencjami uwzględnionymi w analizie były: VCS+MMF, LEF, AZA, CsA, TAC, TAC+MMF, MMF, CYC i BEL +MMF/CYC³¹.</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"> • VCS+MMF vs MMF – OR = 6,515 (95% CrI: 1,815; 23,92)³²; • VCS+MMF vs CYC – OR = 19,11 (95% CrI: 3,88; 104)³³;

³⁰ W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.1.2024.2.KO z dnia 28 lutego 2024 r. analiza została uzupełniona o opracowania wtórne *Dong 2023* i *Jiang 2023*

³¹ Część chorych w badaniu stosowała BEL w skojarzeniu z MMF a część w skojarzeniu z CYC

³² Wartość wskazana w tabeli, w treści publikacji podano wartość OR wynoszącą 6,516 (95% CrI: 1,608; 25,49), przyczyna rozbieżności nie jest znana, przy czym wnioskowanie pozostaje niezmienione

³³ Wartość wskazana w tabeli, w treści publikacji podano wartość OR wynoszącą 24,84 (95% CrI: 4,289; 153,1), przyczyna rozbieżności nie jest znana, przy czym wnioskowanie pozostaje niezmienione

Badanie ³⁰	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<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>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: niska jakość</p>	<p>Baza Pubmed; Baza Embase; Baza Cochrane Central Register of Controlled Trials Przeszukano również materiały konferencyjne, rejestry badań i listy referencyjne. Ukończone, nie opublikowane badania zostały przeszukane przez stronę ClinicalTrials.gov Data przeszukania baz: do 10 lipca 2022 r.</p>	<p>Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu dorosłych chorych z LN.</p>	<p>Do przeglądu systematycznego z metaanalizą włączono <u>62 badania RCT (172 publikacje)</u>, obejmujących łącznie <u>6936 chorych</u>.</p> <p>Spośród włączonych badań, 37 było wieloośrodkowych, a pozostałe 25 prowadzono w jednym ośrodku. Terapię indukcyjną oceniano w 44 badaniach, a terapię podtrzymującą w 7 badaniach. Pozostałe 11 badań dotyczyło zarówno terapii indukcyjnej, jak i terapii podtrzymującej.</p> <p>Dwa z włączonych badań dot. porównania VCS+MMF+GKS.</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.

Badanie ³⁰	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p><u>Wyniki bezpieczeństwa:</u> Według rankingu SUCRA oceniającego prawdopodobieństwo bycia 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 2021	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Baza Pubmed; Baza Embase; Baza Cochrane Controlled Trials Register; Data przeszukania baz: do czerwca 2021 r.	Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa VCS+MMF, TAC + MMF oraz monoterapii MMF lub CYC jako leczenia indukującego nefropatii toczniowej.	<p>Do przeglądu systematycznego z metaanalizą włączono 4 badania RCT obejmujące łącznie 936 chorych (279 zdarzeń dotyczących skuteczności i 136 zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa).</p> <p>Dwa badania przeprowadzono w populacji azjatyckiej i dwa badania w populacji o mieszanym pochodzeniu etnicznym.</p> <p>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. Badania te uzyskały wyniki w skali Jadad od 3 do 4, co sugeruje wysoką jakość analizowanych danych.</p> <p><u>Wyniki skuteczności:</u> Za punkt końcowy dot. skuteczności przyjęto liczbę całkowitych remisji nerkowych. Terapia VCS+MMF wykazywała wyższą całkowitą odpowiedź, w porównaniu do monoterapii MMF (OR 1,99; 95% CI, 1,35;2,97).</p> <p>Wyniki rankingu SUCRA wykazały, że obie terapie wielokierunkowe (VCS+MMF, TAC+MMF) były lepsze od monoterapii MMF/CYC w wywoływaniu całkowitej remisji LN.</p> <p><u>Wyniki bezpieczeństwa:</u></p>

Badanie ³⁰	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>Poważne działania niepożądane były mniejsze 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), jednakże wyniki te nie były istotne statystycznie.</p> <p>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.</p>
Lee 2022	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość	Baza Pubmed; Baza Embase; Baza Cochrane Controlled Trials Register; Data przeszukania baz: do marca 2022 r.	Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii wielocelowych jako terapii indukcyjnych w leczeniu LN w porównaniu z monoterapią MMF lub CYC.	<p>Do przeglądu systematycznego z metaanalizą włączono <u>6 badań RCT</u>, obejmujących łącznie <u>1437 chorych</u>.</p> <p>Trzy badania przeprowadzono w populacji azjatyckiej i trzy badania w populacji o mieszanym pochodzeniu etnicznym.</p> <p>Okresy obserwacji w terapii indukcyjnej trwały od 6 do 24 miesięcy.</p> <p>Badania te uzyskały wyniki w skali Jadad od 2 do 4, co sugeruje wysoką jakość analizowanych danych.</p> <p><u>Wyniki skuteczności:</u> 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> 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 statystycznie różnicy między ogólną częstością AE (555 (77,2%) i 554 (77,3%), OR 0,999; 95% CI, 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</p>

Badanie ³⁰	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>(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.</p> <p>U chorych z LN wysokiego ryzyka połączenie inhibitorów kalcyneuryny i dodatkowych leków immunosupresyjnych, takich jak MMF, może potencjalnie zastąpić bardziej toksyczne schematy CYC.</p>

13.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 49.

Ocena jakości przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2³⁴

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja			
		Lee 2021	Lee 2022	Dong 2023	Jiang 2023
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć	TAK	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	TAK
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	TAK

³⁴ W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.1.2024.2.KO z dnia 28 lutego 2024 r. analiza została uzupełniona o opracowania wtórne Dong 2023 i Jiang 2023

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja			
		Lee 2021	Lee 2022	Dong 2023	Jiang 2023
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	NIE	TAK	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK	TAK	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	NIE	TAK	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	NIE	TAK	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE	TAK	NIE	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska jakość	Bardzo niska jakość	Bardzo niska jakość	Niska jakość

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

13.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

13.6.1. AURA-LV

AURA-LV [Rovin 2019]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, prospektywne, kontrolowane placebo, fazy II</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorych na początku badania przydzielono losowo do grupy otrzymującej woklosporyna w niskiej dawce (VCS+MMF) lub wysokiej dawce (H-VCS+MMF) lub MMF³⁵ w stosunku 2:2:1:1, ze stratyfikacją względem klasy biopsji (klasa V w porównaniu z innymi) oraz według zastosowania mykofenolanu mofetylu (MMF) podczas badań przesiewowych. Rozmiar bloku randomizacji wynosił 6, a numery zestawów były liczbą 5-cyfrową. Randomizowanym chorym przypisywano globalnie następnym dostępny kolejny numer zestawu za pośrednictwem scentralizowanego interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi;</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: kapsułki VCS i PLC były identyczne pod względem smaku, zapachu i wyglądu. Cały personel badania i badani byli zaślepieni na badany lek. Aby zachować schemat podwójnego zaślepienia, osoby losowo przydzielone do grupy PLC zostały dopasowane do grup otrzymujących aktywne leczenie. Schemat dawkowania w grupie PLC był taki sam jak w grupach aktywnego leczenia;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: 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%)³⁶ z powodu zgonu; <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>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 przydzieleni do grupy otrzymującej H-VCS, ale przepisywano im tę dawkę przez <14 dni, byli analizowani w grupie otrzymującej niską dawkę VCS;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Aurinia Pharmaceuticals Inc;</p> <p>Liczba ośrodków: 79 ośrodków z 20 krajów (obie Ameryki, Europa i Azja);</p> <p>Okres obserwacji: 48 tyg.³⁷;</p>

³⁵ 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),

³⁶ Podana liczba zgonów nie obejmuje 3 dodatkowych zgonów zgłoszonych w grupie PLC po zakończeniu badania

³⁷ Długoterminowa obserwacja telefoniczna jest przeprowadzana co 6 do 12 miesięcy w celu oceny stanu życiowego chorych

AURA-LV [Rovin 2019]

Analiza statystyczna: pierwszorzędowy punkt końcowy – całkowita nerkowa remisja (CRR) i inne punkty końcowe mierzone jako częstości były analizowane przy użyciu regresji logistycznej z dostosowaniem do czynników stratyfikacji klasy biopsji i zastosowania MMF podczas badań przesiewowych. Wyniki wyrażono jako OR i przedstawiono z 95% CI i wartościami p. Prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej remisji w zależności od współzmiennych można traktować jako analizę wrażliwości.

Czas do osiągnięcia punktów końcowych analizowano przy użyciu metodologii Kaplana-Meiera i przedstawiono jako wykres prawdopodobieństwa przeżycia w funkcji czasu. Do obliczenia HR zastosowano model proporcjonalnego hazardu Coxa dostosowany do zmiennych stratyfikacji. Zgon traktowano jako niepowodzenie leczenia.

Zmiany w stosunku do zmiennych wyjściowych analizowano za pomocą analizy kowariancji, dostosowując je do poziomów wyjściowych zmiennej będącej przedmiotem zainteresowania.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek 18-75 lat;
- 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 $\geq 1,5$ 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;

Kryteria wykluczenia:

- 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 cyklofosfamid w czasie 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym.

Dane demograficzne

Parametr		VCS+MMF	H-VCS+MMF	MMF
Liczba chorych		89	88	88
Mężczyźni, n (%)		13 (14,6)	7 (8,0)	15 (17,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]		31,4 (11,8)	30,6 (9,6)	33,1 (10,0)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		62,5 (16,7)	66,3 (19,2)	65,0 (16,3)
Rasa, n (%)	Biała	30 (33,7)	36 (40,9)	42 (47,7)
	Czarna	3 (3,4)	6 (6,8)	5 (5,7)
	Subkontynent azjatycko-indyjski ³⁸	22 (24,7)	20 (22,7)	18 (20,5)
	Azjatycka - inna ³⁹	30 (33,7)	24 (27,3)	18 (20,5)
	Inna	4 (4,5)	2 (2,3)	5 (5,7)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Latynoskie	9 (10,1)	13 (14,8)	13 (14,8)
	Nie latynoskie	80 (89,9)	75 (85,2)	75 (85,2)

³⁸ Bangladesz, Sri Lanka

³⁹ Hongkong, Korea, Filipiny, Singapur, Tajwan, Tajlandia

AURA-LV [Rovin 2019]				
Region, n (%)	Ameryki ⁴⁰	12 (13,5)	20 (22,7)	19 (21,6)
	Europa ⁴¹	25 (28,1)	25 (28,4)	34 (38,6)
	Azja ⁴²	50 (56,2) ⁴³	43 (48,9)	35 (39,8)
Czas od wstępnego rozpoznania, średnia (SD) [lata]		4,2 (5,1)	3,2 (4,4)	3,5 (4,0)
Klasa biopsji, n (%)	Czysta klasa V	12 (13,5)	14 (15,9)	13 (14,8)
	Klasa III/IV	56 (62,9)	63 (71,6)	59 (67,0)
	Klasa III+V i IV+V	21 (23,6)	11 (12,5)	16 (18,2)
Początkowy eGFR, średnia (SD) [ml/min na 1,73 m ²]		95,3 (28,4)	104,0 (27,3)	100,2 (27,1)
Początkowy UPCR, średnia (SD) [mg/mg]		5,16 (4,2)	4,48 (3,0)	4,43 (3,6)/N=87
Stosowanie MMF w czasie badania przesiewowego, n (%)	Tak	31 (34,8)	29 (33,0)	32 (36,4)
	Nie	58 (65,2)	59 (67,0)	56 (63,6)
Dawka MMF podczas badania przesiewowego, średnia (SD) [g/dobę]		1,2 (0,4)	1,3 (0,5)	1,2 (0,5)
Wcześniejsze leczenie ⁴⁴ , n (%)	Kortykosteroidy	82 (92,1)	76 (86,4)*	79 (89,8)
	Leki przeciwmalaryczne	58 (65,2)	49 (55,7)*	58 (65,9)
	MMF	43 (48,3)	39 (44,3)*	39 (44,3)
	Cyklofosfamid	36 (40,4)	31 (35,2)*	40 (45,5)
	Azatiopryna	28 (31,5)	39 (44,3)*	34 (38,6)
	Leki biologiczne	4 (4,5)	9 (10,2)*	4 (4,5)
	Metotreksat	7 (7,9)	3 (3,4)*	5 (5,7)
	Inhibitor kalcyneuryny	3 (3,4)	7 (8,0)*	3 (3,4)
	Inne	15 (16,9)	8 (9,1)*	12 (13,6)
INTERWENCJA				
Leczenie w ramach badania kontynuowano przez 48 tygodni u wszystkich chorych, którzy ukończyli badanie, nawet jeśli osiągnięto CRR.				
Interwencja badana:				
<ul style="list-style-type: none"> niska dawka VCS: 23,7 mg BID, 				

⁴⁰ Ekwador, Gwatemala, Meksyk, USA

⁴¹ Białoruś, Bułgaria, Gruzja, Polska, Rosja, Serbia, Hiszpania, Ukraina

⁴² Bangladesz, Sri Lanka, Hongkong, Korea, Filipiny, Singapur, Tajwan, Tajlandia

⁴³ W publikacji wskazano 58,4%, przyczyna rozbieżności nieznana

⁴⁴ zdefiniowana jako jakkolwiek terapia podjęta przed i/lub do pierwszej dawki badanego leku lub PLC

AURA-LV [Rovin 2019]

- wysoka dawka VCS: 39,5 mg BID;

Interwencja kontrolna: mała lub wysoka dawka PLC;

Leczenie wspomagające: 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.

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 zmniejszano zgodnie z harmonogramem przyjętym w protokole. Wymagano zmniejszenia dawki prednizonu do 2,5 mg/dobę w 16. tygodniu.

Chorzy, którzy przyjmowali MMF w chwili włączenia do badania, nadal przyjmowali wcześniej stosowaną dawkę. Wszyscy pozostali chorzy rozpoczęli przyjmowanie MMF w dawce 1 g/d, którą po tygodniu zwiększono do 2 g/d.

Leczenie wspomagające (zdefiniowane jako jakikolwiek lek obecny podczas lub po pierwszej dawce badanego leku lub PLC) zgłoszone u >10% chorych:

- leki działające na układ renina-angiotensyna;
- blokery kanału wapniowego;
- beta blokery;
- niesklasyfikowane leki przeciwnadciśnieniowe;
- leki moczopędne;
- leki przeciwmalaryczne;
- środki modyfikujące lipidy;
- środki przeciwzakrzepowe.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- odpowiedź nerek;
- UPCR;
- wyniki parametrów laboratoryjnych;
- jakość życia
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- nie ekstrahowano wyników przedstawionych łącznie dla badań AURA-LV i AURORA 1;
- nie ekstrahowano punktów końcowych innych niż wskazane w PICOS.

*w suplemencie do publikacji podano N=89, przyczyna rozbieżności nieznana

13.6.2. AURORA 1 i AURORA 2

AURORA 1 [Rovin 2021] i AURORA 2 [ab_Saxena 2022, Saxena 2022_poster]
METODYKA
<p>Badanie AURORA 1: randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy III</p> <p>Badanie AURORA 2: podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wielośrodkowe, stanowiące przedłużenie badania AURORA 1</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorych randomizowano⁴⁵ do grup woklosporyny (VCS+MMF) lub placebo (MMF) w stosunku 1:1 z wykorzystaniem interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi. Randomizację stratyfikowano według kategorii biopsji (jednolita klasa V vs inne), wcześniejszego stosowania mykofenolanu mofetylu w czasie badania przesiewowego (tak vs nie) oraz regionu (Ameryka Północna vs Ameryka Łacińska vs Europa i Afryka Południowa vs Azja i Pacyfik). Schemat stratyfikacji został opracowany przez zaślepionego statystyka niez zaangażowanego w badanie;</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: chorzy, badacze i sponsor pozostali zamaskowani przez cały czas trwania badania⁴⁶, schemat dawkowania w obu grupach był taki sam. VCS i PLC były identyczne pod względem smaku, zapachu i wyglądu.</p> <p>Niezależna Rada ds. Monitorowania Danych i Bezpieczeństwa monitorowała bezpieczeństwo uczestników badania i skuteczność leczenia;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak,</p> <p>z badania AURORA 1 utracono łącznie 46 (12,9%) z 357 zrandomizowanych chorych⁴⁷, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy VCS+MMF 15 (8,4%) z 178⁴⁸ chorych: 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; <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, 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;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Aurinia Pharmaceuticals (Aurinia);</p> <p>Liczba ośrodków: 142 ośrodki w 27 krajach (Ameryka Północna i Łacińska, Europa, Afryka Południowa i Azja);</p> <p>Okres obserwacji: AURORA 1: 52 tyg.; AURORA 2: 24 mies.;</p> <p>Analiza statystyczna: analizy skuteczności dla pierwszorzędowych i hierarchicznych drugorzędowych punktów końcowych wykonano za pomocą modelu regresji logistycznej.</p> <p>Hierarchiczne kluczowe drugorzędowe punkty końcowe analizowano przy użyciu procedury sekwencyjnego testowania stopniowego Hochberga. Chorych, którzy wycofali się z badania z dowolnego powodu traktowano jako chorych nieodpowiadających na leczenie. Dokonano analizy w podgrupach.</p> <p>Istotność oceniano w oparciu o dwustronne $\alpha=0,05$ (dwustronne 95% CI);</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>

⁴⁵ Badacz uzyskał dostęp do randomizacji podczas wizyty początkowej

⁴⁶ Przydział do leczenia pozostał zamaskowany dla chorych, którzy zostali włączeni do trwającego przedłużenia badania

⁴⁷ 1 chory został zrandomizowany przez pomyłkę – został zarejestrowany w bazie danych jako niekwalifikujący się po okresie przesiewowym, a także jako chory zrandomizowany (został włączony do populacji ITT)

⁴⁸ 1 (0,6%) z 179 chorych nie rozpoczął leczenia przez wystąpienie zdarzenia niepożądanego

AURORA 1 [Rovin 2021] i AURORA 2 [ab_Saxena 2022, Saxena 2022_poster]

POPULACJA⁴⁹

AURORA 1

Kryteria włączenia:

- wiek od 18 r.ż. (lub pełnoletniość) 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;

Kryteria wykluczenia:

- eGFR ≤ 45 ml/min na 1,73 m² podczas badania przesiewowego.

AURORA 2

Kryteria włączenia:

- chorzy, którzy ukończyli rok leczenia w badaniu AURORA 1.

Kryteria wykluczenia:

- n/d.

Dane demograficzne AURORA 1

Parametr		VCS+MMF	MMF
Liczba chorych		179	178
Mężczyźni, n (%)		18 (10,1)	26 (14,6)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		31 (18; 62)	32 (18; 72)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		66,49 (17,07)	66,55 (16,11)
Rasa (kategorie pogrupowane do analiz w podgrupach), n (%)	Biała	68 (38,0)	61 (34,3)
	Czarna	26 (14,5)	19 (10,7)
	Azjatycka	53 (29,6)	56 (31,5)
	Inna ⁵⁰	32 (17,9)	42 (23,6)
Rasa (kategorie w jakich zebrano dane do badania), n (%)	Biała	68 (38,0)	61 (34,3)
	Czarna	21 (11,7)	13 (7,3)
	Azjatycka	53 (29,6)	56 (31,5)
	Amerykańscy Indianie lub rdzenni mieszkańcy Alaski	0 (0,0)	4 (2,2)

⁴⁹ Przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia zawarte w publikacji głównej, szczegółowo zostały one opisane w suplemencie do badania

⁵⁰ obejmuje Indian amerykańskich, rdzennych mieszkańców Alaski, rdzennych mieszkańców Hawajów, mieszkańców wysp Pacyfiku i inne lub mieszane rasy, z wyjątkiem mieszanej rasy czarnej

AURORA 1 [Rovin 2021] i AURORA 2 [ab_Saxena 2022, Saxena 2022_poster]			
	Rdzenni Hawajczycy lub mieszkańcy innych wysp Pacyfiku	0 (0,0)	0 (0,0)
	Wielorasowość	0 (0,0)	1 (0,6)
	Inna	37 (20,7)	43 (24,2)
Etniczność, n (%)	Latynoska lub hiszpańska	57 (31,8)	59 (33,1)
	Inna niż latynoska lub hiszpańska	122 (68,2)	118 (66,3)
	Nieznana	0 (0,0)	1 (0,6)
Region, n (%)	Ameryka Północna i Łacińska	75 (41,9)	74 (41,6)
	Europa i Afryka Południowa	52 (29,1)	52 (29,2)
	Azja-Pacyfik	52 (29,1)	52 (29,2)
Czas od rozpoznania toczniowego zapalenia nerek, średnia (SD) [lata]		4,6 (5,1)	4,7 (4,9)
Czas od rozpoznania tocznia rumieniowatego układu, średnia (SD) [lata]		6,6 (6,4)	6,9 (6,1) ⁵¹
Biopsja, n (%)	W czasie 6 mies. przed badaniem przesiewowym	161 (89,9)	157 (88,2)
	>6 mies. przed badaniem przesiewowym	18 (10,1)	21 (11,8)
Klasa biopsji, n (%)	Czysta klasa III	20 (11,2)	29 (16,3)
	Czysta klasa IV	91 (50,8)	77 (43,3)
	Czysta klasa V	25 (14,0)	25 (14,0)
	Tylko klasa II i V	0 (0,0)	1 (0,6)
	Tylko klasa III i V	24 (13,4)	20 (11,2)
	Tylko klasa IV i V	19 (10,6)	26 (14,6)
Początkowe eGFR [ml/min na 1,73 m ²]	Średnia (SD)	92,1 (30,6)	90,4 (29,0)
	Wysokie, n (%) (≥60)	146 (81,6)	144 (80,9)
Początkowe skorygowane eGFR, średnia (SD) [ml/min na 1,73 m ²]		78,3 (15,83)	77,4 (16,98)
Początkowe UPCr, średnia (SD) [mg/mg]		4,14 (2,71)	3,87 (2,36)
Średnia (SD)		81,6 (34,73)	86,9 (36,42)

⁵¹ Brak danych dla jednego chorego

AURORA 1 [Rovin 2021] i AURORA 2 [ab_Saxena 2022, Saxena 2022_poster]			
Białko szlaku dopełniacza C3 [mg/dl]	Niskie, n (%) (<90)	105 (58,7)	99 (55,6)
Białko szlaku dopełniacza C4 [mg/dl]	Średnia (SD)	16,6 (11,5)	16,8 (9,7)
	Niskie, n (%) (<10)	50 (27,9)	45 (25,3)
Przeciwciała przeciw dsDNA [j.m./ml]	Średnia (SD)	105,2 (127,7)	94,7 (124,4)
	Wysokie, n (%) (>10)	133 (74,3)	118 (66,3)
Wynik wskaźnika SELENA-SLEDAI, średnia (SD)		13,2 (6,5)/N=177	11,8 (6,1)/N=177
Przyjmowanie MMF w okresie przesiewowym, n (%)	Tak	100 (55,9)	96 (53,9)
	Nie	79 (44,1)	82 (46,1)
Leki przyjmowane na początku leczenia toczniowego zapalenia nerek, n (%)	Przeciwzapalne i przeciwreumatyczne	91 (50,8)	90 (50,6)
	Działające na układ renina-angiotensyna	14 (7,8)	18 (10,1)
Leki przyjmowane na początku badania ze wskazań innych niż toczniowe zapalenie nerek, n (%)	Przeciwzapalne i przeciwreumatyczne	6 (3,4)	9 (5,1)
	Działające na układ renina-angiotensyna	100 (55,9)	109 (61,2)
Dane demograficzne AURORA 2			
Parametr		VCS+MMF	MMF
Liczba chorych		116	100
Mężczyźni, n (%)		11 (9,5)	12 (12,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]		32,3 (10,3)	35,4 (11,6)
Rasa, n (%)	Biała	44 (37,9)	40 (40,0)
	Czarna	30 (25,9)	30 (30,0)
	Azjatycka	18 (15,5)	7 (7,0)
	Inna	24 (20,7)	23 (23,0)
eGFR, średnia (SD) [ml/min na 1,73 m ²]	poziom wyjściowy przed leczeniem (AURORA 1) ⁵²	79,6 (b/d)	78,9 (b/d)
	W czasie 2. roku	79,0 (b/d)/N=73	82,9 (b/d)/N=51

⁵² W badaniu AURORA 1 podano inne wartości, przyczyna niezgodności nieznana

AURORA 1 [Rovin 2021] i AURORA 2 [ab_Saxena 2022, Saxena 2022_poster]			
Skorygowane eGFR ⁵³ , średnia (SD) [ml/min na 1,73 m ²]	Wartość początkowa z badania AURORA 1	79,0 (15,1)	78,7 (16,6)
	Wartość początkowa z badania AURORA 2	80,7 (13,5)	83,3 (12,6)
Początkowe UPCR, średnia (SD) [mg/mg]	Wartość początkowa z badania AURORA 1	3,9 (2,6)	3,9 (2,5)
	Wartość początkowa z badania AURORA 2	0,86 (1,36)	1,47 (1,64)
INTERWENCJA			
AURORA 1			
<p>Interwencja badana: VCS p.o. w dawce 23,7 mg (podawane w postaci trzech miękkich kapsułek żelowych po 7,9 mg) dwa razy dziennie przez 52 tygodnie;</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC dwa razy dziennie przez 52 tygodnie;</p> <p>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>Mykofenolan mofetylu (MMF) podawano w dawce 1 g dwa razy dziennie (całkowita dobową dawką 2 g). Chorzy, którzy nie przyjmowali mykofenolanu mofetylu 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. Dawki MMF do 3 g na dobę były dozwolone za zgodą lekarza prowadzącego. Chorzy otrzymujący inhibitory konwertazy angiotensyny lub blokery receptora angiotensyny w leczeniu nadciśnienia musieli przyjmować stabilną dawkę przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją i kontynuować tę samą dawkę przez cały okres badania.</p>			
AURORA 2			
<p>Chorzy kontynuowali to samo leczenie, co przypisane w badaniu AURORA 1 (VCS lub grupa kontrolna) w skojarzeniu z MMF i małymi dawkami steroidów przez dodatkowe 2 lata.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:			
<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź nerek; • zaostrzenie choroby; • UPCR; • wyniki parametrów laboratoryjnych; • jakość życia • profil bezpieczeństwa. 			
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:			
<ul style="list-style-type: none"> • nie ekstrahowano wyników przedstawionych łącznie dla badań AURA-LV i AURORA 1; • nie ekstrahowano punktów końcowych innych niż wskazane w PICOS. 			

⁵³ Czynność nerek oceniano za pomocą skorygowanego eGFR (równanie *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) przy użyciu wstępnie określonej górnej granicy 90 ml/min/1,73 m²

13.7. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

13.8.

[Redacted text]

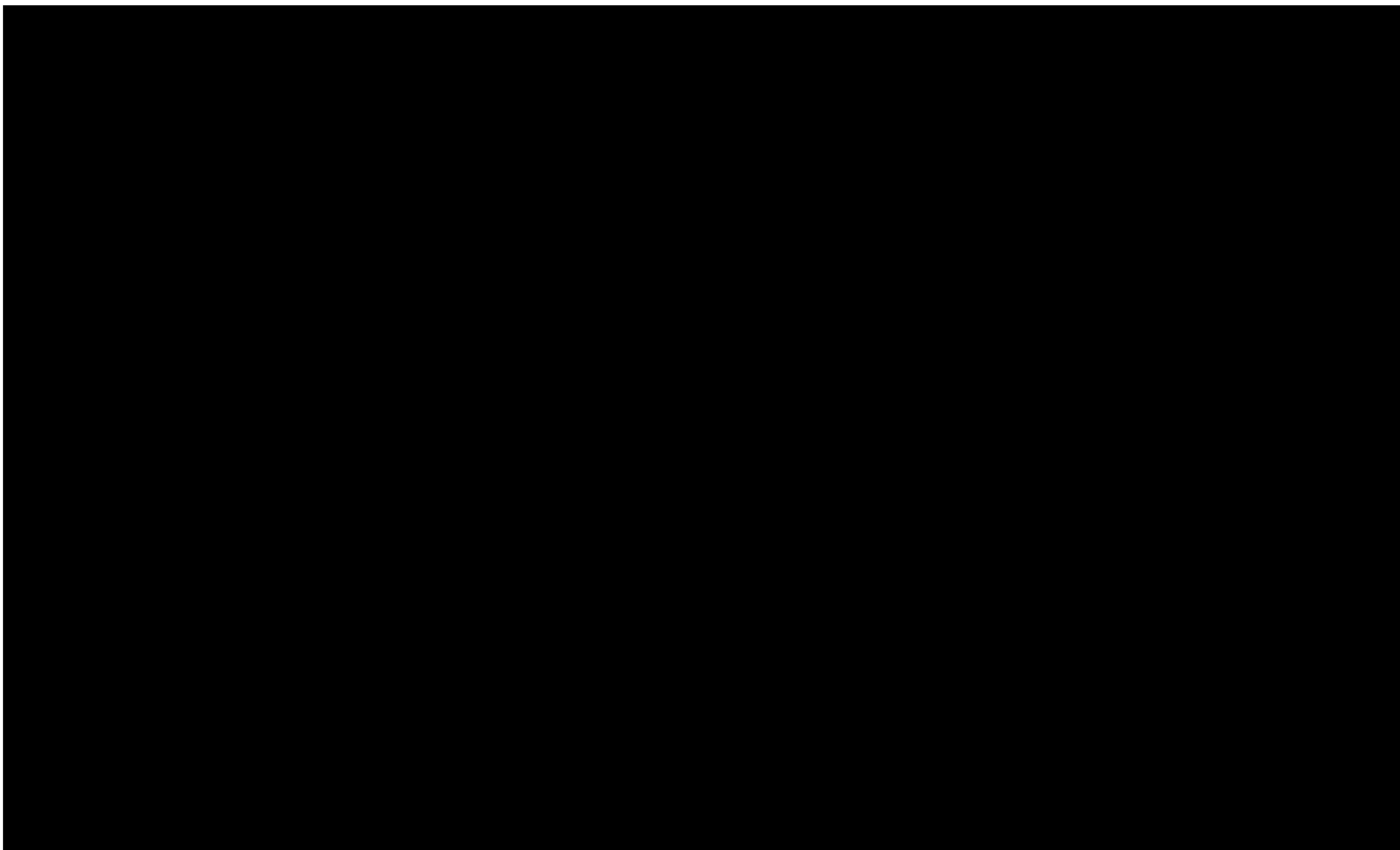
13.8.1.

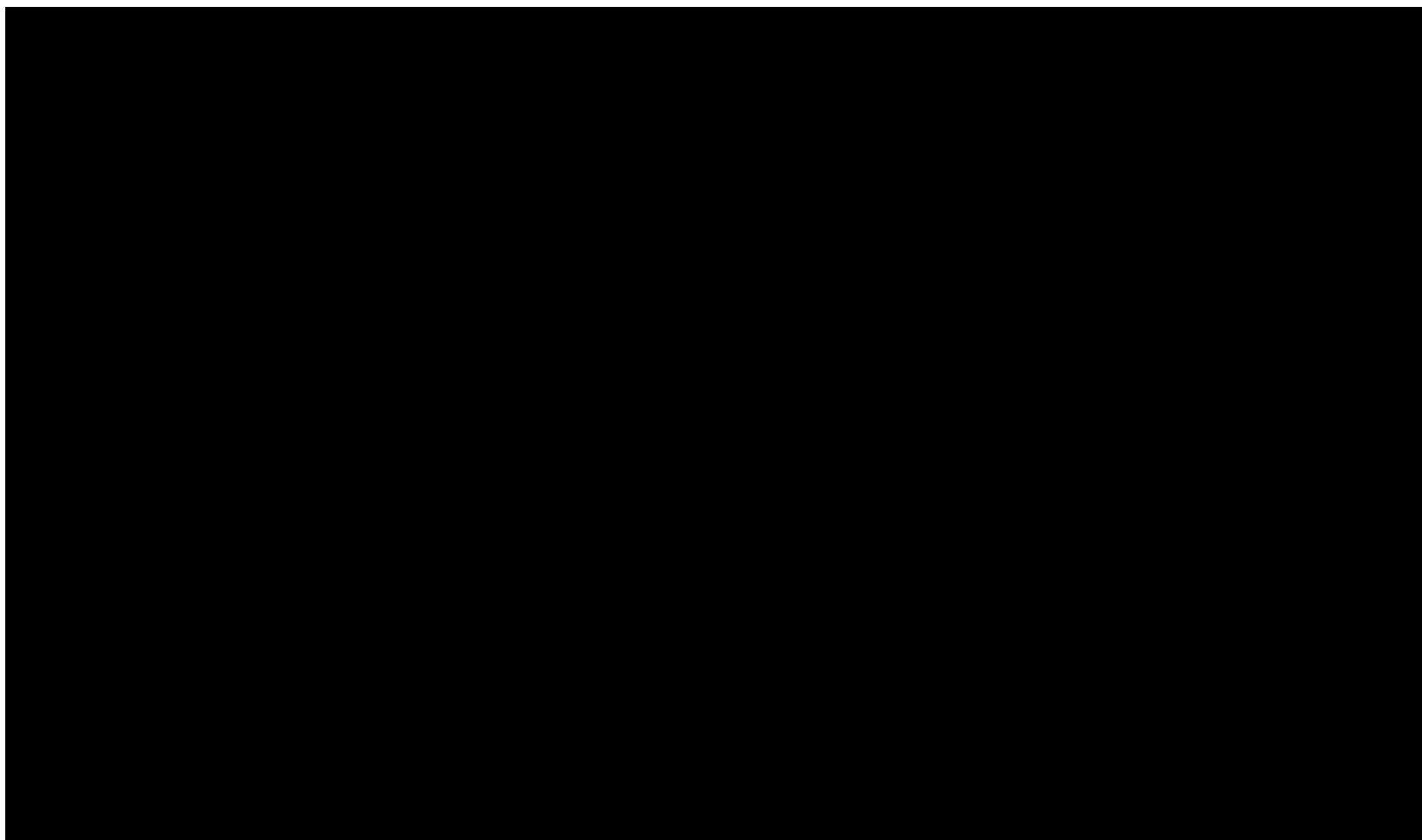
[Redacted text]

Tabela 50.

[Redacted table content]

[Redacted text]

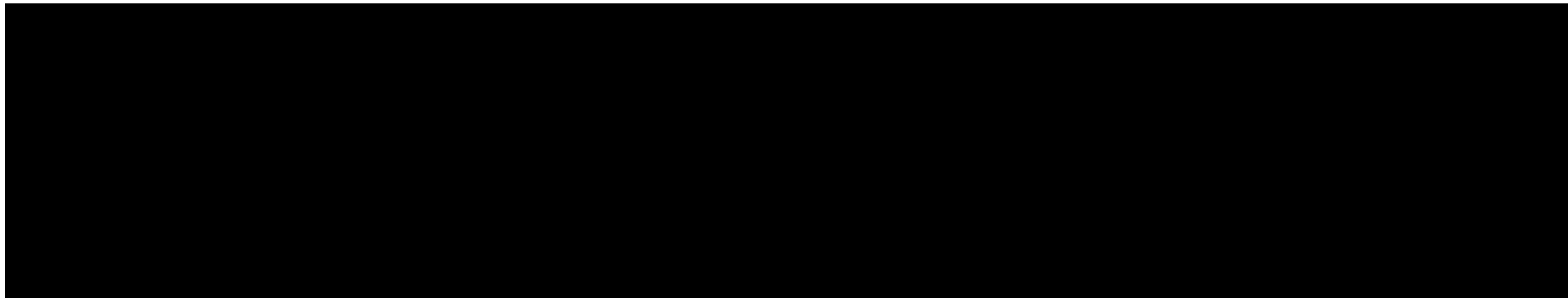


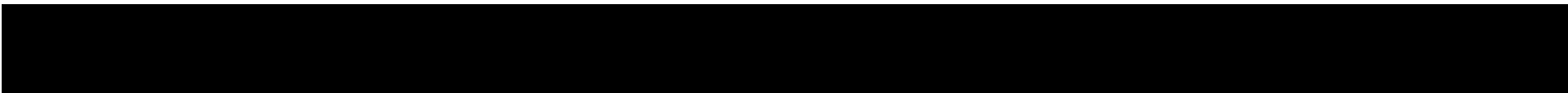


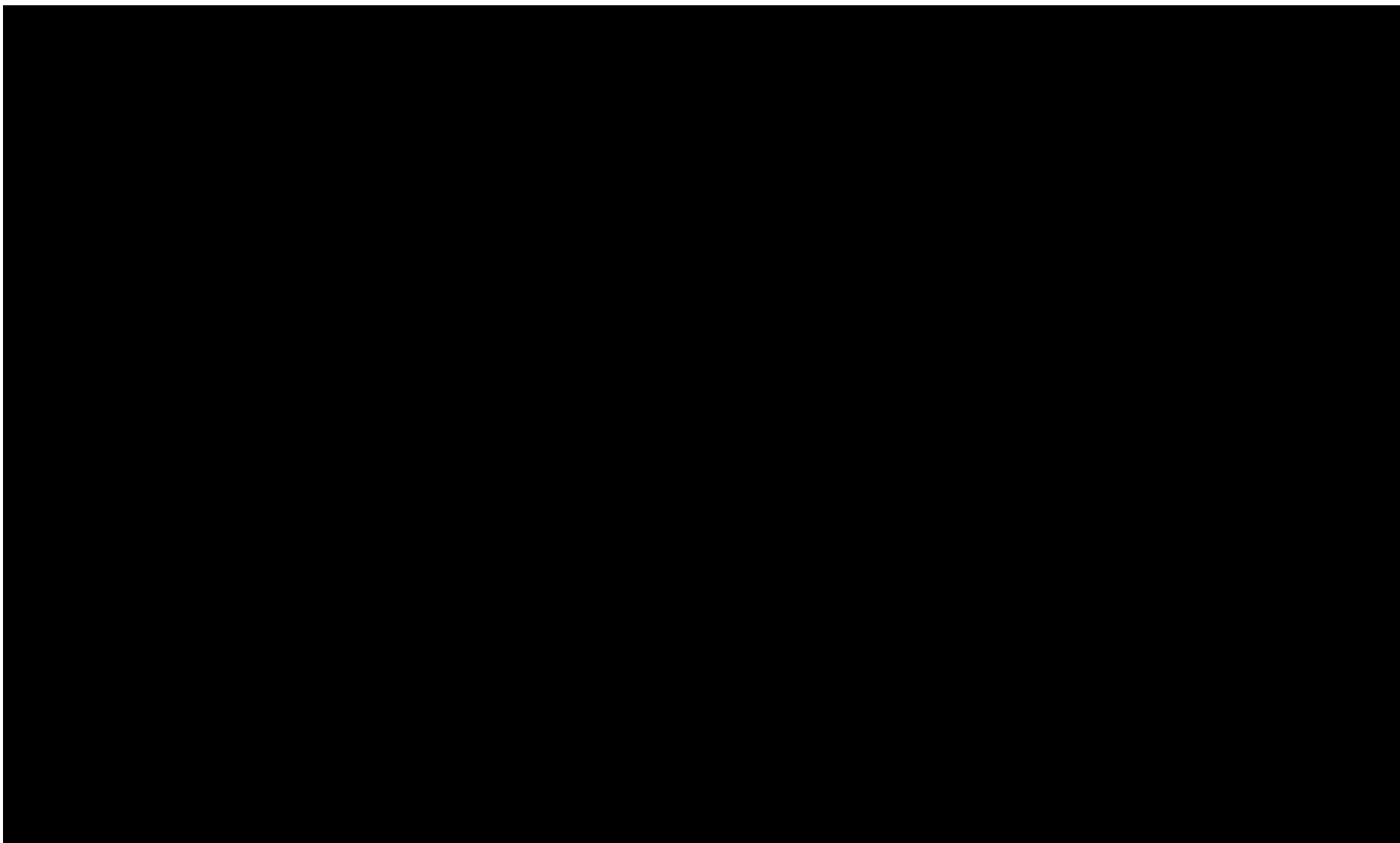


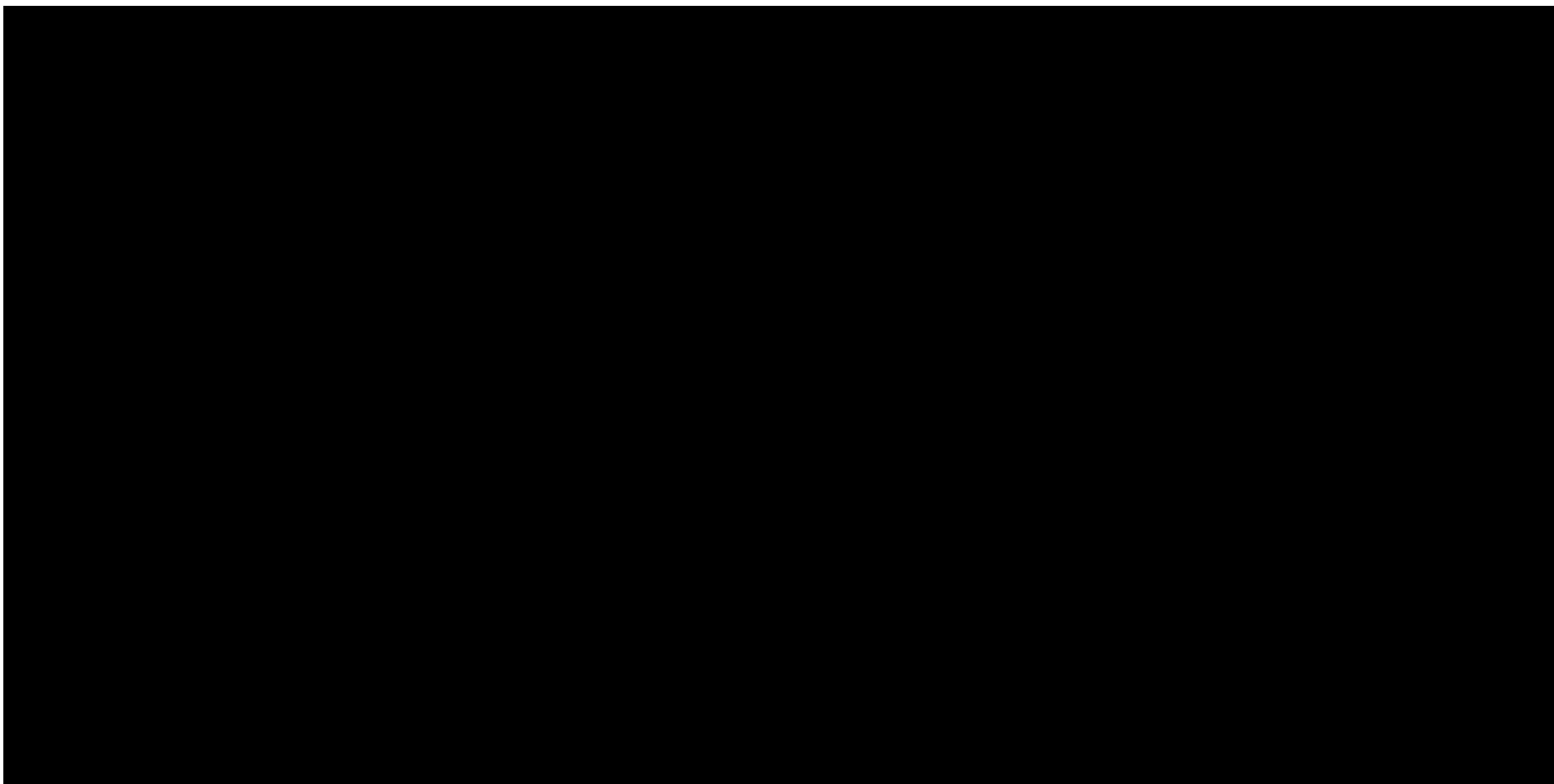
13.8.2. 

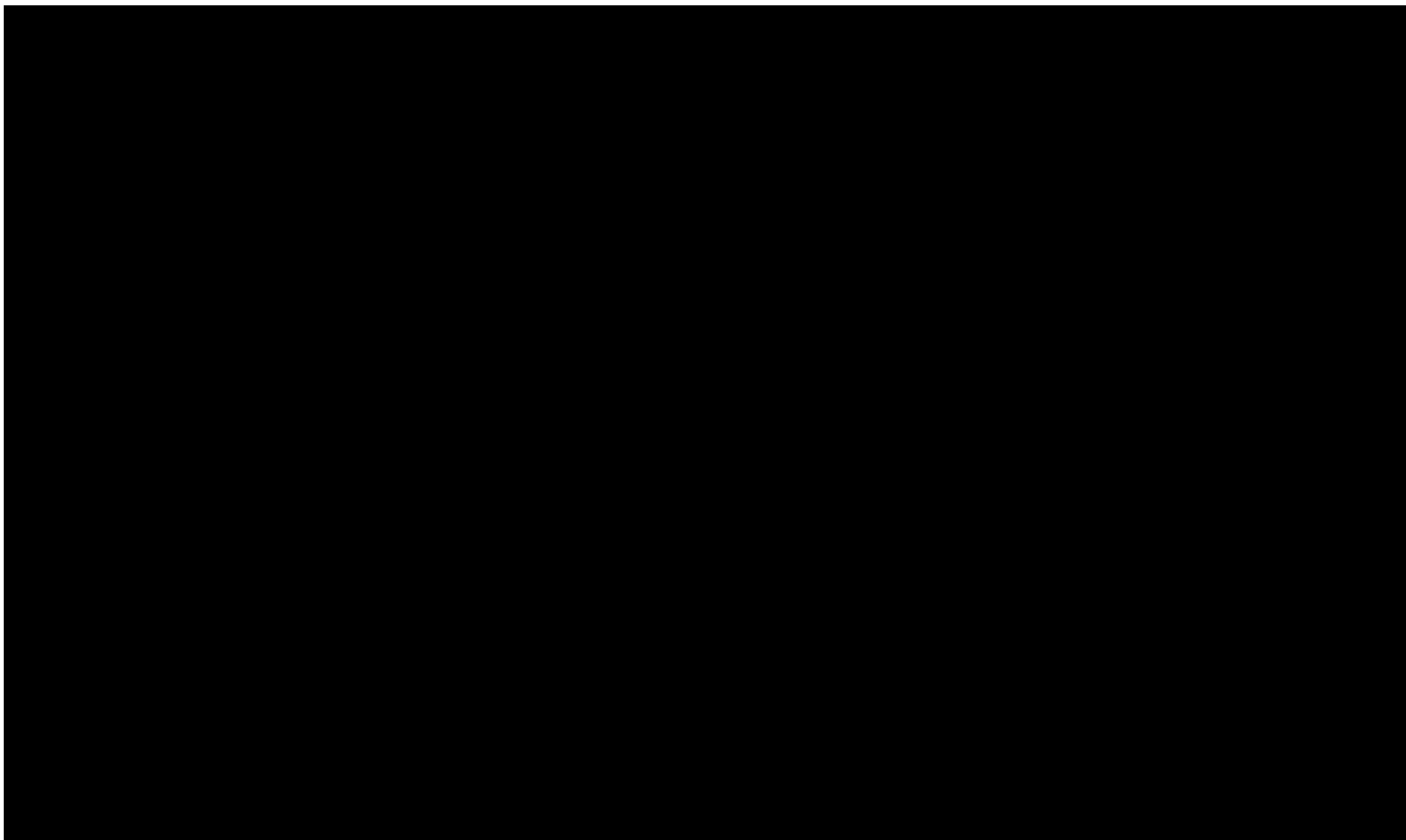
Tabela 51.

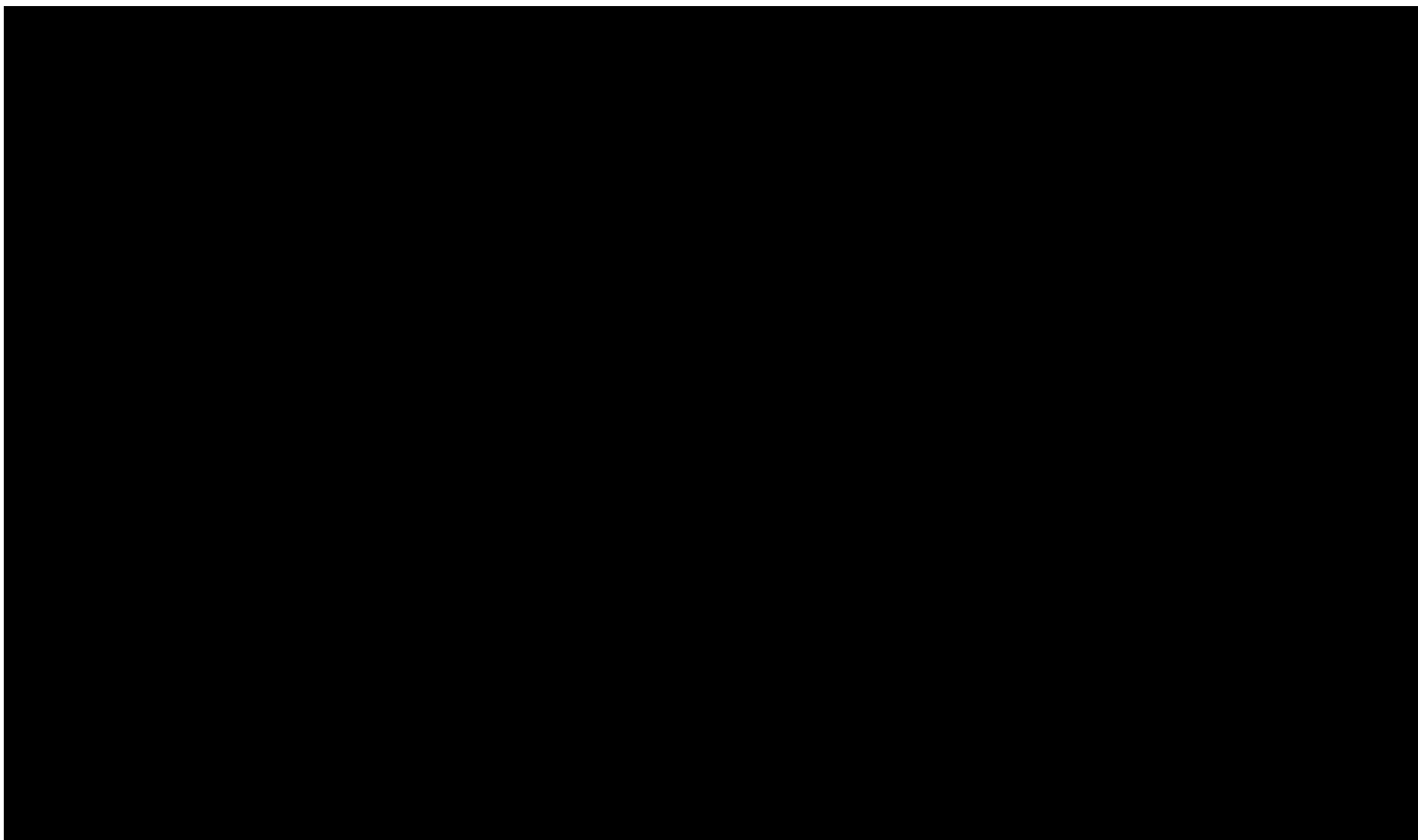


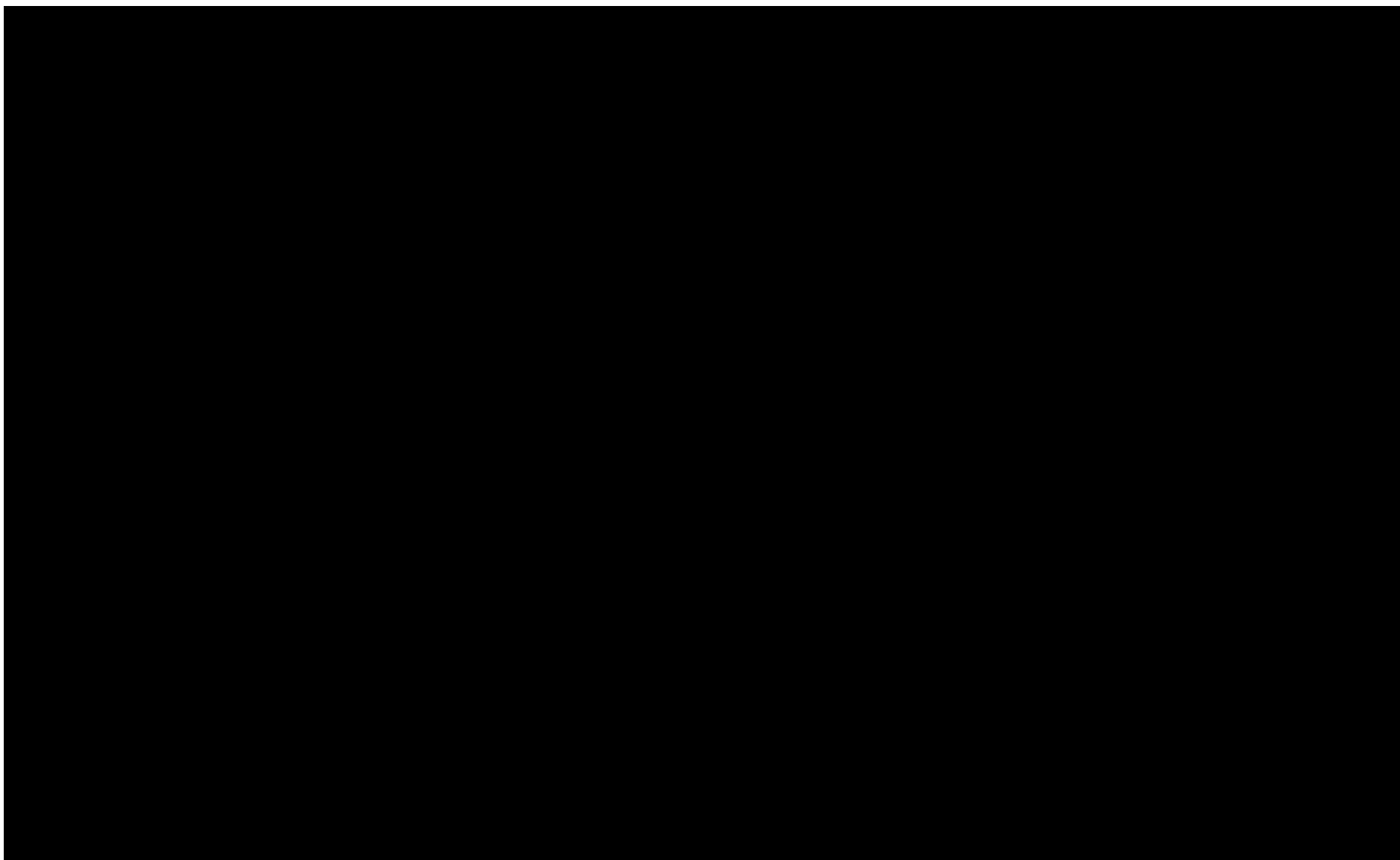


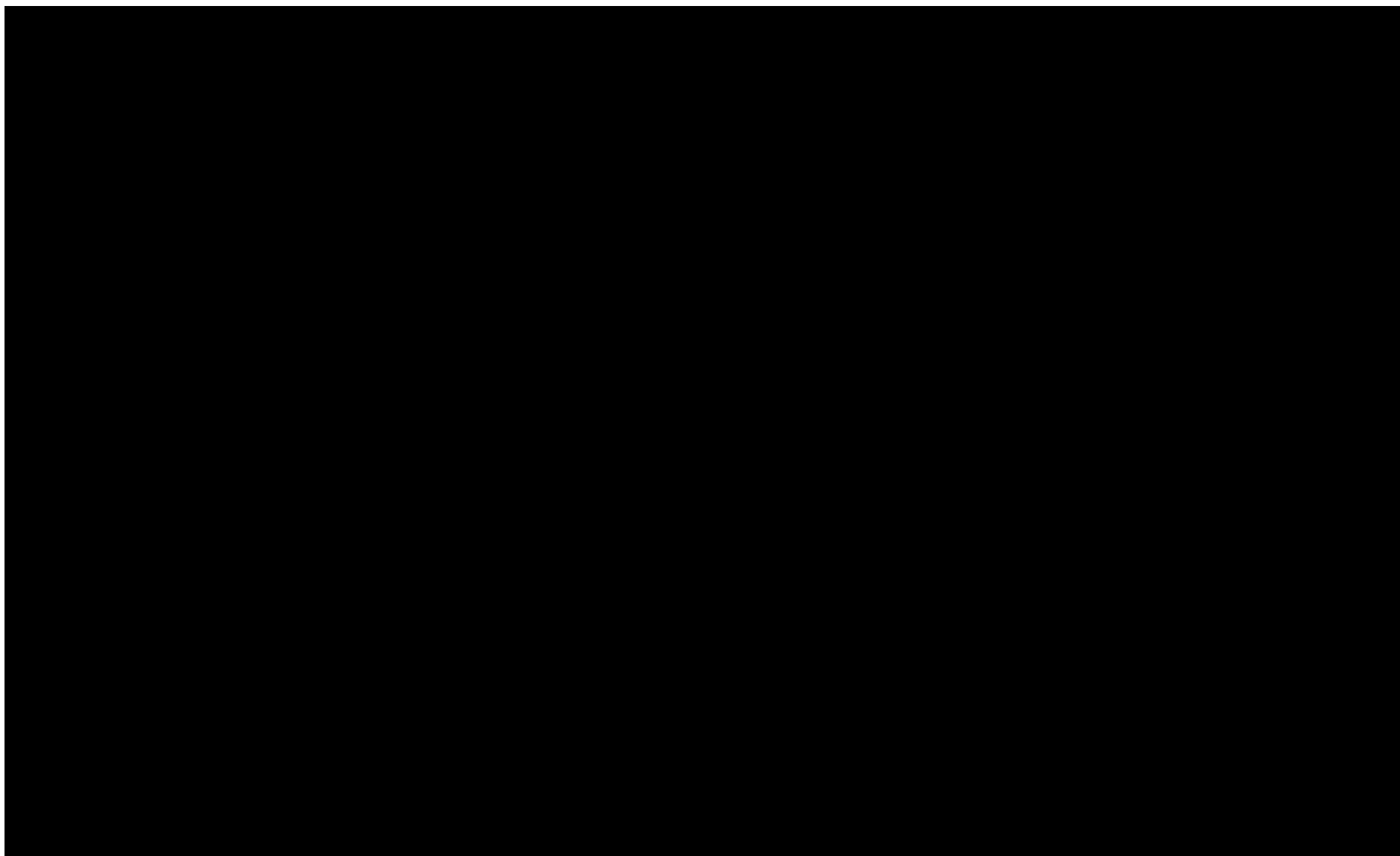


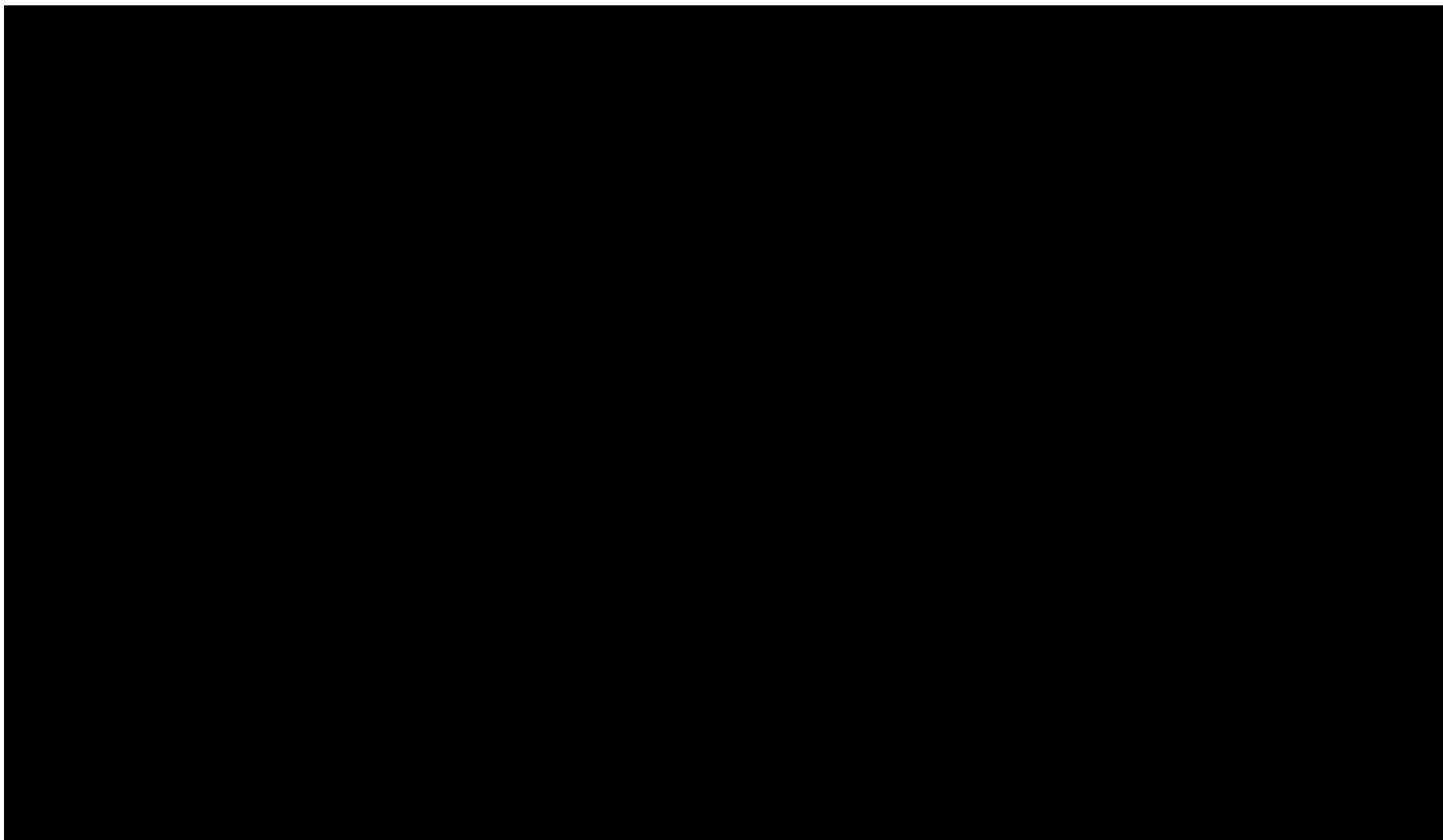


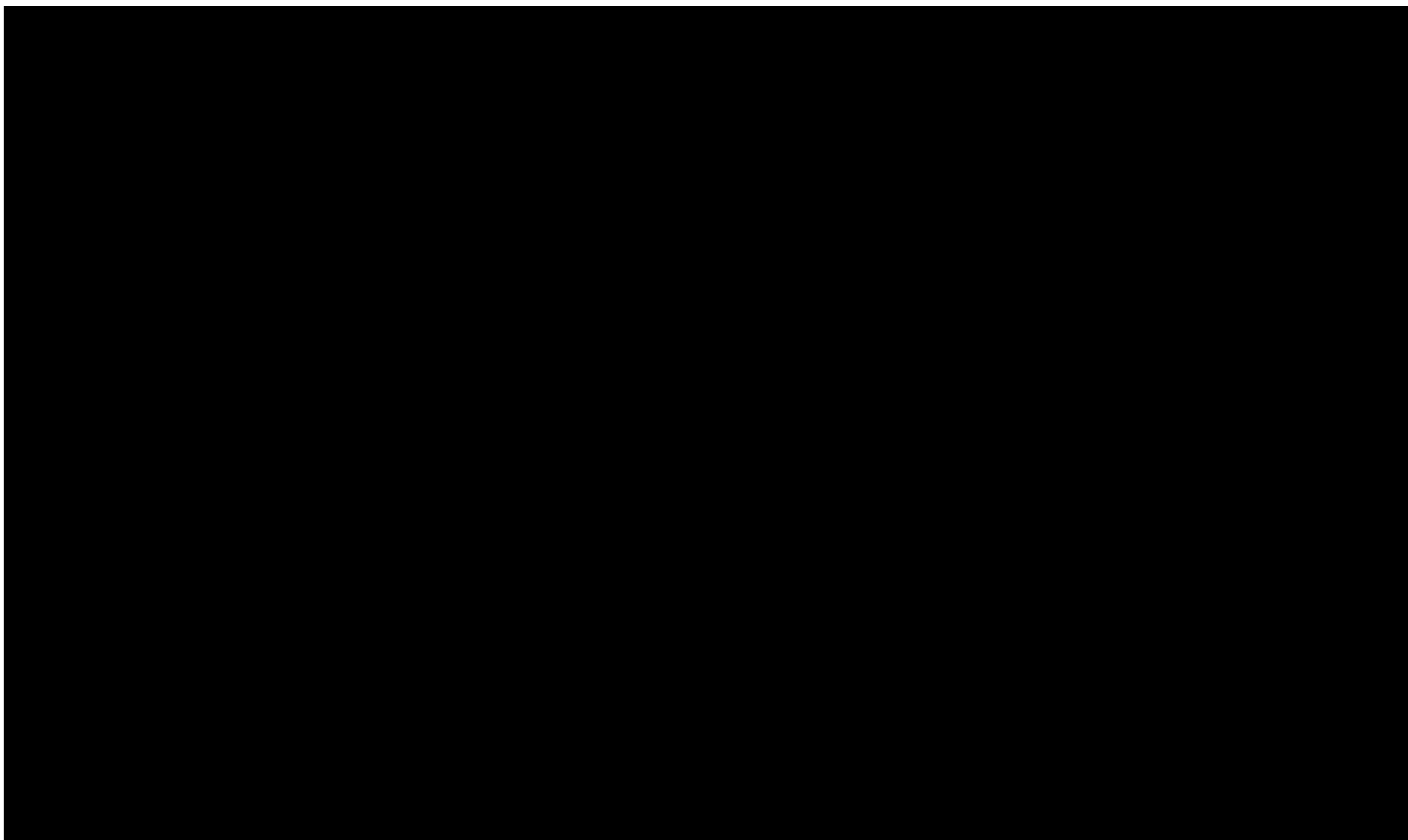


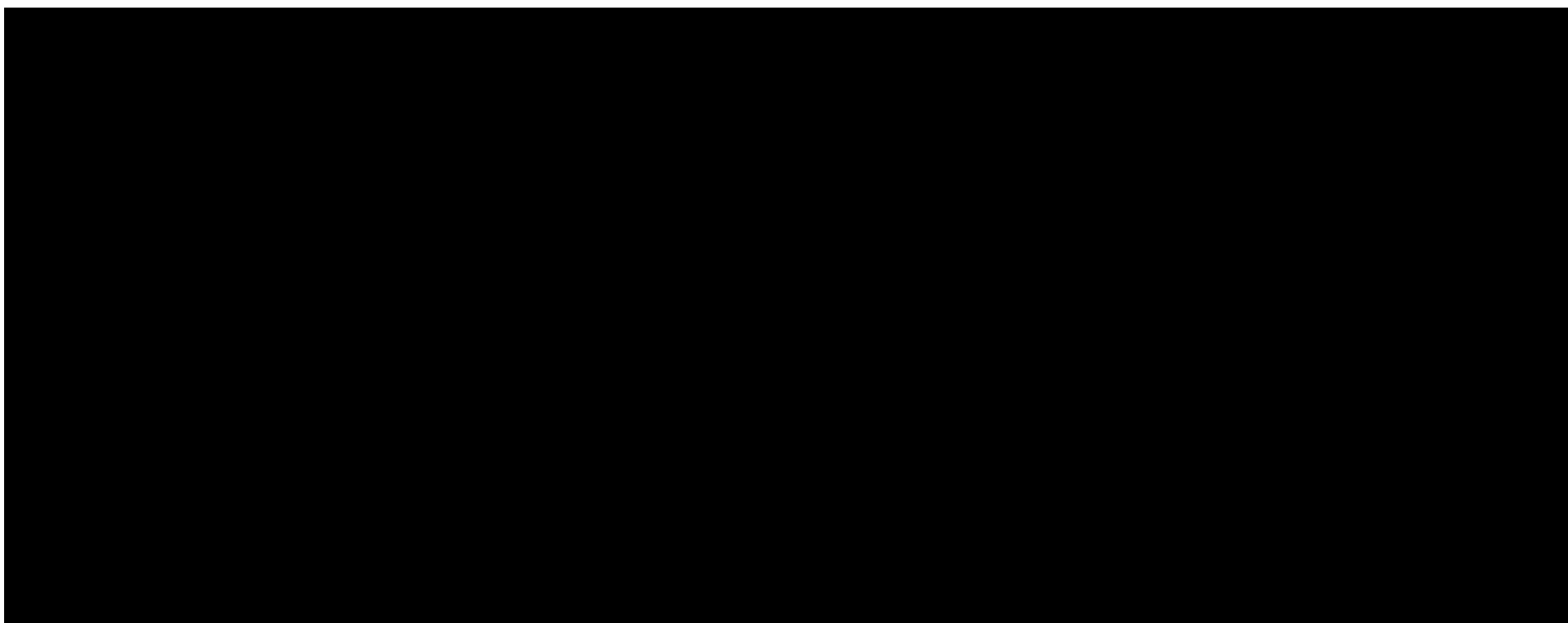






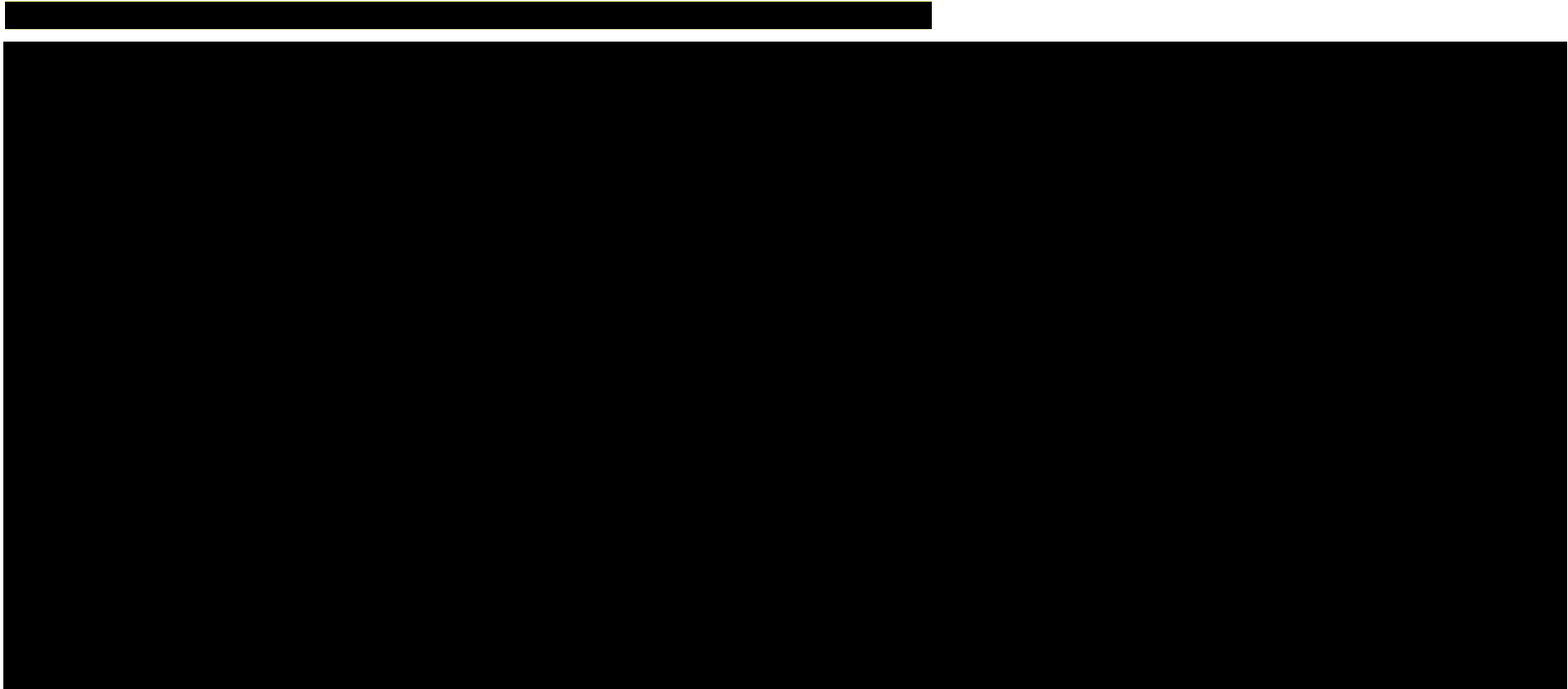






13.8.3. 

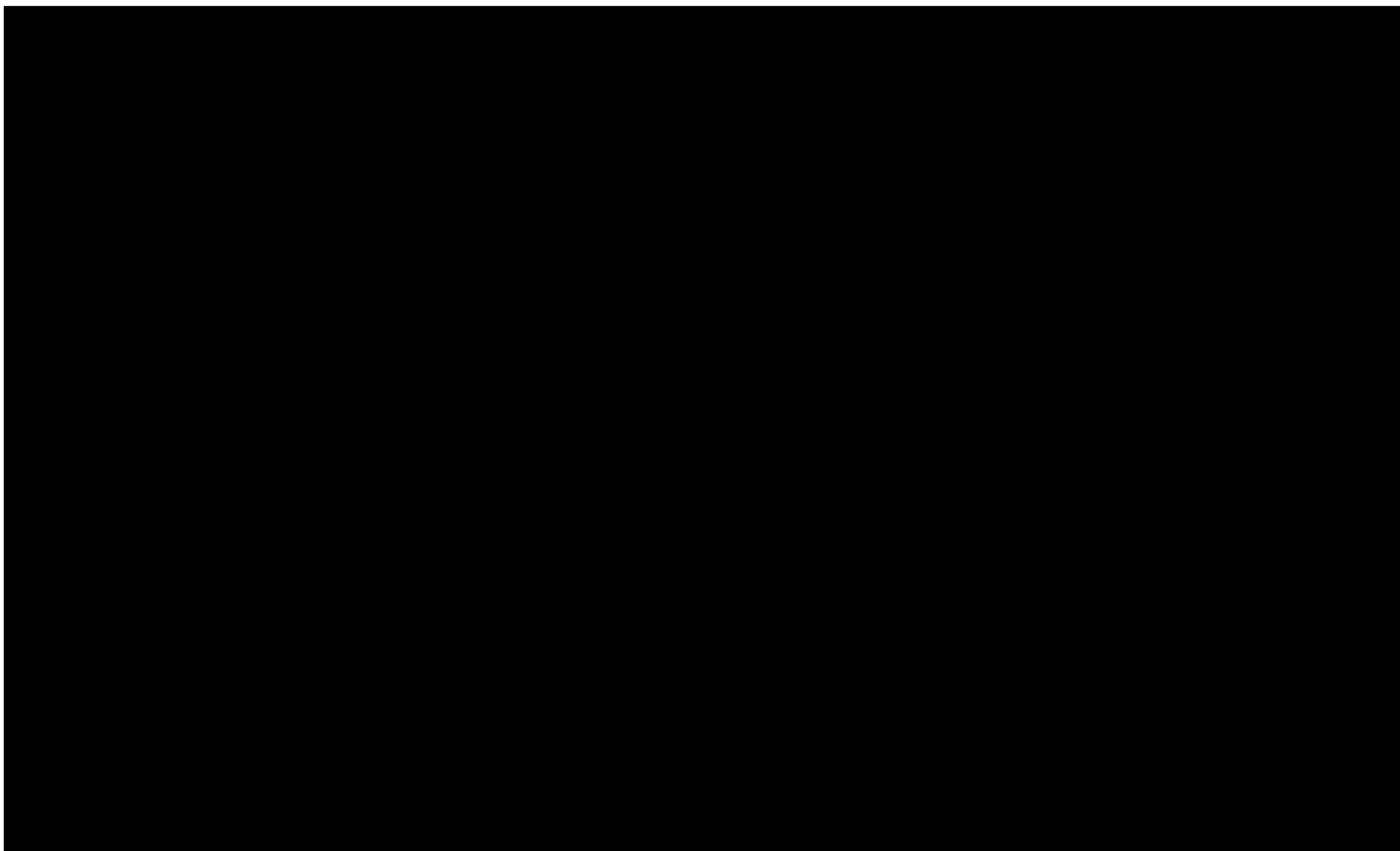
Tabela 52.

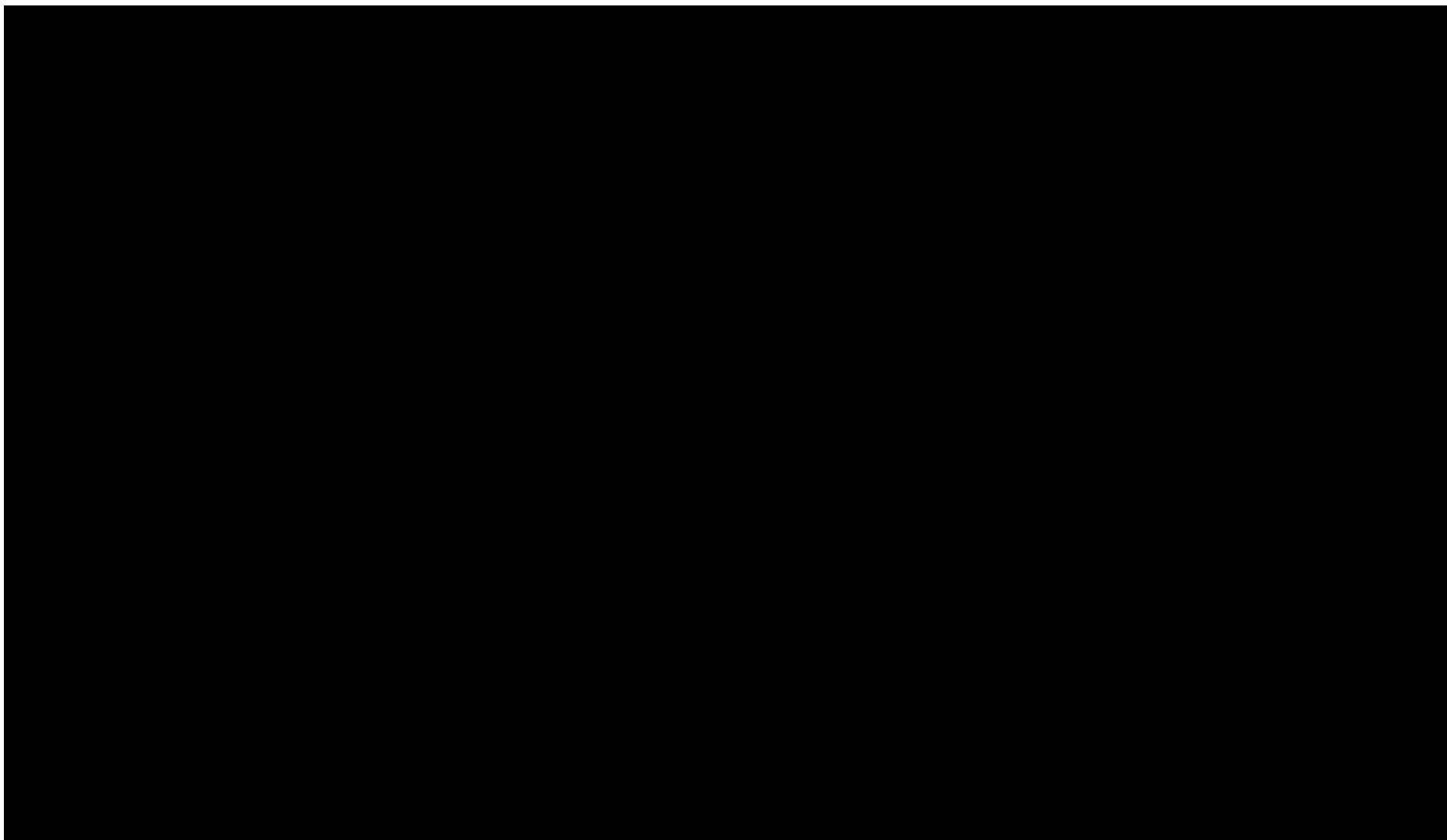


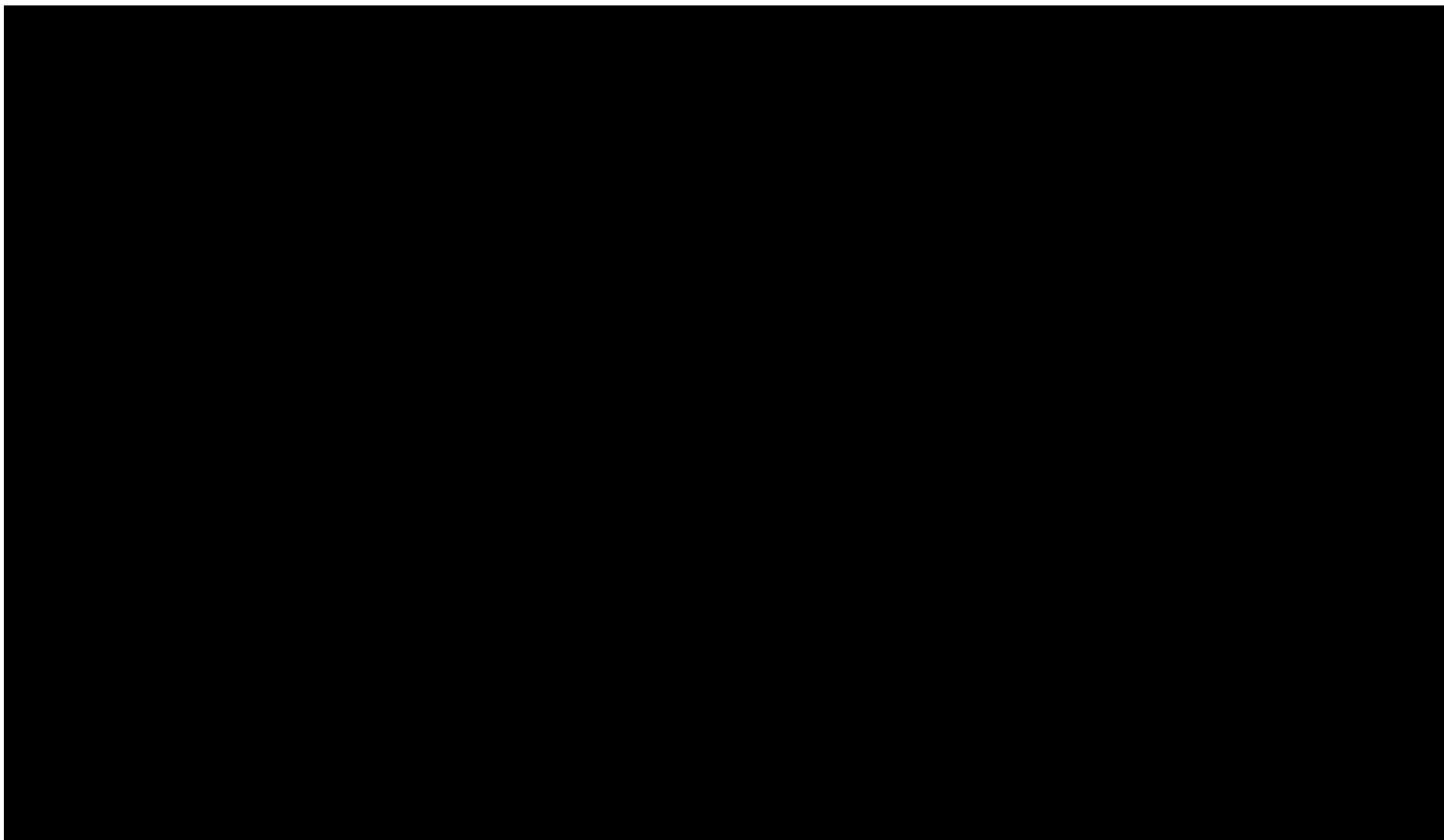
The table content is completely redacted with a large black rectangle.

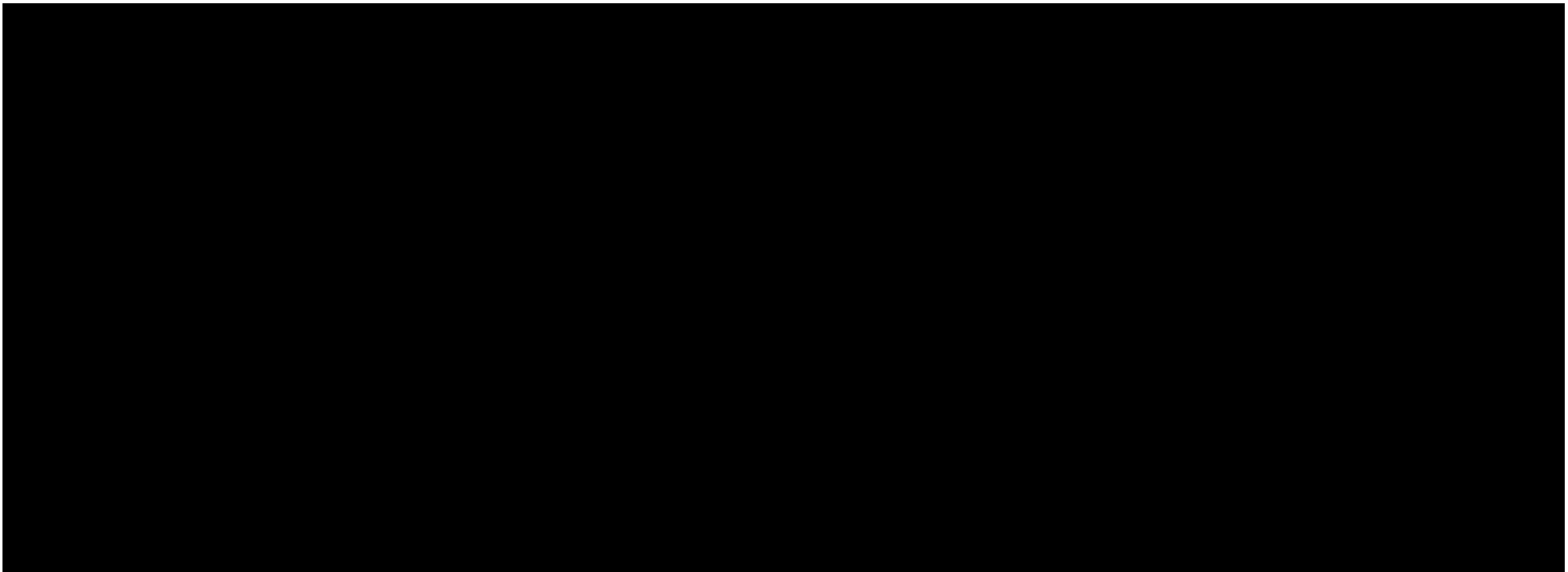


The table content is completely redacted with a large black rectangle.









13.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 53.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 54.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za	TAK	Tak Częściowo tak

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
	pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?		Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej); przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 55.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punkcja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 56.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
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)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne

Tabela 57.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną

13.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 60.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdział 3, 4
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 4.1, 13.4
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdział 5, 5.4.3, 7, 13.1, 13.2
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 4
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 3, 13.3
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdział 3
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 4.2, 13.6, 13.8
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 13.6, 13.8
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 13.6, 13.8
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 13.6, 13.8
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 13.6, 13.8

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 13.6, 13.8
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 13.6, 13.8
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 13.6, 13.8
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdział 5, 5.4.3, 7, 13.1, 13.2
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 8, 9

Tabela 55. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	255
Tabela 56. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	255
Tabela 57. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	256
Tabela 58. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	257
Tabela 59. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	257
Tabela 60. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	258
Tabela 61. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie bezpośrednie	271
Tabela 62. [REDACTED]	275

15. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	33
Rysunek 2. [REDACTED].....	35
Rysunek 3. Schemat badania <i>AURA-LV</i>	40
Rysunek 4. Schemat badania <i>AURORA 1</i>	41
Rysunek 5. Schemat badania <i>AURORA 2</i>	42
Rysunek 6. Prawdopodobieństwo osiągnięcia UPCR $\leq 0,5$ mg/mg (A) oraz 50% redukcji UPCR względem wartości wyjściowej (B) w populacji ITT	96
Rysunek 7. Średnia wartość UPCR w badaniach <i>AURORA 1</i> i <i>AURORA 2</i>	98
Rysunek 8. Średnia wartość eGFR w badaniu <i>AURA-LV</i>	100
Rysunek 9. Średnia skorygowana wartość eGFR w badaniu <i>AURORA 1</i>	101
Rysunek 10. Zmiana średniej skorygowanej wartości eGFR względem wartości początkowej w badaniu <i>AURORA 1</i>	102
Rysunek 11. Średnia skorygowana wartość eGFR w badaniach <i>AURORA 1</i> i <i>AURORA 2</i>	103
Rysunek 12. [REDACTED].....	161
Rysunek 13. [REDACTED].....	162
Rysunek 14. [REDACTED].....	164
Rysunek 15. [REDACTED].....	165
Rysunek 16. [REDACTED].....	168
Rysunek 17. Częstość występowania CRR w 24. tygodniu (parametr RD).....	200

Rysunek 18. Częstość występowania CRR w 48.-52. tygodniu (parametr RD).....	200
Rysunek 19. Częstość występowania PRR w 24. tygodniu (parametr RD)	200
Rysunek 20. Częstość występowania PRR w 48.-52. tygodniu (parametr RD).....	200
Rysunek 21. Częstość występowania redukcji eGFR o >30% prowadzącej do przerwania leczenia (parametr RD).....	201
Rysunek 22. Częstość występowania TEAE w 48.-52. tygodniu (parametr RD)	201
Rysunek 23. Częstość występowania ciężkich TEAE w 48.-52. tygodniu (parametr RD)....	201
Rysunek 24. Częstość występowania ciężkich TEAE związanych z leczeniem w 48.-52. tygodniu (parametr RD)	201
Rysunek 25. Częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia w 48.- 52. tygodniu (parametr RD)	202
Rysunek 26. Częstość występowania TEAE prowadzących do modyfikacji dawki w 48.- 52. tygodniu (parametr RD)	202
Rysunek 27. Częstość występowania TEAE związanych z leczeniem w 48.-52. tygodniu (parametr RD).....	202
Rysunek 28. Częstość występowania TEAE związanych z leczeniem prowadzących do zgonu w 48.-52. tygodniu (parametr RD)	202
Rysunek 29. Częstość występowania TEAE prowadzących do zgonu w 48.-52. tygodniu (parametr RD).....	203
Rysunek 30. Występowanie CRR w 24 tygodniu – analiza podgrup z badania <i>AURA-LV</i> ..	203
Rysunek 31. Występowanie CRR w 48 tygodniu – analiza podgrup z badania <i>AURA-LV</i> ..	204
Rysunek 32. Występowanie CRR w 52 tygodniu – analiza podgrup z badania <i>AURORA 1</i>	205
Rysunek 33. Średnie stężenie potasu	207
Rysunek 34. Pomiar rozkurczowego ciśnienia krwi w czasie	207

Rysunek 35. Pomiar skurczowego ciśnienia krwi w czasie	208
Rysunek 36. Średnia wartość anty-dsDNA	208
Rysunek 37. Średnia wartość C3	209
Rysunek 38. Średnia wartość C4	209
Rysunek 39. Średnia wartość UPCR	210
Rysunek 40. Średnie stężenie albuminy w surowicy	210
Rysunek 41. Średnie stężenie HbA1c i glukozy	211
Rysunek 42. Średnie stężenie magnezu i potasu	212
Rysunek 43. Średnie stężenie kreatyniny w surowicy	213
Rysunek 44. Średnie ciśnienie krwi	213

16. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Lupkynis® (woklosporyna) w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym klasy mieszanej III/V i IV/V) – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2024
Cieślik 2015	Cieślik B., Podbielska H., <i>Przegląd wybranych kwestionariuszy oceny jakości życia</i> , Acta Bio-Optica et Informatica Medica Inżynieria Biomedyczna 2015; 21 (2):102-135
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
Corapi 2015	Corapi K.M., Dooley M.A., Pendergraft W.F. 3rd. Comparison and evaluation of lupus nephritis response criteria in lupus activity indices and clinical trials. <i>Arthritis Res Ther.</i> 2015 Apr 28;17(1):110
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Daleboudt 2011	Daleboudt G. M., Berger S. P., Broadbent E. i in., Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus and proliferative lupus nephritis. <i>Psychol Health Med</i> 2011; 16:393-404
EULAR 2023	Fanouriakis A., Kostopoulou M., Andersen J., i in. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update, <i>Ann Rheum Dis</i> 2023;0:1–15
EULAR-ERA-EDTA 2019	Fanouriakis A., Kostopoulou M., Cheema K. i in., 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
GLOSEN 2023	Rojas-Rivera J.E., García-Carro C., Ávila A.I. i in., Diagnosis and treatment of lupus nephritis: a summary of the Consensus Document of the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN), <i>Clinical Kidney Journal</i> , 2023, vol. 16, no. 9, 1384–1402
Higgins 2022	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.3 (2022). Cochrane, 2022. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 20.01.2023 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
KDIGO 2024	Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO 2024 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF LUPUS NEPHRITIS, <i>Kidney International</i> 2024; 105 (Suppl 1S), S1–S69
Kostopoulou 2020	Kostopoulou M., Adamichou C., Bertsias G., An Update on the Diagnosis and Management of Lupus Nephritis. <i>Curr Rheumatol Rep</i> 2020; 22(7):30
LupusPRO 2024	LupusPRO™ (v 1.7), https://www.rush.edu/lupuspro/lupuspro-about (data dostępu: 14.03.2024)
Margiotta 2018	Margiotta D. P. E., Basta F., Batani V. i in., Belimumab and low-doses of mycophenolate mofetil as induction therapy of class IV lupus nephritis: case series and literature review, <i>BMC Nephrology</i> 2018; 19(54):1-10

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Moroni 2020	Moroni G., Gatto M., Tamborini F. i in., Lack of EULAR/ERA-EDTA response at 1 year predicts poor long-term renal outcome in patients with lupus nephritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2020; 79(8):1077-1083
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
Tamirou 2021	Tamirou F., Houssiau F. A., Management of Lupus Nephritis. <i>J Clin Med</i> 2021; 10
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. <i>Ann Intern Med.</i> 2009;; 151: 264–269

16.1. Badania włączone na podstawie pełnych tekstów

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania włączone do analizy dla VCS	
Saxena 2022_poster	Saxena A., Teng Y. K. O., Collins C., i in., Voclosporin for Lupus Nephritis: Results of the Two-Year <i>AURORA 2</i> Continuation Study, <i>EULAR Congress</i> 2022
ab_Saxena 2022	Saxena A., Teng Y. K. O., Collins C. i in., POS0186 VOCLOSPORIN FOR LUPUS NEPHRITIS: RESULTS OF THE TWO-YEAR <i>AURORA 2</i> CONTINUATION STUDY, <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2022 ;81:325
ab_Teng 2022	Teng Y. K. O., Saxena A., Palmen M. i in., FC054: Voclosporin for Lupus Nephritis: Results of the Two-Year <i>AURORA 2</i> Continuation Study, <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> 2022; 37, Issue Supplement_3
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

Odwołanie	Opis bibliograficzny
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 (<i>AURORA 1</i>): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial, <i>Lancet</i> . 2021; 397(10289):2070-2080
Badania włączone do analizy dla komparatorów– metaanaliza sieciowa	
BLISS-LN (Furie 2020)	Furie, R. et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. <i>New England Journal of Medicine</i> 383, 1117-1128, doi: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001180 (2020).
Cyclofa-Lune (Zavada 2010)	Závada, J. et al. Cyclosporine A or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis: The Cyclofa-Lune study. <i>Lupus</i> 19, 1281-1289, doi: http://dx.doi.org/10.1177/0961203310371155 (2010).
Chan 2000	Chan, T. M. et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. <i>New England Journal of Medicine</i> 343, 1156-1162, doi: http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200010193431604 (2000).
Feng 2014	Feng, X. B. et al. Mizoribine versus mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for induction treatment of active lupus nephritis. <i>Chinese Medical Journal</i> 127, 3718-3723, doi: http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20140627 (2014).
DUTCH-LN (Grootscholten 2006)	Grootscholten, C. et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. <i>Kidney International</i> 70, 732-742, doi: http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001630 (2006).
Li 2012	Li, X. et al. Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> 27, 1467-1472, doi: http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr484 (2012).
LUNAR (Rovin 2012)	Rovin, B. H. et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. <i>Arthritis and rheumatism</i> 64, 1215-1226, doi: http://dx.doi.org/10.1002/art.34359 (2012).
Liu 2015	Liu, Z. et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: A randomized trial. <i>Annals of Internal Medicine</i> 162, 18-26, doi: http://dx.doi.org/10.7326/M14-1030 (2015).
Mehra 2018	Mehra, S., Usdadiya, J. B., Jain, V. K., Misra, D. P. & Negi, V. S. 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>Rheumatology International</i> 38, 557-568, doi: http://dx.doi.org/10.1007/s00296-018-3995-3 (2018).
Mitwali 2011	Mitwali, A. H. et al. Comparison of high and low dose of cyclophosphamide in lupus nephritis patients: a long-term randomized controlled trial. <i>Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia</i> 22, 935-940 (2011).
Mok 2016	Mok, C. C. et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: A randomised controlled trial and long-term follow-up. <i>Annals</i>

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	of the Rheumatic Diseases 75, 30-36, doi:http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206456 (2016).
NOBILITY (Furie 2020)	Furie R, Aroca G, Alvarez A, et al. Two-Year Results from a Randomized, Controlled Study of Obinutuzumab for Proliferative Lupus Nephritis. Arthritis Rheumatol. 2020;72(SUPPL 10):1984-1985. doi:10.1002/art.41538
Ginzler 2005	Ginzler, E. M. et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. The New England journal of medicine 353, 2219-2228 (2005)
Ong 2005	Ong, L. M. et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. Nephrology 10, 504-510, doi:http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1797.2005.00444.x (2005).
Wang 2007	Wang, J. et al. Induction therapies for class IV lupus nephritis with non-inflammatory necrotizing vasculopathy: Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide. Lupus 16, 707-712, doi:http://dx.doi.org/10.1177/0961203307081340 (2007)
TTT (Kamanamool 2018)	Kamanamool, N. et al. Comparison of disease activity between tacrolimus and mycophenolate mofetil in lupus nephritis: a randomized controlled trial. Lupus 27, 647-656, doi:http://dx.doi.org/10.1177/0961203317739131 (2018)
Yap 2012	Yap, D. Y. et al. Pilot 24 month study to compare mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome. Nephrology 17, 352-357, doi:http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1797.2012.01574.x (2012)
Zhang 2014	Zhang, X. W. et al. Short-interval lower-dose intravenous cyclophosphamide as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: A prospective observational study. Clinical Rheumatology 33, 939-945, doi:http://dx.doi.org/10.1007/s10067-014-2590-6 (2014).
Zhang 2020	Zhang, X., Liu, P. & Zhang, Z. Analysis of the Clinical Effects of the Combination of Mycophenolate Mofetil with Either Tacrolimus or Cyclophosphamide. Clinics (Sao Paulo, Brazil) 75, e1820, doi:http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2020/e1820 (2020).
Zhang 2019	Zhang, M. et al. Leflunomide versus cyclophosphamide in the induction treatment of proliferative lupus nephritis in Chinese patients: a randomized trial. Clinical Rheumatology 38, 859-867, doi:http://dx.doi.org/10.1007/s10067-018-4348-z (2019).
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2023	Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków, http://www.adrreports.eu/pl/ (data dostępu: 07.08.2023 r.)
ChPL Lupkynis	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lupkynis®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lupkynis-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.08.2023 r.)
EMA EPAR 2022	EMA, Assessment report, Lupkynis®, Procedure No. EMEA/H/C/005256/0000, EMA/681286/2022 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lupkynis-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 31.07.2023 r.)
FDA 2021	FDA, HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION, 2021, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/213716s000lbl.pdf (data dostępu: 07.08.2023 r.)
WHO UMC 2023	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 07.08.2023 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Dane otrzymane od Wnioskodawcy	

16.2. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

16.2.1. Porównanie bezpośrednie

Tabela 61.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie bezpośrednie

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab_Afshinnia 2022	Niewłaściwa metodyka.	Analiza zmian lipidowych u wybranej podgrupy chorych.	Afshinnia F., Rehaume L. M., Cross J. i in., Voclosporin Induces Systemic Lipidomic Alterations: Implications in the Remission of Lupus Nephritis, Journal of the American Society of Nephrology 2022; 33(792)
ab_Ardoin 2022	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny z wynikami analizy łącznej (pooled) badań AURA-LV i AURORA 1 dotyczący parametrów lipidowych	Ardoin S., Smoyer W., Cross J. L. i in., POS-227 LIPID PROFILES OF PATIENTS WITH LUPUS NEPHRITIS IN THE VOCLOSPORIN AURA-LV AND AURORA 1 CLINICAL TRIALS, Kidney International Reports 2022; 7(2), Supplement, 2022, S99
ab_Arriens 2020	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania AURORA 1, w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej.	Arriens C., Polyakova S., Adzerikho I. i in., AURORA PHASE 3 STUDY DEMONSTRATES VOCLOSPORIN STATISTICAL SUPERIORITY OVER STANDARD OF CARE IN LUPUS NEPHRITIS, Annals of the Rheumatic Diseases 2020, 79:172-173
ab_Caster 2020	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania AURORA 1, w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej.	Caster D., Solomons N., Randhawa S., Huizinga R., Aurora phase 3 trial demonstrates voclosporin statistical superiority over standard of care in lupus nephritis, Nephrology Dialysis Transplantation 2020, 35(3):iii119
ab_Dobronravov 2017	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania AURA-LV, w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników	Dobronravov V., Dooley M., Haq S. i in., 48 week complete remission of active lupus nephritis with voclosporin, Annals of the Rheumatic Diseases 2017, 76:153

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		względem publikacji pełnotekstowej.	
ab_Dooley 2016	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania <i>AURA-LV</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej.	Dooley M., Pendergraft W., Ginzler E. i in., Remission with the Use of Voclosporin, MMF and Low Dose Steroids: Results of a Global Lupus Nephritis Study, <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2016,+D44+D52+D+D52
ab_Espanola 2023	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny dotyczący metaanalizy z przeglądem systematycznym bez pełnego tekstu.	Espanola W., Daleon P., Zamora L. i in., Calcineurin inhibitors as induction treatment for proliferative lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis, <i>Int J Rheum Dis</i> 2023; 135-136
ab_Furie 2021	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny dotyczący przeglądu systematycznego bez pełnego tekstu.	Furie R., Future directions in SLE management, <i>International Journal of Rheumatic Diseases</i> 2021; 24:SUPPL 2 (13)
ab_Furie 2021a	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny, w którym nie przedstawiono wyników porównania interwencji z wybranym komparatorem	Furie R., Lupus treatment in the next decade: The next decade is upon us, <i>Lupus Science and Medicine</i> 2021, 8(1):A9
ab_Gelder 2020	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny dotyczący oceny farmakokinetyki	Van Gelder T., Huizinga R., Solomons N. i in., Voclosporin Does Not Decrease Mycophenolic Acid Concentrations in Patients with SLE, <i>Arthritis and Rheumatology</i> 2020, 72(10):1706
ab_Gibson 2020	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania <i>AURORA 1</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej.	Gibson K., Parikh S., Saxena A. i in., AURORA PHASE 3 TRIAL DEMONSTRATES VOCLOSPORIN STATISTICAL SUPERIORITY OVER STANDARD OF CARE IN LUPUS NEPHRITIS, <i>American Journal of Kidney Diseases</i> 2020, 75(5): 819
ab_Ginzler 2020	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny z wynikami analizy łącznej (<i>pooled</i>) badań <i>AURA-LV</i> i <i>AURORA 1</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej <i>Arriens</i> 2022.	Ginzler E., Kaplan J., Lisk L. i in., Integrated Efficacy of the <i>AURORA 1</i> and <i>AURA-LV</i> Trials Confirms Voclosporin Rapid Proteinurea Reduction in the Presence of Low-Dose Steroids, <i>Arthritis and Rheumatology</i> 2020, 72:(10):3708-3709
ab_Huizinga 2016	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny dotyczący oceny farmakokinetyki	Huizinga R., Solomons N., Abel M., A CALCINEURIN INHIBITOR WITH AN IMPROVED SIDE EFFECT PROFILE?, <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> 2016, 31(1): i322–i323
ab_Huizinga 2016a	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny dotyczący oceny farmakokinetyki	Huizinga R., Neil Solomons N., Abel M., CALCINEURIN INHIBITION WITHOUT THERAPEUTIC DRUG MONITORING?, <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> 2016, 31(1): i318–i319
ab_Huizinga 2017	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny dotyczący oceny	Huizinga R., Yahya R., Gafor A. i in., Aurion study: 24-week data of multi-target therapy

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		biomarkerów w celu predykcji odpowiedzi klinicznej	with voclosporin, mmf and steroids for active lupus nephritis, Lupus Science & Medicine 2017, 4 doi: 10.1136/lupus-2017-000215.20
ab_Huizinga 2017a	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny dotyczący oceny biomarkerów w celu predykcji odpowiedzi klinicznej	Huizinga R., Rovin B., Tumlin J. i in., Early renal response biomarkers in lupus nephritis: data from the aurion and aura trials, Journal of the American Society of Nephrology 2017, 28:707-
ab_Navarra 2020	Niewłaściwa metodyka.	Abstark konferencyjny dla pracy poglądowej bez pełnego tekstu	Navarra S., Refractory lupus nephritis, Lupus Science & Medicine 2020, 7
ab_Palmer 2022	Niewłaściwa metodyka.	Analiza poziomu elektrolitów u wybranej podgrupy chorych.	"Palmer B., Tumlin J., Radhakrishnan J. i in., POS-390 ELECTROLYTE PROFILES OF LUPUS NEPHRITIS PATIENTS TREATED WITH THE NOVEL CALCINEURIN INHIBITOR VOCLOSPORIN, Kidney International Reports 2022; 7(2):S175-S176"
ab_Rovin 2019	Niewłaściwa metodyka.	Artykuł redakcyjny.	Rovin B. H., Solomons N., Huizinga R.B., The authors reply. Kidney Int. 2019; 95(4):992-993
ab_Rovin 2020	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny z wynikami analizy łącznej (<i>pooled</i>) badań AURA-LV i AURORA 1, w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej <i>Arriens 2022</i> .	Rovin B., Parikh S., Huizinga R; i in., Management of lupus nephritis with voclosporin: An update from a pooled analysis of 534 patients, Journal of the American Society of Nephrology 2020, 31(594)
ab_Slawny 2022	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny, w którym nie przedstawiono wyników porównania interwencji z wybranym komparatorem	Slawny N., Pavlova-Wolf A., Collins C. i in., PO.7.160 Enlight-LN: a prospective observational registry of patients treated with voclosporin for lupus nephritis in the united states, Lupus Science & Medicine 2022; A117-A118
ab_Teng 2020	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania AURORA 1, w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej.	Teng Y., Parikh S., Saxena A. i in., AURORA phase 3 study demonstrates voclosporin statistical superiority over standard of care in lupus nephritis, Lupus Science & Medicine 2020, 7
ab_Teng 2021	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny, w którym nie przedstawiono wyników porównania interwencji z wybranym komparatorem	Teng Y. K. O., All lupus nephritis patients should be initially managed with both established standard therapies and the new generation drugs, Lupus Science and Medicine 2021; 8:SUPPL 1 (A6)
ab_Van Vollenhoven 2020	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny dla pracy poglądowej bez pełnego tekstu	Van Vollenhoven R., Understanding and treating SLE: A new era is dawning, Lupus Science and Medicine 2020, 7(2):A1
Arriens 2022	Niewłaściwa metodyka.	Zintegrowana analiza badań AURA-LV i AURORA 1. W ramach raportu przeprowadzono metaanalizę wyników.	Arriens C., Teng Y. K. O., Ginzler E. M. i in., Update on the Efficacy and Safety Profile of Voclosporin: An Integrated Analysis of Clinical Trials in Lupus Nephritis., Arthritis Care Res (Hoboken). 2022; 1-10

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Asif 2022	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Asif S., Bargman J., Auguste B., A review of the AURORA and BLISS trials: will it revolutionize the treatment of lupus nephritis?, <i>Curr Opin Nephrol Hypertens.</i> 2022; 31(3):278-28
Auguste 2021	Niewłaściwa metodyka.	Artykuł redakcyjny.	Auguste B., Teakell J., Ullur A. R., Voclosporin for Lupus Nephritis: A #NephJC Editorial on AURORA., <i>Kidney Med.</i> 2021; 3(6):889-892
AURORA 2 (ab_Arriens 2022)	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania AURORA 2, w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji EMA EPAR 2022.	Arriens C., Parikh S., Hodge L. i in., Voclosporin for Lupus Nephritis: Assessment of Long-Term Safety and Efficacy Including Renal Outcome over Three Years of Treatment in the Phase 3 AURORA 1 and AURORA 2 Studies, <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2022; 74 Suppl 9.
AURORA 2 (ab_Gibson 2022)	Niewłaściwa metodyka.	Niewłaściwa metodyka. Abstrakt konferencyjny do badania AURORA 2, w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji AURORA 2 (ab_Teng 2022).	Gibson K., Teng Y., Hodge L. i in., S06.2 Long-term efficacy and safety of voclosporin with mmf and low-dose steroids: data from the AURORA 2 continuation study, <i>Lupus Science & Medicine</i> 2022; A10-A11
AURORA 2 (ab_Parikh 2022)	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania AURORA 2, w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji EMA EPAR 2022.	Parikh S. V., Arriens C., Hodge L. S. i in., Voclosporin for Lupus Nephritis: Assessment of Long-Term Safety and Efficacy Including Renal Outcome Over 3 Years of Treatment in the Phase 3 AURORA 1 and AURORA 2 Studies, <i>Journal of the American Society of Nephrology</i> 2022; 33(184)
AURORA 2 (ab_Saxena 2021)	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania AURORA 2, w którym przedstawiono wyniki dla krótszego okresu obserwacji niż w publikacji AURORA 2 (ab_Teng 2022).	Saxena A., Mina-Osorio P., Mela C. i in., IPOS0681 VOCLOSPORIN FOR LUPUS NEPHRITIS: INTERIM ANALYSIS OF THE AURORA 2 EXTENSION STUDY, <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2021, 80:585-586
AURORA 2 (ab_Saxena 2021a)	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania AURORA 2, w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji AURORA 2 (ab_Saxena 2021).	Saxena A., Mina-Osorio P., Mela C. i in., VOCLOSPORIN FOR LUPUS NEPHRITIS: INTERIM ANALYSIS OF THE AURORA 2 EXTENSION, <i>Lupus Science and Medicine</i> 2021, 8(2):A20-A21
AURORA 2 (ab_Saxena 2021b)	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania AURORA 2, w którym przedstawiono wyniki dla krótszego okresu obserwacji niż w publikacji AURORA 2 (ab_Teng 2022).	Saxena A., Mela C., Coeshall A., Voclosporin for lupus nephritis: Interim analysis of the AURORA 2 extension study, <i>Arthritis and Rheumatology</i> 2021; 73:SUPPL 9, 2990-2993
Clarke 2021	Niewłaściwa metodyka.	Artykuł poglądowy.	Clarke J., Voclosporin improves outcomes in lupus nephritis., <i>Nat Rev Rheumatol.</i> 2021; 17(7):378

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Dall'Era 2019	Niewłaściwa interwencja.	W badniu przedstawiono porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji dla MMF stosowanego w różnych dawkach	Dall'Era M., Solomons N., Federico R. i in., Comparison of standard of care treatment with a low steroid and mycophenolate mofetil regimen for lupus nephritis in the ALMS and AURA studies., <i>Lupus</i> . 2019; 28(5):591-596
Gelder 2022	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	van Gelder T., Lerma E., Engelke K. i in., Voclosporin: a novel calcineurin inhibitor for the treatment of lupus nephritis., <i>Expert Rev Clin Pharmacol</i> . 2022; 15(5):515-529
Li 2020	Niewłaściwa metodyka.	Analiza dotycząca parametrów farmakokinetycznych.	Li Y., Palmisano M., Sun D., Zhou S., Pharmacokinetic Disposition Difference Between Cyclosporine and Voclosporin Drives Their Distinct Efficacy and Safety Profiles in Clinical Studies, <i>Clin Pharmacol</i> . 2020, 12:83-96
Moroni 2021	Niewłaściwa metodyka.	Artykuł poglądowy.	Moroni G., Ponticelli C., <i>AURORA 1</i> reports efficacy of voclosporin in lupus nephritis., <i>Nat Rev Nephrol</i> . 2021; 17(10):637-638
Ponticelli 2021	Niewłaściwa metodyka.	Przegląd niesystematyczny.	Ponticelli C., Reggiani F., Moroni G., Old and New Calcineurin Inhibitors in Lupus Nephritis., <i>J Clin Med</i> ., 2021; 10(21):483
Rubio 2021	Niewłaściwa metodyka.	Publikacja do badania <i>AURORA 1</i> , w której nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji <i>Rovin 2021</i> .	Rubio J., Kytтарыs V., Journal Club: Efficacy and Safety of Voclosporin Versus Placebo for Lupus Nephritis (<i>AURORA 1</i>): A Double-Blind, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial., <i>ACR Open Rheumatol</i> . 2021; 3(12):827-831
Shin 2022	Niewłaściwa interwencja.	W przeglądzie systematycznym nie przedstawiono wyników porównania dla interwencji badanej.	Shin J. I., Li H., Park S., i in., Induction and Maintenance Treatment of Lupus Nephritis: A Comprehensive Review of Meta-Analyses., <i>J Clin Med</i> . 2022; 11(2):343
Tice 2021	Niewłaściwa metodyka.	Artykuł poglądowy.	Tice J. A., Mandrik O., Thokala P. i in., The effectiveness and value of belimumab and voclosporin for lupus nephritis., <i>J Manag Care Spec Pharm</i> . 2021; 27(10):1495-1499
Tunnicliffe 2018	Niewłaściwa interwencja.	W przeglądzie systematycznym nie przedstawiono wyników porównania dla interwencji badanej.	Tunnicliffe D., Palmer S., Henderson L. i in., Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis, <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2018, 6(6):CD002922

16.2.2.

Tabela 62.

