



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza problemu decyzyjnego
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 90/111

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 problemu decyzyjnego 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"> • Oszacowanie liczebności populacji; • Opis wyboru komparatorów; • Opis komparatorów;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis interwencji;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis wytycznych;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych

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.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	10
2. Metodyka.....	11
3. Problem zdrowotny	12
3.1. Populacja docelowa	12
3.2. Definicja i klasyfikacja	12
3.3. Etiologia i patogenezę	14
3.4. Rozpoznawanie.....	15
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	17
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	17
3.5.2. Rokowanie i powikłania	19
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	20
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	21
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	24
3.7.1. Wytyczne kliniczne	24
3.7.2. Sposób finansowania opcji terapeutycznych zleczanych przez wytyczne kliniczne w Polsce	42
3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	48
3.8. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	49

4. Interwencja – woklosporyna	52
4.1. Rekomendacje finansowe dotyczące woklosporyny	56
5. Komparatory	61
6. Efekty zdrowotne	71
7. Rodzaj i jakość dowodów	75
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	76
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	78
8. Spis tabel	79
9. Bibliografia	80

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ANA	ang. <i>anti-nuclear antibodies</i> – przeciwciała przeciwjądrowe
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
aPL	ang. <i>antiphospholipid antibodies</i> – przeciwciała antyfosfolipidowe
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
AZA	azatiopryna
BID	dwa razy dziennie
BSR	ang. <i>The British Society for Rheumatology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CNI	inhibitory kalcyneuryny
CYC	cyklofosfamid
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
dsDNA	ang. <i>double strand DNA</i> – dwuniciowy DNA
EAAR	ang. <i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i> – Europejski Związek Stowarzyszeń Reumatologicznych
EDTA	ang. <i>European Dialysis and Transplant Association</i> – Europejskie Stowarzyszenie ds. Dializy i Transplantacji
eGFR	ang. <i>estimated GFR</i> – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ERA	ang. <i>European Renal Association</i> – Europejskie Towarzystwo Nefrologiczne
ESRD	ang. <i>end-stage renal disease</i> – schyłkowa niewydolność nerek
EULAR	ang. <i>European League Against Rheumatism</i> – Europejska Liga Do Walki z Chorobami Reumatycznymi
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – Wspólna Komisja Federalna
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> – przesączanie kłębuszkowe
GKS	ang. <i>glucocorticoids</i> – glikokortykosteroidy
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HCQ	hydroksychlorochina
H-CYC	cyklofosfamid w wysokiej dawce
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – dożylnie

Skrót	Rozwinięcie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IgA	Immunoglobulina A
ISN/RPS	ang. <i>International Society of Nephrology/Renal Pathology Society</i> – Międzynarodowe Towarzystwo Nefrologiczne i Towarzystwo Patologów Nerkowych
KDIGO	ang. <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i> – międzynarodowa organizacja non-profit ds. praktyki klinicznej w chorobach nerek
L-CYC	cyklofosamid w niskiej dawce
LN	ang. <i>lupus nephritis</i> – nefropatia toczniowa
m.c.	masa ciała
MMF	mykofenolan mofetylu
MPAA	analog kwasu mykofenolowego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/d	nie dotyczy
nDNA	ang. <i>nuclear DNA</i> – jądrowy DNA
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NK	ang. <i>natural killer</i> – naturalni zabójcy
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
pc.	powierzchnia ciała
PChN	przewlekła choroba nerek
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study, design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PRCA	ang. <i>pure red cell aplasia</i> – czysta aplazja czerwonych krwinek
RAA	ang. <i>renina-angiotensyna-aldosteron</i> – układ renina-angiotensyna-aldosteron
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RTX	rytuksymab
SLE	ang. <i>systemic lupus erythematosus</i> – toczeń rumieniowaty układowy
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – szkockie konsorcjum ds. leków
TAC	takrolimus
UPCR	ang. <i>Urine Protein Creatinine Ratio</i> – stosunek białka do kreatyniny w moczu
UV	promieniowanie ultrafioletowe
VCS	woklosporyna
ZN	hol. <i>Zorginstituut Nederland</i> – Instytutu Opieki Zdrowotnej w Holandii

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

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.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA LECZNICZA

Nefropatia toczniowa klasy III, IV, V lub mieszanej (III+V, IV+V) jest ciężką i postępującą chorobą. Niekontrolowany i aktywny stan zapalny w LN powoduje nieodwracalne uszkodzenie nefronów, prowadząc do wcześniejszego wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) i zwiększonego ryzyka zgonu.

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 dotyczące 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.

W związku z powyższym istnieje 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 stosowanie kortykosteroidów.

Lupkynis® (woklosporyna) odpowiada na niezaspokojone potrzeby medyczne chorych stanowiących populację docelową, poprzez wysoką skuteczność w leczeniu LN przy równoczesnym zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa i umożliwienia zastosowania obniżonej dawki kortykosteroidów.

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 sterydami, zazwyczaj metyloprednizolonem 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. sterydy w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi. Najnowsze wytyczne, zalecają obecnie także terapie 3-lekowe, polegające na dodaniu np. inhibitora CNI do standardowej terapii 2-lekowej np. sterydów w skojarzeniu z MMF.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w populacji chorych na czynną nefropatię toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V):

- odpowiedź nerek;
- stosunek białka w moczu do kreatyniny (UPCR);
- parametry laboratoryjne, m.in. szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (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.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Lupkynis® (woklosporyna, VCS) stosowanego w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF) w leczeniu dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu 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 określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien 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;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
 - proponowane komparatory (C);
 - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).
-

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Lupkynis® (woklosporyna, VCS) jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF) w leczeniu dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/IV i IV/V) [ChPL Lupkynis®].

Produkt leczniczy Lupkynis® ma być finansowany w Polsce w ramach wykazu A1 *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*.

Rozpatrywana populacja docelowa dla produktu leczniczego Lupkynis® jest zgodna z zapisami *Charakterystyki Produktu Leczniczego*.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Nefropatia toczniowa (LN) to choroba nerek rozwijająca się w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego (SLE, ICD-10: M32.1). Jest on przewlekłą i złożoną chorobą autoimmunologiczną, która może obejmować różne narządy. Wskutek nieprawidłowych reakcji immunologicznych, w SLE dochodzi do tworzenia się złogów komórek odpornościowych i kompleksów immunologicznych, które mogą odkładać się we wszystkich układach narządów [Almaani 2017, Fanouriakis 2021, Rovin 2014].

Należy podkreślić, że histologiczne cechy uszkodzenia nerek występują u ok. 90% chorych z SLE. Co więcej, w pewnym momencie od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych SLE (zwykle po upływie ≥ 3 lat), u chorych obserwuje się nieprawidłowości w badaniu moczu z prawidłowym lub zwiększonym stężeniem kreatyniny w surowicy wskazujące na jawną klinicznie LN [Szczeklik 2020].

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

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

Nefropatia toczniowa jest najczęstszą manifestacją SLE, która rozwija się u ok. 40-60% chorych z rozpoznaniem choroby układowej. Nefropatia toczniowa jest wyniszczającą, potencjalnie zagrażającą życiu i nieuleczalną chorobą. Powstające w przebiegu SLE złogi komórek oraz kompleksy immunologiczne, odkładają się w tkankach nerek, prowadząc do zapalenia, uszkodzenia oraz upośledzenia funkcji nerek. Oprócz typowego obrazu klinicznego i histopatologicznego kłębuszkowego zapalenia nerek, LN może objawiać się także jako śródmiąższowe zapalenie nerek lub, rzadziej, jako kwasica cewkowa dalsza, często z hiperkaliemią. Nieleczona LN może prowadzić do schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) [NICE 2023, EMA EPAR 2022, Szczeklik 2020, Almaani 2017, Fanouriakis 2021, Hanly 2016, Rovin 2019].

Stopień zaawansowania LN określa się na podstawie biopsji nerki, która umożliwia klasyfikację wycinków zgodnie z kryteriami opracowanymi w 2003 roku przez Międzynarodowe Towarzystwo Nefrologiczne i Towarzystwo Patologów Nerkowych (ISN/RPS) [MP 2022, Weening 2004]. W niektórych przypadkach biopsja może wykazać mieszane wyniki histologiczne, uzasadniające połączenie klasyfikacji, np. mieszane klasy III i V lub IV i V [Norby 2017].

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację LN wraz z charakterystyką poszczególnych klas.

Tabela 1.
Klasyfikacja LN opracowana przez ISN/RPS w 2003 roku

Klasa	Charakterystyka
I	<ul style="list-style-type: none"> większość kłębuszków nie jest zajęta procesem chorobowym; występują minimalne zmiany mezangialne – złogi w mezangium widoczne pod mikroskopem immunofluorescencyjnym, bez rozplemu pod mikroskopem świetlnym i elektronowym
II	<ul style="list-style-type: none"> większość kłębuszków nie jest zajęta procesem chorobowym; występują zmiany mezangialne rozplemowe ze złoгами w mezangium
III	<ul style="list-style-type: none"> ogniskowa glomerulopatia – zmiany chorobowe w <50% kłębuszków (ogniskowe rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek) klasa III-A – aktywny rozplęm ogniskowy klasa III-C – nieaktywne zmiany włókniejące
IV	<ul style="list-style-type: none"> rozlane zmiany rozplemowe – zmiany chorobowe w ≥50% kłębuszków (rozlane rozplemowe lub błonistorozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek); klasa IV-S – ≥50% kłębuszków z rozplęmem segmentowym klasa IV-G – ≥50% kłębuszków z rozplęmem obejmującym całe kłębuszki klasa IV-A – aktywny rozplęm segmentowy lub globalny klasa IV-C – nieaktywne zmiany włókniejące segmentowe lub globalne
V	<ul style="list-style-type: none"> glomerulopatia błoniasta złogi kompleksów immunologicznych naciekają szeroko w głąb tkanek nerki
VI	<ul style="list-style-type: none"> zmiany chorobowe w >90% kłębuszków; zaawansowane stwardnienie kłębuszków

Źródło: opracowanie własne na podstawie *MP 2022*, *Szczeklik 2020* i *Weening 2004* [MP 2022, Szczeklik 2020, Weening 2004].

Przy wstępnym rozpoznaniu LN u większości chorych stwierdza się klasę III (10-25% chorych), klasę IV (35-60% chorych) i klasę V (5-30% chorych), podczas gdy klasy I (0-6%) i VI (<5%) są zgłaszane najrzadziej [Mahajan 2020].

3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia SLE pozostaje nieznaną. Wśród czynników, którym przypisuje się istotną rolę w patogenezie SLE wymienia się czynniki genetyczne, czynniki hormonalne (wśród chorych na SLE obserwuje się znaczną przewagę kobiet w wieku prokreacyjnym, co wskazuje na związek choroby z hormonami płciowymi), czynniki środowiskowe oraz złożone zaburzenia immunologiczne [Szczeklik 2020, Olesińska 2016].

Osadzanie się kompleksów przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) z antygenami rozpuszczalnymi w tkankach, przy równoczesnej wtórnej aktywacji układu dopełniacza ma istotny wpływ na powstawanie zmian nerkowych. W LN wytworzone złogi komórek układu odpornościowego i kompleksów immunologicznych gromadzą się w tkankach nerki, aktywując kaskadę układu dopełniacza, napływ komórek zapalnych oraz produkcję cytokin prozapalnych. Procesy te prowadzą do powstania stanu zapalnego w nerkach wraz z następczym

strukturalnym i funkcjonalnym uszkodzeniem komórek nerek [Fanouriakis 2021, Szczeklik 2020, Olesińska 2016, Rovin 2014].

Limfocyty T w istotny sposób wpływają na progresję choroby. Wzmacniają proces zapalny wytwarzając cytokiny prozapalne oraz uszkodzają komórki nerek bezpośrednio, działając cytotoksycznie lub aktywując makrofagi, komórki NK (ang. *natural killer*), komórki dendrytyczne oraz nefrytogenne limfocyty B. Limfocyty B mogą z kolei wytwarzać autoprzeciwciała, przyczyniające się do uszkodzenia nerek poprzez zakłócanie funkcji komórkowych, pośredniczenie w reakcjach cytotoksycznych oraz uwalnianie mediatorów stanu zapalnego [Foster 2007, Hase 2001, Li 2007, Nowling 2011, Rovin 2014, Suarez-Fueyo 2016, Wang 2010, Yamada 2002].

W prawidłowych kłębuszkach nerkowych do moczu filtrowane są produkty przemiany materii oraz nadmiar wody z krwi, a filtracji nie ulegają większe białka i komórki krwi, gdy mniejsze białka trafiają do kłębuszków, to są wychwytywane i utrzymywane w organizmie. W przypadku uszkodzenia kłębuszków upośledzeniu ulega filtracja i można stwierdzić białkomocz i/lub krwimocz [Almaani 2017].

W LN zaburzone są także funkcje podocytów zlokalizowanych w błonie kłębuszkowej nerek. Komórki te odpowiadają za utrzymanie przepływu przesączu kłębuszkowego przez przestrzenie międzykomórkowe, będąc końcowymi elementami bariery filtracyjnej w nerkach, która zapobiega utracie białka [Bollain 2011].

Nieleczona LN prowadzi do trwałego uszkodzenia nerek i rozwinięcia przewlekłej choroby nerek (PChN) z progresją do ESRD [Almaani 2017]. Szacuje się, że ESRD rozwinię się u 10-30% chorych z LN [EMA EPAR 2022].

3.4. Rozpoznawanie

U chorych z rozpoznaniem SLE, obecność cech świadczących o uszkodzeniu nerek jest kryterium klinicznym rozpoznania LN, przy czym należy równocześnie wykluczyć inne przyczyny nefropatii. Obraz kliniczny LN jest najczęściej subtelny, a choroba wykrywana jest na podstawie badania moczu i krwi. Wczesne rozpoznanie oraz szybkie rozpoczęcie leczenia jest kluczowe do zachowania prawidłowej funkcji nerek i wiąże się z poprawą rokowania. U wszystkich chorych z objawami nefropatii zalecane jest wykonanie biopsji, szczególnie gdy stwierdzono utrzymujący się białkomocz. Biopsja umożliwia potwierdzenie rozpoznania, określenie cech aktywności i przewlekłości procesu chorobowego, a także ustalenie typu

glomerulopatii i klasy LN. Czynniki te istotnie wpływają na wybór leczenia i ocenę rokowania [Kostopoulou 2020, Szczeklik 2020].

Badanie moczu

Białkomocz jest pierwszym objawem wskazującym na LN, występującym u ok. 95% chorych. Za pomocą pomiaru stężenia białka w moczu ocenia się aktywność choroby oraz uszkodzenie nerek. W większości przypadków białkomocz sugeruje, iż w tkankach nerek toczy się proces zapalny i obecne jest upośledzenie funkcji nerek. W osadzie moczu można stwierdzić wyługowane erytrocyty, leukocyty oraz wałeczki erytrocytowe, leukocytowe i ziarniste. U części chorych występuje krwimocz [Almaani 2017, EULAR-ERA-EDTA 2019, MP 2022].

Badanie krwi

W surowicy chorych z LN stwierdza się zwiększone stężenie kreatyniny i mocznika. Charakterystyczna dla LN jest hipoalbuminemia [MP 2022].

Biopsja nerki

Biopsję nerki wykonuje się u chorych z objawami zapalenia nerek, szczególnie w przypadku białkomoczu $>0,5$ g/dobę oraz u chorych z SLE z niewyjaśnionym obniżeniem wartości GFR lub UPCR >500 mg. Biopsję wykonuje się w celu potwierdzenia LN, oceny aktywności i zidentyfikowania klasy choroby oraz stwierdzenia zakresu uszkodzenia nerki. Wskazaniem do ponownego wykonania biopsji nerki jest ocena skuteczności leczenia lub brak odpowiedzi na zastosowane leczenie, a także podejrzenie zaostrzenia choroby, w tym różnicowanie zmian aktywnych i przewlekłych oraz wykrycie innej przyczyny pogorszenia czynności nerek [EULAR-ERA-EDTA 2019, MP 2022, Szczeklik 2020].

Badania immunologiczne

U większości chorych z SLE obecne są autoprzeciwciała ANA, które oznacza się metodą immunofluorescencyjną. Jednak metoda ta jest mało specyficzna, a przeciwciała te wykrywa się również w przypadku innych chorób immunologicznych. Dla LN charakterystyczne jest występowanie zwłaszcza przeciwciał anty-DNA oraz skierowanych przeciw antygenowi jądrowemu Smith. Często stwierdza się również zmniejszone stężenie składowych C3 i C4 dopełniacza [Jakuszko 2014, MP 2022].

Ponadto nasilenie objawów choroby można ustalić na podstawie stopnia wydolności nerek, za pomocą wartości eGFR. W przypadku niekontrolowanej choroby, chorzy przechodzą przez stadia przewlekłej choroby nerek do ESRD [Almaani 2017, KDIGO 2021, NHS 2019, UKKA 2022].

W poniższej tabeli przedstawiono poszczególne stopnie PChN wraz z wartościami eGFR.

Tabela 2.
Definicje stadiów PChN na podstawie wytycznych KDIGO

Stopień PChN	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Opis kategorii eGFR
1	≥90	Normalny/wysoki
2	60–89	Lekko obniżony
3	30–59	Średnio obniżony
4	15–29	Poważnie obniżony
5 (schyłkowa niewydolność nerek)	<15	Niewydolność nerek

Źródło: Opracowanie własne na podstawie *KDIGO 2021a* [KDIGO 2021a].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

W momencie gdy pojawiają się objawy kliniczne LN, nerki są już objęte umiarkowanym lub ciężkim stanem zapalnym, a u większości chorych występuje rozległe uszkodzenie nerek [Almaani 2017]. Manifestacja LN jest z reguły łagodna i najczęściej ujawnia się przez badanie moczu i krwi. Nieprawidłowości w badaniu moczu występują u ok. 50% chorych z SLE [Almaani 2017, MP 2022].

Do najczęstszych objawów klinicznych LN należą:

- białkomocz – występuje u 95% chorych, często (u 50-60%) białkomocz nerczycowy, będący objawem zespołu nerczycowego;
- krwinkomocz (krwiomocz mikroskopowy) lub aktywny osad moczu – krwinkomocz występuje u 70-80% chorych, a krwiomocz u 1-2%;
- zmniejszenie GFR – występuje u 50-85% chorych, szybko zmniejszająca się wartość GFR występuje u ok. 15% chorych, niewydolność nerek u ok. 60%, a ostra niewydolność nerek u 1-2%;

- gwałtownie postępująca lub ostra niewydolność nerek spowodowana gwałtownie postępującym kłębuszkowym zapaleniem nerek nakładającym się na LN klasy IV – występuje u ok. 10% chorych;
- nadciśnienie tętnicze – występuje u 20-50% chorych, nasilenie jest proporcjonalne do stopnia zaawansowania nefropatii;
- tubulopatie;
- nieprawidłowości w badaniach krwi:
 - obecność erytrocytów w moczu lub innych elementów komórkowych – występują u ok. 30% chorych;
 - zmniejszenie stężeń składowych dopełniacza C3 i C4;
 - obecność autoprzeciwciał, m.in. przeciwciał anty-dsDNA, które korelują z nasileniem LN;
- nieprawidłowy obraz histopatologiczny wycinka nerki:
 - glomerulopatia toczniowa – najczęściej występują klasy III i IV, łącznie ok. 50% przypadków, rzadziej klasa V ok 15% przypadków, cechuje się obecnością złogów wszystkich klas immunoglobulin, składników dopełniaczy i fibryny;
 - podocytopatia toczniowa – przebiega jako zespół nerczycowy, cechuje ją zlanie wyrostków stopowatych podocytów;
 - obecność zmian cewkowo-śródmiąższowych – przebiega z upośledzeniem czynności nerek;
 - uszkodzenie małych naczyń nerkowych, z ogniskami martwicy i zakrzepami fibrynowymi we włósciczkach kłębuszków;
- objawy pozanerkowe SLE [Almaani 2017, Szczeklik 2020].

Ponadto u większości chorych obecne są objawy towarzyszące, do których należą: wysypka skórna na nosie i policzkach, nadwrażliwość na światło, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie stawów, zapalenie błon surowiczych oraz zaburzenia immunologiczne, hematologiczne i neurologiczne [Ahn 2020, NIH 2017].

Zaostrzenia choroby występują u ok. 27-66% chorych, zwykle w czasie 5-6 lat od rozpoczęcia leczenia. Zgodnie ze stanowiskiem Europejskiego Sojuszu Stowarzyszeń na rzecz Reumatologii (EAAR), Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi (EULAR), Europejskiego Stowarzyszenia Nefrologicznego (ERA) oraz Europejskiego Stowarzyszenia na rzecz Dializ i Transplantacji (EDTA) zaostrzenie LN definiowane jest jako wzrost stężenia białek w moczu i/lub kreatyniny w surowicy, nieprawidłowy osad moczu lub zmniejszenie

klirensu kreatyniny spowodowane aktywną chorobą [Almaani 2017, BSR 2018, EULAR-ERA-EDTA 2019, Sprangers 2012].

Zaostrzenia choroby mogą być związane z białkomoczem lub zapaleniem nerek:

- nawroty białkomoczu – w przypadku utrzymującego się białkomoczu $>0,5-1,0$ g/dobę po wystąpieniu całkowitej odpowiedzi na leczenie lub podwojenia białkomoczu do $>1,0$ g/dobę po wystąpieniu częściowej odpowiedzi na leczenie;
- nawroty zapalenia nerek – zwiększenie lub nawrót osadu w moczu, zwykle wiąże się z pogorszeniem czynności nerek, powodując progresję do cięższej postaci choroby, postępujące uszkodzenie i pogorszenie czynności nerek [EULAR-ERA-EDTA 2019, Mahajan 2020, Narvaez 2017].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Klasy III i IV, w porównaniu z innymi klasami, charakteryzują się wyższym ciśnieniem krwi i wyższym stężeniem kwasu moczowego, co skutkuje znacznie cięższym i szybciej postępującym uszkodzeniem nerek [Tang 2018]. Klasa IV jest najczęściej występującą klasą histopatologiczną i wiąże się z najgorszym rokowaniem [Mahajan 2020]. U chorych z LN klasy IV, wczesne rozpoznanie oraz zastosowanie terapii immunosupresyjnej i przeciwzapalnej, znacznie poprawia rokowanie, a 5 lat od momentu rozpoznania choroby przeżywa aż 85% chorych. Uzyskanie wczesnej remisji jest czynnikiem dobrego rokowania [Szczeklik 2020]. Klasyfikacja ISN/RPS może pomóc w podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia, natomiast nie pozwala dokładnie przewidzieć rokowania [Almaani 2017, Tamirou 2021, Ugolini-Lopes 2017].

Najlepszym czynnikiem rokowniczym uzyskania dobrych długoterminowych wyników nerkowych jest białkomocz $<0,8$ g/dobę. Szybkie zmniejszenie białkomoczu wskazuje na lepsze rokowanie [EULAR-ERA-EDTA 2019, Kostopoulou 2020, Tamirou 2021, Ugolini-Lopes 2017].

Do czynników niekorzystnych rokowniczo w LN należą:

- czynniki demograficzne – młody wiek <24 r.ż., płeć męska, rasa czarna;
 - czynniki kliniczne – nadciśnienie tętnicze, ostra pozanerkowa postać tocznia (szczególnie zajęcie OUN), brak szybkiej odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, zaostrzenia przebiegające z pogorszeniem funkcji nerek;
-

- czynniki laboratoryjne – aktywny osad moczu, mocznica, niedokrwistość, małopłytkowość, mikroangiopatia zakrzepowa, wzrost miana anty-nDNA, utrzymujące się objawy zespołu nerczycowego;
- czynniki histopatologiczne – klasa III i IV LN lub klasa mieszana III/IV lub IV/V, komórkowe półksiężyce lub martwica włóknikowata w >25% kłębuszków, obecność rozległych podśródbłonkowych złogów immunologicznych, współistnienie zmian aktywnych w postaci półksiężyców i zmian przewlekłych – włóknienia śródmiąższowego [Olesińska 2016].

Pomimo prawidłowego rozpoznania i leczenia, nawrót glomerulopatii stwierdza się u ok. 50% chorych w czasie 5 lat. Postępująca choroba powoduje trwałe uszkodzenie nerek oraz progresję do ESRD, która rozwija się u ok. 10-30% chorych z LN i wiąże się z wysokim wskaźnikiem śmiertelności oraz potrzebą inwazyjnej terapii nerkozastępczej [EULAR-ERA-EDTA 2019, Kostopoulou 2020, Mahajan 2020, Szczeklik 2020].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Monitorowanie przebiegu LN powinni przeprowadzać doświadczeni klinicyści oceniający próbkę moczu pod mikroskopem, serologicznie i histologicznie. Badanie moczu powinno być przeprowadzane podczas każdej wizyty chorego w ośrodku [EULAR-ERA-EDTA 2019].

Monitorowanie LN obejmuje:

- **ocenę występowania białkomoczu i krwimoczu.** Kinetyka białkomoczu i kreatyniny w surowicy w ciągu pierwszych 6-12 miesięcy jest bardziej wrażliwa niż kinetyka krwimoczu po zbilansowaniu rokowania długoterminowego. Ocenę ilościową białkomoczu można przeprowadzić za pomocą punktowego testu UPCR, ponieważ w większości badań jego korelacja z 24-godzinną zbiórką białka w moczu jest wysoka (choć niższa, gdy białko w moczu wynosi <1000 mg/24 h). Przed podjęciem decyzji terapeutycznych może być preferowane oznaczenie białka w dobowej zbiórce moczu. Ponowne pojawienie się krwimoczu kłębuszkowego lub wałeczków komórkowych może być czynnikiem rokowniczym zbliżającego się zaostrzenia nerkowego.
- **ocenę stężenia C3/C4 i anty-dsDNA w surowicy.** Pomimo niewielkiej swoistości wzrost miana anty-dsDNA koreluje z nadchodzącym zaostrzeniem nerkowym. Przeciwciała anty-C1q mają największy związek z aktywnym LN i mogą przewidywać nawrót choroby.

- powtórna biopsję nerki.** Uzasadnione jest rozważenie wykonania powtórnej biopsji nerki w przypadku braku odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, w celu odróżnienia czynnej choroby od nieodwracalnego uszkodzenia nerki lub w przypadku nawrotu choroby. Powtórne biopsje są miarodajnym sposobem oceny skuteczności leczenia, wielu chorych często wykazuje niezgodność między odpowiedzią kliniczną a histologiczną, stąd pomimo całkowitej odpowiedzi klinicznej istnieje ryzyko występowania ciągłej aktywności histologicznej. Po 6-8 miesiącach leczenia immunosupresyjnego u 20-50% chorych z remisją kliniczną stwierdza się histologiczne cechy aktywności LN, natomiast u 40-60% chorych bez zmian histologicznych, stwierdza się znaczny białkomocz [Almaani 2017, EULAR-ERA-EDTA 2019, Szczeklik 2020].

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość występowania SLE i związana z nią epidemiologia LN różnią się znacznie w różnych krajach ze względu na nieodłączne różnice demograficzne pomiędzy poszczególnymi populacjami oraz wpływ czynników środowiskowych i społeczno-ekonomicznych [Almaani 2017].

Zgłaszana ogólna częstość występowania SLE w Europie zawiera się w zakresie od 1,5 do 7,4 na 100 000 pacjentolat [Barber 2021], a szacowana częstość występowania wynosi od 17,5 do 110,0 na 100 000 osób [Carter 2016].

Częstość występowania SLE w populacji rasy białej wynosi natomiast 20-50 na 100 000 osób, a zapadalność szacuje się na 3-5 na 100 000 osób rocznie. Należy zaznaczyć, że wartości wskaźników zapadalności i chorobowości są wyższe w populacji Afroamerykanów i Azjatów. Co więcej, kobiety chorują 6-10 razy częściej niż mężczyźni, przy czym największą zapadalność obserwuje się u kobiet w wieku prokreacyjnym. Niemal 67% zachorowań dotyczy osób w wieku między 16 a 55 lat [Szczeklik 2020].

Spośród osób, u których zdiagnozowano SLE, u 40% do 60% ostatecznie rozwinie się LN [Barber 2018, Hanly 2016]. Chociaż stwierdza się, że 7-31% chorych z SLE ma LN w chwili rozpoznania tocznia układowego, u wielu LN rozwija się wraz z progresją choroby (ok. 30% w ciągu 1 roku, ok. 40% w ciągu 5 lat i 40-48% w ciągu 15 lat) [Mahajan 2020].

Na podstawie badań chorych z LN w Wielkiej Brytanii, Norwegii i Danii określono częstość występowania LN w Europie i wynosi ona około 0,4 do 0,6 na 100 000 osób, z szacunkową częstością występowania LN w tych krajach zawierającą się w zakresie od 4,4 do 14 na

100 000 osób [Eilertsen 2011, Hermansen 2016, Patel 2006]. Inny przegląd, oparty na epidemiologicznej bazie danych z 2013 roku wykazał, że ogólna częstość występowania LN (na 100 000 osób) skorygowana według płci i wieku wyniosła 16,1 we Francji, 11,2 w Niemczech, 28,0 we Włoszech, 13,0 w Hiszpanii i 10,3 w Wielkiej Brytanii [Yang 2013_ab]. Podobnie jak w przypadku SLE, dla wielu krajów europejskich istnieją luki i ograniczone dane dotyczące epidemiologii LN.

Podobnie jak SLE, LN występuje częściej w grupach etnicznych innych niż rasa kaukaska pochodzenia europejskiego (wyższe wskaźniki epidemiologiczne obserwuje się w populacji Afroamerykanów, Azjatów czy Latynosów) [Hanly 2016, Hermansen 2016, Mahajan 2020, Wang 2018]. LN występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn. W Norwegii, Danii i Wielkiej Brytanii szacowana zapadalność na 100 000 mieszkańców jest od 3,5 do 7,5 razy wyższa u kobiet niż u mężczyzn [Eilertsen 2011, Hermansen 2016, Patel 2006], co potwierdza metaanaliza 11 badań, gdzie oszacowano, że 85% przypadków LN dotyczy kobiet [Wang 2018]. Z uwagi na to, iż większość chorych to kobiety, głównie w wieku 20-30 lat, LN stanowi powikłanie SLE, szczególnie obciążające kobiety w wieku rozrodczym [Wang 2018].

Należy podkreślić, że dane epidemiologiczne dotyczące zarówno SLE, jak i LN są ograniczone. Można natomiast uznać, że dane dla populacji europejskiej i dla rasy białej są najbardziej adekwatne dla populacji polskiej.

Na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia odnaleziono dokument z zawierający zestawienie z informacją o liczbie chorych, którym w 2019 r. udzielono co najmniej jednego świadczenia w ramach leczenia szpitalnego z rozpoznaniem: toczeń rumieniowaty (M32.0, M32.1, M32.8, M32.9 wg ICD-10) lub nefropatia toczniowa (N08.5, N16.4 wg ICD-10). Z dokumentu wynika, że w 2019 roku liczba chorych, którym sprawozdano świadczenia w ramach leczenia szpitalnego w 2019 r. z rozpoznaniem głównym wyniosła w przypadku SLE 3 175 chorych, a w przypadku LN – 2 chorych. Z kolei liczba chorych, którym sprawozdano świadczenia w ramach leczenia szpitalnego w 2019 r. z rozpoznaniem współistniejącym wyniosła w przypadku SLE 1 296 chorych, a w przypadku LN – 314 chorych [NFZ 2019].

W wykazie opublikowanym przez NFZ przedstawiono ogólną liczbę chorych z rozpoznaniem N08.5 i N16.4 wg ICD-10. Nie wskazano natomiast, jaką część populacji stanowią chorzy na LN klasy III, IV lub V (w tym z mieszaną klasą III/V i IV/V).

Nie odnaleziono informacji dotyczących wskaźników epidemiologicznych dla populacji wnioskowanej, tj. obejmującej chorych na LN klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V

i IV/V), dlatego szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA Lupkynis®]*, stanowiącej integralną część raportu dla produktu leczniczego Lupkynis®.

Obciążenie chorobą

Nefropatia toczniowa wiąże się z wysokim ryzykiem śmiertelności, upośledzoną jakością życia i znacznym obciążeniem ekonomicznym dla systemów opieki zdrowotnej [Barber 2018, Daleboudt 2011, EULAR-ERA-EDTA 2019, Jolly 2018, Kostopoulou 2020, Reppe Moe 2019].

U chorych już w momencie rozpoznania nefropatii toczniowej często stwierdza się znaczny stopień uszkodzenia strukturalnego i funkcjonalnego nerek. Chorzy narażeni są ponadto na częste zaostrzenia choroby, które również prowadzą do dalszych uszkodzeń i zaburzeń czynności nerek [Almaani 2017, Mahajan 2020]. Skumulowane uszkodzenie nerek znacznie zwiększa ryzyko progresji do bardziej zaawansowanych klas LN i stadiów PChN, a u 10-30% chorych ostatecznie prowadzi do rozwoju ESRD [Kostopoulou 2020, Mahajan 2020].

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 [Ahn 2020, Almaani 2017, Daleboudt 2011, Jolly 2018]. Wykazano, że LN wpływa negatywnie na codzienne czynności i prowadzi do krótko- lub długoterminowej niepełnosprawności [Daleboudt 2011, National Kidney Foundation 2021]. Nefropatia toczniowa może również prowadzić do upośledzenia płodności i wystąpienia powikłań podczas ciąży. W konsekwencji, LN prowadzi do zwiększonego obciążenia i upośledzenia jakości życia związanej ze zdrowiem u kobiet w ciąży i starających się o dziecko [Lightstone 2017, Phuti 2020].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej, ze szczególnym uwzględnieniem zaleceń dla klasy III/IV i/lub V przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.33), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie wyników ankiety uzyskanych od ekspertów klinicznych.

3.7.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis najnowszych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia czynnej nefropatii toczniowej, ze szczególnym uwzględnieniem zaleceń dla klasy III, IV, V i klas mieszanych III/IV i IV/V.

Ze względu na fakt, iż w wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono liczne dokumenty dotyczące leczenia dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową oraz ze względu na pojawienie się w ostatnich latach nowych terapii (m.in. terapii biologicznych), a także zmian w zaleceniach dotyczących postępowania w LN, które nie są opisane w starszych wytycznych, w niniejszej analizie uwzględniono jedynie dokumenty opublikowane nie wcześniej niż w 2018 roku.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 5 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu nefropatii toczniowej. Nie odnaleziono dokumentów opublikowanych przez polskie organizacje¹.

W odpowiedzi na prośbę zawartą w piśmie OT.423.0.1.2024.2.KO z dnia 28 lutego 2024 r., *Analizę problemu decyzyjnego* zaktualizowano o najnowsze wytyczne kliniczne *KDIGO 2024*, które zostały opublikowane po dacie złożenia wniosku.

¹ odnaleziono również 2 dokumenty z polskimi zaleceniami w LN (*KDIGO 2021a*, *Majdan 2016*). Zostały one opracowane w oparciu o wytyczne *EULAR-ERA-EDTA 2019* i *KDIGO 2021*. W związku z tym w niniejszym rozdziale odstępiono od opisanego polskich zaleceń, gdyż przedstawiono oryginalne wytyczne *EULAR-ERA-EDTA 2019* oraz zaktualizowane wytyczne *KDIGO 2024*

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ²	Rok wydania	Cel
KDIGO 2024 ³	2024 [KDIGO 2024]	Leczenie nefropatii toczniowej
EULAR 2023	2023 [EULAR 2023]	Leczenie tocznia rumieniowatego układuowego
GLOSEN 2023	2023 [GLOSEN 2023]	Leczenie nefropatii toczniowej
EULAR-ERA-EDTA 2019	2019 [EULAR-ERA-EDTA 2019]	Leczenie nefropatii toczniowej
BSR 2018	2018 [BSR 2018]	Leczenie tocznia rumieniowatego układuowego

U wszystkich chorych z SLE zaleca się stosowanie leków przeciwmalarycznych (m.in. hydroksychlorochinę, HCQ) w przypadku braku przeciwwskazań do ich stosowania, m.in. z uwagi na dobrą tolerancję leczenia i zmniejszenie częstości zaostrzeń choroby, w tym zaostrzeń obejmujących nerki [KDIGO 2021]. W związku z tym, że LN jest manifestacją SLE, stosowanie HCQ z redukcją dawki o 50% przy klirensie kreatyniny <30 ml/min, jest zalecane również w przypadku chorych z nefropatią toczniową, również w okresie remisji [Szczeklik 2020]. W praktyce klinicznej HCQ stosuje się jako leczenie wspierające.

Zgodnie z wytycznymi głównym celem terapii LN jest zachowanie lub poprawa czynności nerek oraz zapobieganie progresji do ESRD. Dlatego też, w terapii LN istotna jest profilaktyka powikłań nefropatii toczniowej i jej leczenia, w ramach której niezbędne jest holistyczne i interdyscyplinarne podejście do chorego.

Zgodnie z zaleceniami opisanymi w najnowszych wytycznych z 2023 i 2024 roku, swoiste leczenie nefropatii toczniowej obejmuje leczenie indukcyjne, którego celem jest uzyskanie szybkiej remisji choroby oraz długotrwałe leczenie podtrzymujące zapobiegające zaostrzeniom choroby i progresji do schyłkowej niewydolności nerek. Decyzje dotyczące

² KDIGO, ang. *Kidney Disease Improving Global Outcomes* – międzynarodowa organizacja non-profit ds. praktyki klinicznej w chorobach nerek; EULAR, ang. *the European League Against Rheumatism* – Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi; ERA, ang. *European Renal Association* – Europejskie Towarzystwo Nefrologiczne; EDTA, ang. *European Dialysis and Transplant Association* – Europejskie Stowarzyszenie na rzecz Dializ i Transplantacji; BSR, ang. *The British Society for Rheumatology* – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne

³ Wytyczne *KDIGO 2024* stanowią aktualizację wytycznych KDIGO opublikowanych w 2021 roku oraz końcową wersję projektu z 2023 roku, obejmującą zalecenia dotyczące postępowania w nefropatii toczniowej. Z tego względu odstąpiono od opisu starszych wytycznych *KDIGO 2021* i *KDIGO 2023*

leczenia podejmuje się w zależności od rodzaju i rozległości uszkodzenia nerek. U chorych z LN w klasach III, IV i V korzystne jest stosowanie agresywnego leczenia immunosupresyjnego.

Wszystkie najnowsze wytyczne, opublikowane w 2023 i 2024 roku wskazują, że u chorych z LN jako leczenie pierwszego wyboru należy zastosować terapię immunosupresyjną z wykorzystaniem glikokortykosteroidów (GKS) stosowanych w skojarzeniu z jedną z poniższych opcji:

- analogiem kwasu mykofenolowego (MPAA), np. mykofenolanem mofetylu (MMF);
- cyklofosfamidem w niskich dawkach (L-CYC) – schemat EuroLupus;
- **MPAA lub + inhibitorem kalcyneuryny (CNI)**, przy czym **preferowaną opcją jest woklosporyna (VCS) lub takrolimus (TAC)**. Cyklosporynę należy rozważyć przy braku dostępności VCS lub TAC. Schemat GKS + MPAA + CNI to opcja preferowana u chorych z względnie zachowaną funkcją nerek i białkomoczem w zakresie nerczycowym, prawdopodobnie spowodowanym rozległym uszkodzeniem podocytów, a także u chorych z nietolerancją MPAA w standardowej dawce lub u chorych, którzy nie są w stanie lub nie chcą stosować schematów leczenia z CYC;
- MPAA / L-CYC + belimumabem (BEL) – w przypadku chorych z nawracającymi zaostrzeniami czynności nerek lub z wysokim ryzykiem progresji do niewydolności nerek.

W przypadku występowania niekorzystnych czynników prognostycznych: zmniejszonego eGFR, potwierdzonej histologicznie obecności półksiężyców lub martwicy włóknikowatej lub ciężkiego zapalenia śródmiąższowego można rozważyć zastosowanie cyklofosfamidu w wysokich dawkach (H-CYC) – schemat NIH.

W leczeniu podtrzymującym zalecane jest stopniowe zmniejszanie dawki GKS ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa ich długotrwałego stosowania. Co istotne, chorzy leczeni 3-lekowymi schematami immunosupresyjnymi obejmującymi belimumab lub CNI jako terapię dodaną do standardowej terapii immunosupresyjnej mogą kontynuować tę terapię w ramach leczenia podtrzymującego.

Terapię rytuksymabem (RTX) można rozważyć u chorych z LN nawracającym lub opornym na leczenie, w przypadku braku odpowiedzi po 2-3 miesiącach na leczenie terapią 3-lekową, tj. GKS + MPAA + CNI/BEL.

W wytycznych zwrócono uwagę na rolę przeszczepienia nerki w leczeniu LN. Przeszczepienie należy rozważyć u chorych z ciężką postacią choroby, gdy występuje brak lub niski poziom aktywności tocznia. Wytyczne wskazują na uzyskiwanie korzystniejszych wyników przeszczepienia w przypadku żywego dawcy i przy przeszczepieniu z wyprzedzeniem.

Szczegółowe informacje dotyczące zalecanych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu nefropatii toczniowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia nefropatii toczniowej

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
Zalecenia ogólne	
KDIGO 2024	<p><u>Postępowanie ogólne u chorych z toczniowym zapaleniem nerek</u></p> <p>Zaleca się, aby chorych na SLE, w tym chorych z LN, leczyć hydroksychlorochiną (HCQ) lub równoważnym lekiem przeciwmalarycznym, o ile nie ma przeciwwskazań [rekomendacja 1C].</p> <p><u>Postępowanie w przypadku nawrotu</u></p> <p>Po uzyskaniu całkowitej lub częściowej remisji, nawrót LN powinien być leczony tą samą terapią indukcyjną, która była stosowana do uzyskania pierwotnej odpowiedzi, lub alternatywną zalecaną terapią pierwszego rzutu.</p>
EULAR-ERA-EDTA 2019*	<p>Zajęcie nerek w SLE jest główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności, która prowadzi do wysokich kosztów medycznych i społecznych. Rekomenduje się zarządzanie leczeniem przez interdyscyplinarną opiekę z udziałem chorego i lekarza. Lekarz i chory powinni podejmować wspólnie decyzje.</p> <p>Leczenie czynnej postaci LN obejmuje początkowy okres intensywnego leczenia immunosupresyjnego w celu kontroli aktywności choroby (<u>leczenie indukcyjne</u>), a następnie dłuższy okres <u>leczenia podtrzymującego</u>, zwykle mniej intensywnego, w celu utrwalenia odpowiedzi na leczenie i zapobiegania wystąpieniu zaostrzeń choroby.</p> <p>Celem leczenia jest optymalizacja (zachowanie lub poprawa) funkcji nerek, której towarzyszy zmniejszenie białkomoczu o co najmniej 25% do 3 miesięcy leczenia [rekomendacja 2b/D] oraz do 50% do 6 miesięcy leczenia [rekomendacja 2a/B] oraz UPCR <500-700mg/g w 12 miesięcy leczenia [rekomendacja 2a/B].</p> <p>Chorzy z białkomoczem nerczycowym na początku badania mogą potrzebować dodatkowych 6-12 miesięcy, aby uzyskać pełną odpowiedź kliniczną; w takich przypadkach szybka zmiana terapii nie jest konieczna, jeśli białkomocz poprawia się.</p>
Leczenie nefropatii toczniowej	
KDIGO 2024	<p>Leczenie indukcyjne – LN klasy III/IV±V</p> <p>U chorych z czynnym LN klasy III, IV, III+V lub IV+V jako leczenie pierwszego wyboru zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • glikokortykosteroidów (GKS) w skojarzeniu z analogiem kwasu mykofenolowego (MPAA) [rekomendacja 1B] lub; • glikokortykosteroidów (GKS) w skojarzeniu z cyklofosfamidem podawanym dożylnie w niskich dawkach (L-CYC) [rekomendacja 1B] lub; • glikokortykosteroidów (GKS) w skojarzeniu z belimumabem oraz albo MPAA albo L-CYC [rekomendacja 1B] lub; • glikokortykosteroidów (GKS) w skojarzeniu z MPAA i inhibitorem kalcyneuryny (CNI) gdy nie stwierdzono ciężkiego upośledzenia czynności nerek (np. eGFR ≤45 ml/min na 1,73 m²) [rekomendacja 1B]. <p>W ramach leczenia indukcyjnego chorym podaje się:</p>

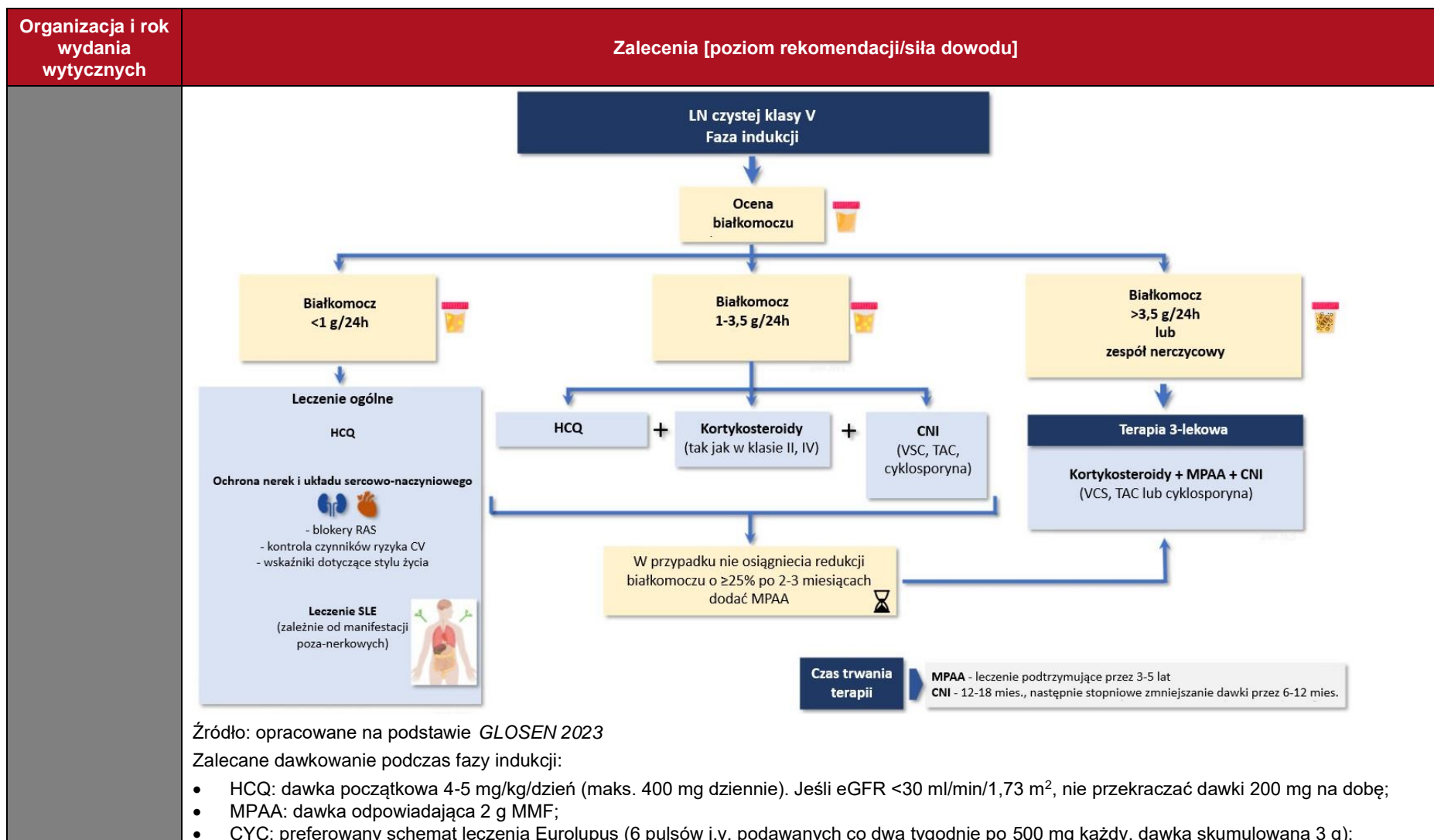
Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]			
	<ul style="list-style-type: none"> metylprednizolon dożylnie (i.v.) w dawce 0,25-0,5 g/d przez 3 dni, a następnie prednizon doustnie (p.o.) w dawce 0,5-1 mg/kg masy ciała/dzień, przy czym nie należy przekraczać dawki 80 mg/d, następnie dawkę GKS należy stopniowo zmniejszać przez kilka miesięcy do dawki podtrzymującej (najniższa opcja dawkowania steroidów odnosi się do schematu zmniejszonej dawki w badaniach dla VCS). Schemat redukcji dawki przedstawiono w tabeli poniżej. 			
		Standardowy schemat dawkowania	Umiarkowany schemat dawkowania	Zredukowany schemat dawkowania
	Pulsy metyloprednizolonu i.v.	Brak lub 0,25-0,5 g/dzień przez 3 dni jako leczenie wstępne	0,25-0,5 g/dzień przez 3 dni jako leczenie wstępne	0,25-0,5 g/dzień przez 3 dni jako leczenie wstępne
	Prednizon p.o. na dzień			
	Tydzień 0.-2.	0,8-1,0 mg/kg (maks. 80 mg)	0,6-0,7 mg/kg (maks. 50 mg)	0,5-0,6 mg/kg (maks. 40 mg)
	Tydzień 3.-4.	0,6-0,7 mg/kg	0,5-0,6 mg/kg	0,3-0,4 mg/kg
	Tydzień 5.-6.	30 mg	20 mg	15 mg
	Tydzień 7.-8.	25 mg	15 mg	10 mg
	Tydzień 9.-10.	20 mg	12,5 mg	7,5 mg
	Tydzień 11.-12.	15 mg	10 mg	5 mg
	Tydzień 13.-14.	12,5 mg	7,5 mg	2,5 mg
	Tydzień 15.-16.	10 mg	7,5 mg	2,5 mg
	Tydzień 17.-18.	7,5 mg	5 mg	2,5 mg
	Tydzień 19.-20.	7,5 mg	5 mg	2,5 mg
	Tydzień 21.-24.	5 mg	<5 mg	2,5 mg
Tydzień >25.	<5 mg	<5 mg	<2,5 mg	
<ul style="list-style-type: none"> GKS podaje się w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> CYC i.v. 500 mg co 2 tyg. przez 3 mies. (6 dawek) lub CYC i.v. 0,5-1 g/m²/mies. co miesiąc przez 6 mies. lub CYC p.o. 1,0-1,5 mg/kg/dzień (maks. 150 mg/dzień) przez 2-6 mies., lub; <p>CYC zalecany jest w leczeniu indukcyjnym czynnej LN klasy III i IV. Schematy dawkowania CYC i.v. oraz p.o. były stosowane w różnych populacjach etnicznych i na wszystkich poziomach ciężkości choroby i wykazały równoważną skuteczność. L-CYC (schemat Euro-Lupus) wykazuje równoważną skuteczność do CYC w standardowej dawce (H-CYC, schemat NIH), ale był testowany głównie u chorych rasy białej.</p>				




Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<p>Pojawiające się dane sugerują, że L-CYC jest skuteczny u Azjatów, Latynosów i chorych rasy czarnej, ale w badaniach tych nie dokonano bezpośredniego porównania z H-CYC.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ analogami kwasu mykofenolowego (MPAA), w tym MMF: p.o. 2-3 g/d (tj. 1,0-1,5 g BID) lub sól sodowa MPA (kwasu mykofenolowego) 0,72-1,08 g BID – czas terapii co najmniej 6 mies. Schemat oparty o MPAA jest preferowaną opcją u chorych na LN klasy III+V lub IV+V z wysokim ryzykiem niepłodności oraz chorych z umiarkowaną lub wysoką ekspozycją na CYC w wywiadzie. ○ MPAA i CNI, w tym VCS w dawce 23,7 mg BID u chorych z wyjściowym wynikiem eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² jako leczenie indukcyjne, takrolimusem (5,5 ng/ml) w skojarzeniu z MPAA w zredukowanej dawce u chorych z kreatyniną w surowicy $< 3,0$ mg/dl jako leczenie indukcyjne i podtrzymujące. Cyklosporynę A należy rozważyć w przypadku braku dostępu do VSC i TAC. Leczenie CNI można kontynuować do 3 lat. Leczenie indukcyjne schematem 3-lekowym (tzw. terapia wielocelowa), złożone z GKS, MMF (w małej dawce) i inhibitorów kalcyneuryny (woklosporyna, takrolimus lub cyklosporyna A), może być preferowaną opcją u chorych z względnie zachowaną funkcją nerek i białkomoczem w zakresie nerczycowym, prawdopodobnie spowodowanym rozległym uszkodzeniem podocytów, a także u chorych z nietolerancją MPAA w standardowej dawce lub u chorych, którzy nie są w stanie/nie chcą stosować schematów leczenia z CYC. ○ MPAA/L-CYC w dawce 500 mg Q2W przez 6 mies. i belimumab i.v. w dawce 10 mg/kg Q2W pierwsze 3 dawki następnie kolejne dawki Q4W. U chorych z nawracającymi zaostrzeniami czynności nerek lub z wysokim ryzykiem progresji do niewydolności nerek można rozważyć potrójny schemat immunosupresyjny obejmujący belimumab z GKS i MPAA lub L-CYC. <p>Chorzy leczeni 3-lekowymi schematami immunosupresyjnymi obejmującymi belimumab lub CNI jako terapię dodaną do standardowej terapii immunosupresyjnej mogą kontynuować tę terapię w ramach leczenia podtrzymującego.</p> <p>U chorych z proliferacyjną LN zamiast wskazanych powyżej terapii pierwszego wyboru można rozważyć stosowanie azatiopryny (AZA) lub leflunomidu w skojarzeniu z GKS w przypadku nietolerancji, braku dostępności i/lub zbyt wysokich kosztów terapii standardowych. Stosowanie AZA lub leflunomidu może jednak wiązać się z gorszą skutecznością, w tym zwiększoną częstością zaostrzeń choroby i/lub zwiększoną częstością występowania działań toksycznych leków.</p> <p>Opracowywane są nowe terapie biologiczne i niebiologiczne, które mogą zapewnić przyszłe możliwości leczenia aktywnego LN. Rytuksymab można rozważyć u chorych z utrzymującą się aktywnością choroby lub niewystarczającą odpowiedzią na początkowe standardowe leczenie.</p> <p>Leczenie podtrzymujące – LN klasy III/IV±V</p> <p>Po zakończeniu leczenia indukcyjnego rekomenduje się rozpoczęcie leczenia terapią podtrzymującą MPAA [rekomendacja 1B]. Zaleca się stosowanie leczenia immunosupresyjnego podtrzymującego w celu utrzymania odpowiedzi na leczenie inicjujące oraz zapobiegania zaostrzeniom choroby.</p> <p>U chorych z czynnym LN klasy III, IV, III+V lub IV+V opcje terapeutyczne w leczeniu podtrzymującym obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie pierwszego wyboru – zaleca się stosowanie GKS w dawce zredukowanej do < 5 mg/d w skojarzeniu z MMF w dawce 1-2 g/d lub MPA w dawce 720-1440 mg/d. Na początku fazy podtrzymującej zalecana dawka MMF to 750-1000 mg BID, a zalecana dawka MPA to 540-720 mg BID; • potrójna immunosupresja jako początkowa terapia aktywnego zapalenia nerek – zaleca się kontynuację terapii podtrzymującej potrójną immunosupresją; • indywidualne wskazanie lub brak dostępu do MPAA – AZA w dawce 1,5-2 mg/kg/d. Leczenie podtrzymujące AZA należy rozważyć u chorych z nietolerancją MPAA, lub chorych rozważających ciążę, lub gdy MPAA nie jest dostępny; • w przypadku niedostępności lub nietolerancji MPAA i AZA – zaleca się stosowanie:

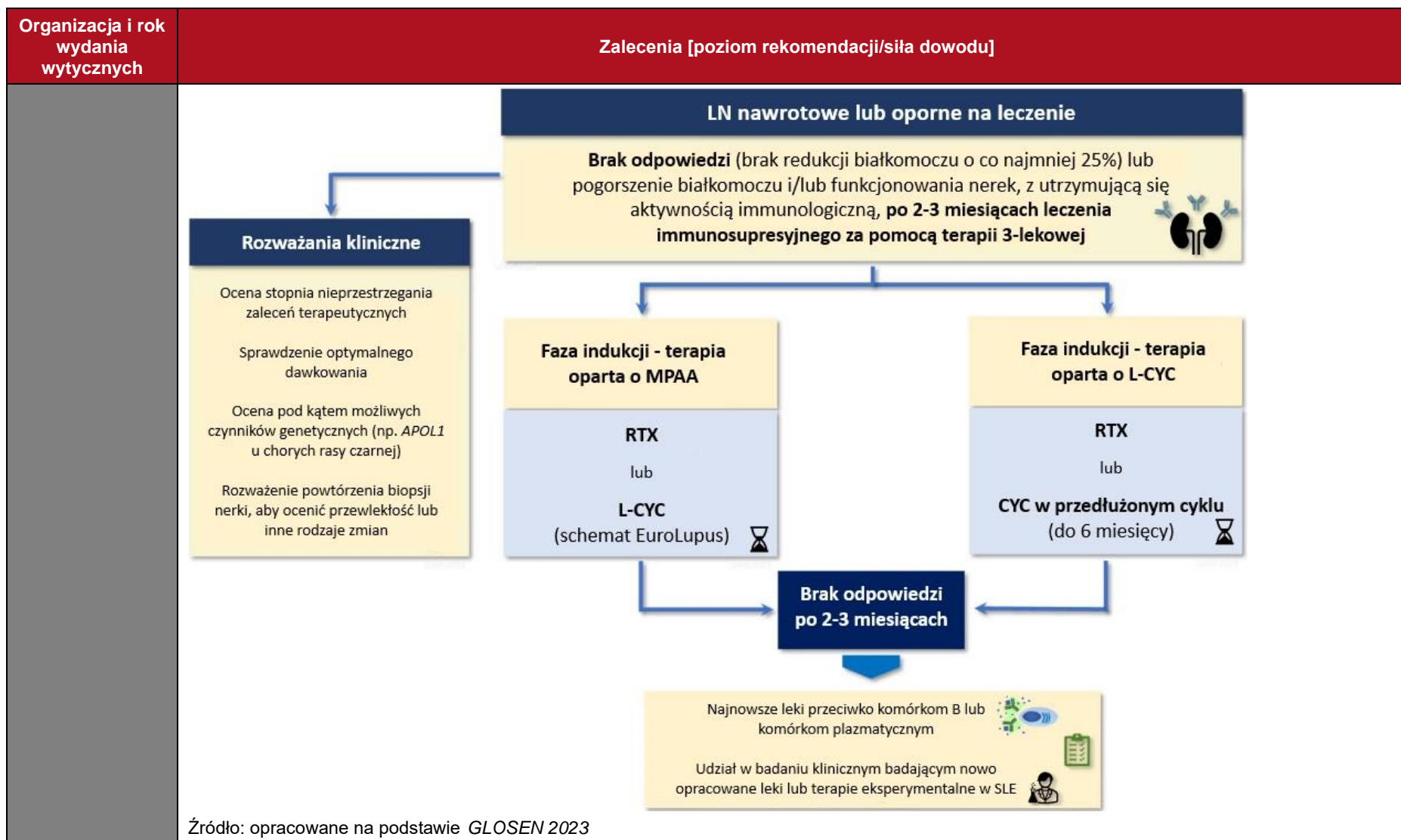
Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<ul style="list-style-type: none"> ○ takrolimusu w dawce 4-6 ng/ml, albo; ○ cyklosporyny A w dawce 50-100 ng/ml, albo; ○ mizorybiny w dawce 3-5 mg/kg/d, albo; ○ leflunomidu w dawce 10-20 mg/d. <p>W przypadku stosowania GKS w terapii podtrzymującej należy zmniejszyć dawkę do najmniejszej możliwej, z wyjątkiem chorych, u których za pomocą GKS leczone są pozanerkowe objawy tocznia. Odstawienie GKS należy rozważyć w przypadku utrzymania całkowitej odpowiedzi na leczenie przez ≥12 mies.</p> <p>U chorych, którzy osiągnęli całkowitą remisję objawów nerkowych i nie mają pozanerkowych objawów SLE, leczenie immunosupresyjne nie powinno trwać krócej niż 36 miesięcy.</p> <p>Leczenie LN klasy V</p> <p>W przypadku LN klasy V w biopsji nerki należy monitorować białkomocz oraz przeciwdziałać i leczyć powikłania (np. zakrzepicy, dyslipidemii, obrzęków). Jeśli białkomocz się zwiększy i/lub wystąpią jego powikłania (np. zakrzepica, dyslipidemia, obrzęki), należy rozważyć leczenie immunosupresyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku białkomoczu nie nerczycowego należy stosować blokadę RAS i kontrolować ciśnienia tętniczego, stosować leczenie immunosupresyjne w zależności od objawów pozanerkowych SLE, stosować hydroksychlorochinę; • w przypadku zespołu nerczycowego należy stosować blokadę RAS i kontrolować ciśnienia tętniczego, stosować skojarzone leczenie immunosupresyjne GKS i inny lek (np. MMPA, CYC, CNI, rytuksymab, azatiopryna), stosować hydroksychlorochinę. <p>Leczenie nerkozastępcze</p> <p>Chorzy, u których rozwinie się niewydolność nerek mogą być leczeni hemodializą, dializą otrzewnową lub należy rozważyć przeszczepienie nerki, przy czym przeszczepienie nerki jest preferowane w stosunku do długotrwałej dializy.</p>
EULAR 2023	<p>U chorych z aktywnym proliferacyjnym LN należy zastosować L-CYC i.v. (schemat EuroLupus) [rekomendacja 1a/A] lub MMF [rekomendacja 1a/A] w skojarzeniu z GKS (pulsy metyloprednizolonu i.v, a następnie niższe dawki steroidów p.o.). Należy rozważyć leczenie belimumabem w skojarzeniu z L-CYC lub MMF [rekomendacja 1a/A] lub leczenie CNI, zwłaszcza VCS lub TAC w skojarzeniu z MMF [rekomendacja 1b/A].</p> <p>Po uzyskaniu odpowiedzi nerek leczenie LN należy kontynuować przez co najmniej 3 lata [rekomendacja 2b/B].</p> <p>U chorych leczonych początkowo MMF w monoterapii lub w skojarzeniu z belimumabem lub CNI należy kontynuować stosowanie tych leków [rekomendacja 1a/A], natomiast AZA lub MMF powinni zastąpić CYC u chorych początkowo leczonych CYC w monoterapii [rekomendacja 1a/A] lub w skojarzeniu z belimumabem [rekomendacja 1a/A].</p> <p>U chorych z wysokim ryzykiem niewydolności nerek (zmniejszony GFR, potwierdzona histologicznie obecność półksiężyców lub martwica włóknikowata lub ciężkie zapalenie śródmiąższowe) można rozważyć podanie H-CYC i.v (schemat NIH) [rekomendacja 1a/A] w skojarzeniu z pulsem metyloprednizolonu i.v.</p> <p>Schemat postępowania przedstawiono na rysunku poniżej.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]	
	Leczenie nefropatii toczniowej	
	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> Indukcja Podtrzymanie </div>	
<p>Leczenie wspomagające w celu ochrony nerek^{^^}</p> <p>ACEi/ARB</p> <p>Rozważyć SGLT2i (jeśli obniżony eGFR)</p> <p>VKA, heparyna (jeśli współistnieje nefropatia w przebiegu APS)</p>	<p style="text-align: center;">HCQ (u wszystkich chorych, o ile brak przeciwwskazań)</p> <p style="text-align: center;">GKS i.v./p.o. (rozważyć puls metyloprednizolonu i.v., następnie p.o. 0,3-0,5 mg/kg/d zależnie od nasilenia, dawkę należy jak najszybciej zredukować do ≤5 mg/d)</p> <p style="text-align: center;">MMF</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <p style="text-align: center;">L-CYC</p> <p style="text-align: center;">MMF / AZA</p> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <p style="text-align: center;">MMF / L-CYC + BEL*</p> <p style="text-align: center;">MMF / AZA + BEL*</p> </div> <p style="text-align: center;">MMF + CNI (szczególnie VCS lub TAC)**</p> <p style="text-align: center;">H-CYC***</p> <p style="text-align: center;">RTX[^]</p>	<p>Cele terapii</p> <p>3 miesiące ≥25% redukcja białkomoczu</p> <p>6 miesięcy ≥50% redukcja białkomoczu do <3 g/d</p> <p>12-24 miesiące białkomocz <0,5-0,7 g/d</p> <p>(w każdym przypadku dodatkowo GFR w zakresie 10% względem wartości początkowej)</p>
	<p style="text-align: center;">Siła dowodów </p> <p style="text-align: center;">A B C D</p>	
	<p>Źródło: opracowane na podstawie <i>EULAR 2023</i>; ARB – blokery receptora angiotensyny; BEL – belimumab; HCQ – hydroksychlorochina; SGLT2i – inhibitory transportera sodu i glukozy 2; VKA – antagoniści witaminy K</p> <p>* BEL należy zawsze podawać w skojarzeniu z MMF lub L- CYC w leczeniu początkowym oraz z MMF lub AZA w leczeniu podtrzymującym</p> <p>** CNI należy podawać w połączeniu z MMF</p> <p>*** szczególnie zalecane w przypadku występowania niekorzystnych czynników prognostycznych: zmniejszonego eGFR, potwierdzonej histologicznie obecności półksiężyców lub martwicy włóknikowatej lub ciężkiego zapalenia śródmiąższowego. Przedłużenie stosowania H-CYC do fazy podtrzymania odnosi się do ciężkich przypadków LN, w których po sześciu miesięcznych pulsach CYC można podawać pulsy CYC co dwa miesiące lub co kwartał</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<p>^ w przypadku choroby nawrotowej lub opornej, zwłaszcza po niepowodzeniu schematów opartych na CYC ^^ oprócz ogólnych środków ochronnych, takich jak ochrona przed UV, ćwiczenia fizyczne, rezygnacja z palenia papierosów, zrównoważona dieta, szczepienia, utrzymanie w normie masy ciała, ciśnienia, stężenia lipidów, glukozy</p>
<p>GLOSEN 2023</p>	<div style="text-align: center;"> <p>Aktywna postać LN klasy III, IV, III±V, IV±V Faza indukcji</p> <p>Kortykosteroidy metylprednizolon i.v. (bolus, 250-500 mg) przez 3 kolejne dni, następnie prednizon (lub ekwiwalent) p.o., preferowany jest zredukowany schemat dawkowania (od 0,5-0,6 mg/kg/d)</p> <p>HCQ +</p> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="width: 45%;"> <p>Terapia 2-lekowa</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>MPAA dawka MMF ok. 2 g/d</p> <p>Profil kliniczny</p> <p>Białkomocz <3 g/24h Obawy dotyczące płodności Brak tolerancji lub przeciwwskazania do stosowania CYC Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>CYC schemat EuroLupus</p> <p>Profil kliniczny</p> <p>Białkomocz <3 g/24h Wysokie ryzyko nieprzestrzegania i niestosowania się do zaleceń Brak tolerancji MPAA</p> </div> </div> <p>W przypadku braku redukcji białkomoczu ≥25% po 2-3 miesiącach, należy dodać BEL lub CNI (np. VCS, TAC, cyklosporynę A) zgodnie z profilem klinicznym</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>Terapia 3-lekowa</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>MPAA + BEL</p> <p>Profil kliniczny</p> <p>Jak w terapii 2-lekowej oraz dodatkowo: - manifestacja pozanerkowa - wzmożona aktywność serologiczna - potrzeba redukcji dawki kortykosteroidów - nawroty w wywiadzie</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>MPAA + CNI (VCS, TAC, cyklosporyna A)</p> <p>Profil kliniczny</p> <p>Jak w terapii 2-lekowej oraz dodatkowo: - białkomocz ≥3 g/24h - zespół nerczycowy - eGFR ≥45 ml/min/1,73 m² - potrzeba redukcji dawki kortykosteroidów - brak tolerancji MPAA</p> </div> </div> <p>Czas trwania terapii</p> <ul style="list-style-type: none"> - MPAA: leczenie podtrzymujące przez 3-5 lat - L-CYC: 3 miesiące (schemat EuroLupus), następnie MPAA w terapii podtrzymującej - BEL: czas leczenia należy określić indywidualnie - CNI: 12-18 miesięcy, następnie przez 6-12 miesięcy ze stopniowym zmniejszaniem dawki </div> </div>



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]			
	<ul style="list-style-type: none"> CNI: <u>VCS</u> (23,7 mg dwa razy dziennie przez 1-2 lata, nie jest wymagany docelowy poziom we krwi); <u>TAC</u> (dawka początkowa 0,05-0,07 mg/kg/dobę, docelowe stężenie we krwi 4-7 ng/ml); cyklosporyna (dawka początkowa 100-200 mg na dobę, docelowe stężenie we krwi 60-100 ng/ml); BEL: 10 mg/kg i.v. w dniach 1, 15 i 29, następnie co 28 dni. 			
	<p>LN klasy III / IV ± V oraz czystej klasy V Faza podtrzymania</p>			
	Terapia inna niż leczenie immunosupresyjne		Leczenie immunosupresyjne	
	<p>HCQ</p>	<p>Stosowanie przez całe życie, o ile nie ma przeciwwskazań lub braku tolerancji</p>	<p>Kortykosteroidy</p>	<p>Prednizon p.o. 2,5-5 mg/dzień U chorych z kliniczną i immunologiczną remisją należy rozważyć odstawienie kortykosteroidów po co najmniej 18-24 miesiącach</p>
	<p> Blokery RAS (ACEi lub ARB)</p>	<p>Dawka zależna od docelowego ciśnienia krwi Białkomoc $\leq 0,5-0,7$ g / 24h</p>	<p>MPAA (MMF w dawce ok. 2 g)</p>	<p>U chorych z kliniczną i immunologiczną remisją należy stopniowo zmniejszać dawkę po 18-24 miesiącach i odstawić lek po co najmniej 3-5 latach</p>
	<p> Nowe leki o działaniu ochronnym na nerki i redukujące białkomoc (SGLT2i, MRA, leki skierowane przeciwko endotelinie)</p>	<p>Nieliczna, ale zwiększająca się ilość dowodów Optymalizacja redukcji białkomoczu Ochrona układu sercowo-naczyniowego</p>	<p>AZA</p>	<p>W przypadku nietolerancji MPAA Dawka 1,5-2 mg/kg/dzień Zmniejszanie dawki i odstawienie leku tak samo jak w przypadku MPAA</p>
<p> Czynniki zwiększające ryzyko CV nieprawidłowa masa ciała, zwiększone ciśnienie krwi, palenie, niewłaściwa dieta (obfita w sól i lipidy), brak aktywności fizycznej</p>	<p>Istotne dowody kliniczne i epidemiologiczne</p>	<p>BEL</p>	<p>Brak tolerancji lub przeciwwskazania do stosowania HCQ i/lub kortykosteroidów Chorzy z nawracającym LN Utrzymujące się manifestacje poza-nerkowe Utrzymująca się i zwiększona aktywność serologiczna</p>	
		<p>CNI (VCS, TAC, cyklosporyna)</p>	<p>Po 9-18 miesiącach leczenia, należy stopniowo redukować dawkę przez 6-13 miesięcy w przypadku chorych z CR i 12-24 miesięcy w przypadku chorych z PR Leczenie należy dopasować indywidualnie do chorego zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji</p>	
<p>Źródło: opracowane na podstawie <i>GLOSEN 2023</i></p>				



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
EULAR-ERA-EDTA 2019	<p>Leki immunosupresyjne podawane w skojarzeniu z GKS są zalecane w LN klasy IIIA lub IIIA/C (±V) oraz IVA lub IVA/C (±V) [rekomendacja 1a/A].</p> <p>W LN klasy V GKS i leki immunosupresyjne są zalecane w przypadkach białkomoczu w zakresie nerczycowym [rekomendacja 2b/B] lub gdy UPCR przekracza 1000 mg/g pomimo optymalnego stosowania inhibitorów układu RAA [rekomendacja 5/D].</p> <p>Leczenie indukcyjne – LN klasy III/IV±V</p> <p>Leczenie początkowe u chorych z klasą III lub IV (±V) LN zalecane jest w postaci MMF w dawce docelowej: 2 do 3 g/dobę (lub MPA w dawce równoważnej) [rekomendacja 1a/A] lub CYC podawany dożylnie w niskiej dawce 500 mg co 2 tyg. (w sumie 6 dawek) [rekomendacja 1a/A], oba w skojarzeniu z GKS, ponieważ mają one najlepszy stosunek skuteczności do toksyczności.</p> <p>Terapia skojarzona: MMF w dawce docelowej: 1 do 2 g/dobę (lub MPA w dawce równoważnej) w skojarzeniu z CNI (szczególnie TAC) jest alternatywą, szczególnie u chorych z białkomoczem w zakresie nerczycowym [rekomendacja 1a/B].</p> <p>U chorych z wysokim ryzykiem niewydolności nerek (zmniejszony GFR, potwierdzona histologicznie obecność półksiężyców lub martwica włóknikowata lub ciężkie zapalenie śródmiąższowe) można zastosować leczenie GKS+MMF, GKS+CYC lub MMF+CNI [rekomendacja 2b/B], jednak można również rozważyć CYC podawany dożylnie w wysokiej dawce (0,5-0,75 g/m² co miesiąc przez 6 mies.) [rekomendacja 1a/B]. Dożylnie podawanie CYC w dużych dawkach można rozważyć u chorych z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, w tym objawami klinicznymi (osad mocz i upośledzona czynność nerek z GFR między 25 a 80 ml/min) lub histologicznymi (półksiężyce lub martwica w >25% kłębuszków nerkowych).</p> <p>W celu zmniejszenia skumulowanej dawki GKS zaleca się dożylnie podanie pulsacyjne metyloprednizolonu (całkowita dawka 500–2500 mg, w zależności od ciężkości choroby), a następnie doustnego prednizonu (0,3–0,5 mg/kg/dobę) przez okres do 4 tyg., z redukcją do ≤7,5 mg/dobę przez 3 do 6 miesięcy [rekomendacja 2b/C].</p> <p>Leczenie indukcyjne – LN klasy V</p> <p>W LN klasy V zaleca się podanie MMF w dawce docelowej 2 do 3 g/dobę (lub MPA w dawce równoważnej) [rekomendacja 2a/B] w skojarzeniu z pulsacyjnym dożylnym podawaniem metyloprednizolonu (całkowita dawka 500–2500 mg, w zależności od ciężkości choroby), a następnie doustny prednizon (20 mg/dobę, stopniowo zmniejszany do ≤5 mg/dobę przez 3 mies.) [rekomendacja 2b/C]. GKS+MMF jest zalecane jako leczenie indukcyjne ze względu na najlepszy stosunek skuteczności do toksyczności.</p> <p>Alternatywne opcje leczenia LN klasy V obejmują CYC i.v. [rekomendacja 2b/B] lub CNI (zwłaszcza TAC) w monoterapii [rekomendacja 2b/B] lub w skojarzeniu z MMF/MPA, szczególnie u chorych z białkomoczem w zakresie nerczycowym [rekomendacja 1b/B].</p> <p>Hydroksychlorochinę (HCQ) należy podawać jednocześnie [rekomendacja 2a/B] w dawce nieprzekraczającej 5 mg/kg mc./dobę i dostosowanej do wartości GFR [rekomendacja 3b/C].</p> <p>Leczenie podtrzymujące</p> <p>Jeśli uzyskano poprawę podczas leczenia indukcyjnego, zaleca się podtrzymujące leczenie immunosupresyjne za pomocą MMF/MPA (dawka: 1 do 2 g/dobę) – zwłaszcza jeśli było stosowane jako leczenie początkowe [rekomendacja 1a/A] lub AZA w dawce 2 mg/kg mc./dobę (zalecany w przypadku, gdy rozważana jest ciąża) w skojarzeniu z małą dawką prednizonu (2,5–5 mg/dobę), gdy jest to konieczne do kontrolowania aktywności choroby [rekomendacja 1a/A].</p> <p>Stopniowe odstawienie leczenia (najpierw GKS, potem leków immunosupresyjnych) można rozważyć po co najmniej 3-5 latach terapii przy pełnej odpowiedzi klinicznej. HCQ należy kontynuować długoterminowo [rekomendacja 2b/C].</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<p>Kontynuację, zmianę lub dodanie CNI (zwłaszcza TAC) można rozważyć w LN klasy V przy najniższej skutecznej dawce i po rozważeniu ryzyka nefrotoksyczności [rekomendacja 2b/B].</p> <p>Brak odpowiedzi na leczenie / oporność na leczenie</p> <p>W przypadku nieosiągnięcia celów leczenia zalecana jest dokładna ocena możliwych przyczyn, w tym ocena przestrzegania zaleceń terapeutycznych i monitorowanie leków [rekomendacja 5/D].</p> <p>W przypadku aktywnej choroby niereagującej/opornej na leczenie, terapię można zmienić na jedną z alternatywnych terapii stosowanych w leczeniu podtrzymującym wymienionych powyżej [rekomendacja 2b/B–C] lub można podać RTX w dawce 1000 mg w dniach 0. i 14. [rekomendacja 2b/C].</p> <p>Leczenie wspomagające</p> <p>W ramach leczenia wspomagającego zalecane są inhibitory konwertazy angiotensyny lub blokery receptora angiotensyny zalecane u wszystkich chorych z UPCR >500 mg/g lub nadciśnieniem tętniczym [rekomendacja 5/D].</p> <p>Statyny są zalecane na podstawie stężenia lipidów i szacowanego 10-letniego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych przy użyciu Systematycznej Oceny Ryzyka Wieńcowego lub innych zwalidowanych narzędzi [rekomendacja 5/D].</p> <p>Ochrona kości (suplementacja wapnia/witaminy D i/lub leki antyresorpcyjne) oraz immunizacja szczepionkami nieżywymi może zmniejszyć występowanie chorób współistniejących i związanych z leczeniem i jest zalecana [rekomendacja 5/D].</p> <p>Jeśli aPL (zdefiniowane zgodnie z międzynarodowym stanowiskiem dotyczącym określonych kryteriów klasyfikacji zespołu antyfosfolipidowego) jest dodatnie i na podstawie profilu aPL można zastosować kwas acetylosalicylowy (80–100 mg/dobę) po wyrównaniu korzyści i ryzyka krwawienia [rekomendacja 2a/C].</p> <p>Leczenie przeciwzakrzepowe antykoagulantami należy rozważyć w przypadku zespołu nerczycowego przy stężeniu albuminy <20 g/l [rekomendacja 5/D].</p> <p>Belimumab można rozważyć jako leczenie wspomagające, aby zmniejszyć dawkę GKS, kontrolować pozanerkową aktywność choroby oraz zmniejszyć ryzyko pozanerkowych powikłań [rekomendacja 2a/C].</p> <p>Leczenie schyłkowej niewydolności nerek w LN</p> <p>Wszystkie metody leczenia nerkozastępczego mogą być stosowane u chorych z SLE [rekomendacja 2b/B].</p> <p>W schyłkowej niewydolności nerek podczas dializy, w przypadku stosowania leczenia immunosupresyjnego należy kierować się objawami pozanerkowymi [rekomendacja 2b/C].</p> <p>Przeszczepienie może być preferowane w stosunku do innych opcji zastąpienia nerki i powinno być rozważone, gdy pozanerkowy tocień jest klinicznie (a najlepiej serologicznie) nieaktywny przez co najmniej 6 miesięcy. Uzyskuje się lepsze wyniki w przypadku żywego dawcy i przeszczepienia wyprzedzającego [rekomendacja 2b/C].</p> <p>U chorych z LN związaną z zespołem antyfosfolipidowym oprócz HCQ można rozważyć leczenie przeciwplatek/przeciwzakrzepowe [rekomendacja 2b/C].</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<p>Ciąża w LN</p> <p>Ciążę można planować u stabilnych pacjentek z nieaktywnym LN [rekomendacja 1b/A]. Optymalnie UPCR powinien wynosić poniżej 500 mg/g przez ostatnie 6 miesięcy, przy GFR >50 ml/min [rekomendacja 2b/C].</p> <p>Leki takie jak HCQ [rekomendacja 1b/B] prednizon, AZA i/lub CNI (zwłaszcza TAC) [rekomendacja 3b/C] powinny być kontynuowane w bezpiecznych dawkach przez cały okres ciąży i laktacji.</p> <p>MMF/MPA należy odstawić co najmniej 3-6 mies. przed planowanym poczęciem, aby mieć pewność, że alternatywny lek immunosupresyjny nie doprowadzi do nawrotu choroby [rekomendacja 5/D].</p> <p>Podczas ciąży zaleca się stosowanie kwasu acetylosalicylowego w celu zmniejszenia ryzyka stanu przedrzucawkowego. [rekomendacja 2b/C].</p> <p>Chore powinny być oceniane przynajmniej co 4 tyg., najlepiej przez multidyscyplinarny zespół, w skład którego wchodzi położnik posiadający doświadczenie w tej chorobie [rekomendacja 5/D].</p> <p>Zaostrzenia LN w czasie ciąży można leczyć za pomocą dopuszczalnych leków wymienionych powyżej i pulsacyjne podawanie dożylnego MPA, w zależności od nasilenia zaostrzenia [rekomendacja 3b/C].</p>
BSR 2018*	<p>Rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego powinno być poprzedzone biopsją nerki. Leki immunosupresyjne są zalecane w LN klasy IIIA lub IIIA/C (\pmV) i IVA lub IVA/C (\pmV), a także w LN klasy V, jeśli białkomocz przekracza 1g/24 h pomimo optymalnego stosowania blokerów układu RAA. Ostatecznym celem leczenia w LN jest długoterminowe zachowanie funkcji nerek, zapobieganie zaostrzeniom choroby, uniknięcie szkód związanych z leczeniem oraz poprawa jakości życia i przeżywalności. Leczenie powinno dążyć do uzyskania pełnej odpowiedzi nerek (UPCR 50 mg/mmol) lub poprawy funkcji nerek [siła zalecenia 98%].</p> <p><u>Leczenie indukcyjne</u></p> <p>U chorych z LN klasy IIIA lub IIIA/C (\pmV) oraz klasy IVA lub IVA/C (\pmV), jako leczenie indukcyjne zaleca się stosowanie MPAA (dawka docelowa MMF: 3 g/dobę przez 6 miesięcy lub sól sodowa MPAA w równoważnej dawce) lub niskiej dawki i.v. CYC (dawka całkowita 3 g przez 3 miesiące), które w skojarzeniu z GKS, są zalecane jako leczenie początkowe, ponieważ mają najlepszy stosunek skuteczności do toksyczności [siła zalecenia 93%].</p> <p>U chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (ostre pogorszenie funkcji nerek, znaczne półksiężycy komórkowe i/lub martwica włóknista) można stosować podobne schematy. Można także rozważyć stosowanie CYC co miesiąc w większych dawkach (0,75-1 g/m²) przez 6 miesięcy lub doustnie (2-2,5 mg/kg/dobę) przez 3 miesiące [siła zalecenia 92%].</p> <p>Aby zwiększyć skuteczność i zmniejszyć kumulacyjną dawkę GKS, schematy leczenia powinny być skojarzone początkowo z trzema kolejnymi pulsacyjnymi podaniami dożylnymi metyloprednizolonu (500-700 mg), a następnie zaleca się stosowanie doustnego prednizonu w dawce 0,5 mg/kg mc./dobę przez 4 tygodnie, zmniejszając dawkę do \leq10 mg/dobę po 4-6 miesiącach [siła zalecenia 98%].</p> <p>W LN klasy V z białkomoczem nerczycowym, jako leczenie początkowe można zastosować MPAA (dawka docelowa MMF 3 g/dobę przez 6 miesięcy) w skojarzeniu z doustnym prednizonem (0,5 mg/kg mc./dobę) w oparciu o lepszy stosunek skuteczności do toksyczności. CYC lub CNI lub RTX są zalecane jako opcje alternatywne lub w przypadku braku odpowiedzi [siła zalecenia 95%].</p> <p>AZA (2 mg/kg mc./dobę) można rozważyć jako alternatywę dla MPAA lub CYC u wybranych chorych bez niekorzystnych czynników rokowniczych lub gdy te leki są przeciwwskazane, nietolerowane lub niedostępne. Stosowanie AZA jest związane z wyższym ryzykiem zaostrzenia choroby [siła zalecenia 96%].</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<p><u>Leczenie podtrzymujące</u></p> <p>U chorych, u których nastąpiła poprawa po leczeniu indukcyjnym, zaleca się kontynuację leczenia immunosupresyjnego za pomocą MPAA w mniejszych dawkach (początkowa docelowa dawka MMF 2 g/dobę) lub AZA (2 mg/kg/dobę) przez min. 3 lata, w skojarzeniu z prednizonem w małej dawce (57,5 mg/dobę). Następnie można podjąć próbę stopniowego odstawienia leków, przy czym w pierwszej kolejności należy zmniejszać dawkę GKS [siła zalecenia 97%].</p> <p>Chorzy, którzy odpowiedzieli na początkowe leczenie MPAA, powinni pozostać na MPAA, chyba że rozważana jest ciąża, w którym to przypadku powinni przejść na AZA co najmniej 3 miesiące przed poczęciem [siła zalecenia 98%].</p> <p>CNI można rozważyć w LN klasy V [siła zalecenia 93%].</p> <p><u>Choroba oporna na leczenie</u></p> <p>U chorych, u których stwierdzono niepowodzenie leczenia MPAA lub CYC z powodu braku skuteczności lub z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, zaleca się zmianę leczenia z MPAA na CYC lub zmianę z CYC na MPAA, lub można rozważyć podanie RTX [siła zalecenia 95%].</p> <p><u>Leczenie wspomagające u chorych z LN</u></p> <p>Inhibitory konwertazy angiotensyny lub blokery receptora angiotensyny są wskazane u chorych z białkomoczem (UPCR >50 mg/mmol) lub nadciśnieniem [siła zalecenia 98%].</p> <p><u>Postępowanie w ESRD w LN</u></p> <p>Wszystkie metody leczenia nerkozastępczego mogą być stosowane u chorych z toczniem, ale może wystąpić zwiększone ryzyko infekcji u chorych dializowanych otrzewnowo nadal przyjmujących leki immunosupresyjne oraz zakrzepicy dostępu naczyniowego u chorych z aPL [siła zalecenia 98%].</p> <p>Transplantację należy wykonać, gdy aktywność tocznia jest nieobecna lub jest na niskim poziomie przez co najmniej 36 mies., z lepszymi wynikami uzyskanymi u żywego dawcy i przy transplantacji z wyprzedzeniem. APL należy poszukiwać podczas przygotowania do przeszczepu, ponieważ wiążą się one ze zwiększonym ryzykiem incydentów naczyniowych w przeszczepionej nerce [siła zalecenia 96%].</p> <p>W przypadku chorych z SLE i nefropatią związaną z zespołem antyfosfolipidowym należy rozważyć leczenie HCQ i/lub leczenie przeciwpyłtkowe/przeciwzakrzepowe [siła zalecenia 91%].</p>

*siła rekomendacji – wskazany odsetek oznacza siła zgodności rekomendacji wydanych przez BSR z rekomendacjami wydanymi przez EULAR/ERA-EDTA – wyższy odsetek oznacza większą zgodność

KDIGO 2024

Poziom rekomendacji:

1 – rekomenduje się. Większość chorych powinna otrzymać zalecany sposób postępowania.

2 – zaleca się. Dla różnych chorych odpowiednie będą różne opcje. Każdy chory potrzebuje pomocy w podjęciu decyzji dotyczącej postępowania zgodnej z jego wartościami i preferencjami.

Siła dowodów:

A – wysoka. Istnieje pewność, że rzeczywisty efekt jest bliski szacowanemu efektowi;

B – umiarkowana. Prawdziwy efekt będzie prawdopodobnie bliski szacowanemu, ale istnieje możliwość, że będzie zasadniczo inny;

C – niska. Rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od szacowanego efektu;
D – bardzo niska. Oszacowany efekt jest bardzo niepewny i często będzie daleki od rzeczywistego efektu.

EULAR 2023, EULAR-ERA-EDTA 2019

Poziom rekomendacji:

- 1a – systematyczne przeglądy RCT – systematyczny przegląd początkowych badań kohortowych;
 - 1b – indywidualne, wysokiej jakości RCT – indywidualne początkowe badanie kohortowe (wysoka jakość);
 - 2a – przeglądy systematyczne badań kohortowych – przegląd systematyczny retrospektywnych badań kohortowych lub danych z RCT;
 - 2b – badanie kohortowe lub RCT niskiej jakości – retrospektywne badania kohortowe lub dane z RCT;
 - 2c – badania naukowe „wyniki”;
 - 3a – systematyczny przegląd kontroli przypadków – studia;
 - 3b – badania kliniczno-kontrolne;
 - 4 – seria przypadków (kohorta niskiej jakości i badania kliniczno-kontrolne) – badania serii przypadków (i niskiej jakości prognostycznych badań kohortowych);
 - 5 – ekspertyza;
- Siła dowodów:
- A – konsekwentne studia poziomu 1;
 - B – konsekwentne studia na poziomie 2 lub 3 lub ekstrapolacje z badań poziomu 1;
 - C – studia na poziomie 4 lub ekstrapolacje z badań poziomu 2 lub 3;
 - D – dowód poziomu 5 lub bardzo niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie.

3.7.2. Sposób finansowania opcji terapeutycznych zlecanych przez wytyczne kliniczne w Polsce

Tabela 3.
Analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Leczenie farmakologiczne		Wskazanie z ChPL	Refundacja w Polsce	Rejestracja w LN	Czy wskazanie refundacyjne obejmuje LN?
GKS	Metylprednizolon (np. Metypred®)	Wskazany m.in. w chorobie nerek: zespół nerczycowy wskutek idiopatycznego lub wtórnego układowego tocznia rumieniowatego – indukcja remisji choroby nerek u pacjentów bez mocznicy oraz w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego w tym <u>toczniowego zapalenia nerek</u> .	TAK Finansowanie w ramach wykazu aptecznego: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom odpłatności: ryczałt.	TAK	TAK
	Prednizolon (np. Encortolon®)	Wskazany m.in. w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego oraz zespołu nerczycowego. GKS wskazane są w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy lub w celu poprawy czynności nerek u chorych z toczniem rumieniowatym. W idiopatycznym zespole nerczycowym długotrwałe leczenie może być konieczne w celu zapobiegania częstym nawrotom.	TAK Finansowanie w ramach wykazu aptecznego: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom odpłatności: ryczałt.	TAK	TAK
	Prednizon (np. Encorton®)	Wskazany m.in. w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego oraz zespołu nerczycowego. GKS wskazane są w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy lub w celu poprawy czynności nerek u chorych z toczniem rumieniowatym.	TAK Finansowanie w ramach wykazu aptecznego: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom odpłatności: ryczałt.	TAK	TAK

Leczenie farmakologiczne		Wskazanie z ChPL	Refundacja w Polsce	Rejestracja w LN	Czy wskazanie refundacyjne obejmuje LN?
		W idiopatycznym zespole nerczycowym długotrwałe leczenie może być konieczne w celu zapobiegania częstym nawrotom.			
Leki przeciwmalaryczne	Hydroksychlorochina (Hydroxychloroquine Adamed®)	Wskazany m.in. w leczeniu tocznia rumieniowatego krążkowego i układowego.	Możliwość finansowania w ramach RDTL*	NIE	NIE
	Chlorochina (Arechin®)	Wskazany m.in. w leczeniu różnych postaci tocznia rumieniowatego, w tym postaci układowej.	TAK Finansowanie w ramach wykazu aptecznego: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniu pozarejestracyjnym: m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. Poziom odpłatności: 30%.	NIE	TAK (off-label)
MPAA	Mykofenolan mofetylu (np. CellCept®)	Wskazany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznym przeszczepów nerek, serca lub wątroby.	TAK Finansowanie w ramach wykazu aptecznego: stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku oraz we wskazaniu pozarejestracyjnym: m.in. <u>nefropatia toczniowa</u> , steroidozależny lub cyklosporynozależny zespół nerczycowy, toczeń rumieniowaty układowy, steroidooporny zespół nerczycowy, nefropatia IgA. Poziom odpłatności: ryczałt.	NIE	TAK (off-label)
	Kwas mykofenolowy (Marelim®)	Wskazany do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce	TAK	NIE	NIE

Leczenie farmakologiczne		Wskazanie z ChPL	Refundacja w Polsce	Rejestracja w LN	Czy wskazanie refundacyjne obejmuje LN?
		ostrego odrzucania przeszczepu u dorosłych chorych, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki.	Finansowanie w ramach wykazu aptecznego: stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku oraz we wskazaniu pozarejestracyjnym: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek. Poziom odpłatności: ryczałt.		
Leki immunosupresyjne	Cyklofosfamid (np. Endoxan®)	Wskazany m.in. w leczeniu białaczki i chłoniaków złośliwych oraz w leczeniu immunosupresyjnym w przeszczepach organów.	TAK Finansowanie w ramach wykazu aptecznego: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniu pozarejestracyjnym: m.in. choroby autoimmunizacyjne. Poziom odpłatności: ryczałt. Finansowanie w ramach wykazu aptecznego: nowotwory złośliwe. Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu. Finansowany w ramach katalogu chemioterapii: Załącznik C.13. Poziom odpłatności: bezpłatny.	NIE	TAK (off-label)
	Azatiopryna (np. Azathioprine VIS®)	Wskazany m.in. w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego i po przeszczepieniu narządów, w tym nerki.	Finansowanie w ramach wykazu aptecznego: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniu pozarejestracyjnym: m.in.	NIE	TAK (off-label)

Leczenie farmakologiczne		Wskazanie z ChPL	Refundacja w Polsce	Rejestracja w LN	Czy wskazanie refundacyjne obejmuje LN?
			choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. Poziom odpłatności: ryczałt. Finansowanie w ramach wykazu aptecznego: we wskazaniu nowotwory złośliwe. Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu.		
	Leflunomid (np. Leflunomide medac)	Wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów oraz aktywnej postaci artropatii łuszczykowej.	Finansowanie w ramach wykazu aptecznego: aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów oraz we wskazaniu pozarejestacyjnym: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Poziom odpłatności: ryczałt.	NIE	NIE
	Mizorybina	Brak <i>Charakterystyki Produktu Leczniczego</i>	NIE Produkt leczniczy nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.	NIE	NIE
CNI	Woklosporyna (Lupkynis®)	Wskazany w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V).	NIE Produkt leczniczy nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.	TAK	NIE
	Takrolimus (np. Advagraf®)	Wskazany w profilaktyce odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców alogenicznych przeszczepów nerki lub wątroby oraz leczeniu w przypadkach odrzucania przeszczepu alogenicznego opornego	TAK Finansowanie w ramach wykazu aptecznego: stan po przeszczepie narządu	NIE	TAK (<i>off-label</i>)

Leczenie farmakologiczne		Wskazanie z ChPL	Refundacja w Polsce	Rejestracja w LN	Czy wskazanie refundacyjne obejmuje LN?
		na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi.	unacznionego bądź szpiku oraz we wskazaniu pozarejestracyjnym: m.in. toczniowe zapalenie nerek – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę. Poziom odpłatności: ryczałt.		
	Cyklosporyna A (Sandimmun®)	Wskazany m.in. w zapobieganiu odrzucaniu przeszczepu po przeszczepieniu narządów mięsaszowych i leczeniu komórkowego odrzucania przeszczepu u chorych uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne.	Finansowanie w ramach wykazu aptecznego: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniu pozarejestracyjnym: m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. Poziom odpłatności: ryczałt. Finansowanie w ramach wykazu chemioterapii w ramach załącznika C.10. Poziom odpłatności: bezpłatny	NIE	TAK (off-label)
Leki biologiczne	Rytuksymab (np. MabThera®)	Wskazany w leczeniu m.in. chłoniaka nieziarnicznego, reumatoidalnego zapalenia stawów, pęcherzycy zwykłej.	Finansowany w ramach Programu lekowego B.33, B.75. Poziom odpłatności: bezpłatny. Finansowanie w ramach wykazu chemioterapii w ramach załącznika C.51. Poziom odpłatności: bezpłatny. Możliwość finansowania w ramach RDTL*	NIE	NIE

Leczenie farmakologiczne		Wskazanie z ChPL	Refundacja w Polsce	Rejestracja w LN	Czy wskazanie refundacyjne obejmuje LN?
	Belimumab (Benlysta®)	Wskazany m.in. w skojarzeniu z podstawowymi lekami immunosupresyjnymi w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym toczniowym zapaleniem nerek.	Możliwość finansowania w ramach RDTL*	TAK	NIE

*w latach 2016-2019 wydano zgody na import docelowy we wskazaniu toczni rumieniowaty układowy m.in. hydroksychlorochiny. Z kolei w 2020 r. sfinansowano w ramach procedury RDTL rytuksymab i hydroksychlorochinę, a w 2021 r. belimumab.

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich *Charakterystyk Produktów Leczniczych* oraz *Obwieszczenia MZ*

[ChPL Advagraf®, ChPL Arechin®, ChPL Azathioprine VIS®, ChPL Benlysta®, ChPL CellCept®, ChPL Encorton®, ChPL Endoxan®, ChPL Hydroxychloroquine Adamed®, ChPL MabThera®, ChPL Marelum®, ChPL Metypred®, ChPL Lupkynis®, ChPL Orencia®, Obwieszczenie MZ]

3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W celu określenia polskiej praktyki klinicznej przeprowadzono badanie ankietowe wśród trzech ekspertów klinicznych, mających doświadczenie w leczeniu chorych na czynną nefropatię toczniową.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Wyniki badania ankietowego wskazują, że terapiami stosowanymi obecnie w leczeniu dorosłych chorych z czynną LN klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V) i tym samym stanowiącymi komparatory dla interwencji badanej są, stosowane w skojarzeniu ze sterydami:

- mykofenolan mofetylu;
- cyklofosfamid w małej lub dużej dawce;
- takrolimus w skojarzeniu z MMF.

3.8. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Nefropatia toczniowa klasy III, IV i V jest ciężką i postępującą chorobą. Niekontrolowany i aktywny stan zapalny w LN powoduje nieodwracalne uszkodzenie nefronów, prowadząc do wcześniejszego wystąpienia ESRD i zwiększonego ryzyka zgonu. Celem leczenia jest długoterminowe zachowanie funkcji nerek, zmniejszenie śmiertelności oraz poprawa jakości życia chorych. Aby zapobiec upośledzeniu funkcji nerek, konieczne jest wczesne rozpoczęcie leczenia, uzyskanie szybkiej odpowiedzi na terapię oraz jej podtrzymanie i unikanie zaostrzeń choroby. Jednocześnie należy zapewnić chorym możliwie najlepszą jakość życia oraz minimalizację toksyczności leczenia. Ponadto LN jest chorobą, w której patogeneza i przebieg charakteryzuje się dużą różnorodnością wśród chorych, dlatego też podczas wyboru terapii potrzebne jest indywidualne podejście [EMA EPAR 2022, Kostopoulou 2020, Margiotta 2018, Moroni 2020, Tamirou 2021].

Obecnie, w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia z wykorzystaniem standardowych terapii, odpowiedź nerek osiąga się u mniej niż 1/3 chorych (w niektórych badaniach u mniej niż 20% chorych). U znacznej części (do 30% chorych) LN ulega progresji do ESRD [Margiotta 2018, Menez 2018].

Leczenie LN klasy III, IV i V opiera się na agresywnych terapiach immunosupresyjnych z dużymi dawkami kortykosteroidów. Mimo, że MMF i cyklofosfamid stanowią terapie pierwszego wyboru, to jednak ich stosowanie wiąże się z uzyskiwaniem nieoptymalnej odpowiedzi na leczenie lub z długotrwałym oczekiwaniem na jej wystąpienie. Wydłużający się czas, w którym nie obserwuje się wystąpienia odpowiedzi na leczenie powoduje, że chory narażony jest na konsekwencje toczącego się aktywnego procesu zapalnego, w tym m.in. uszkodzenie nefronów [EULAR-ERA-EDTA 2019, Fanouriakis 2021, KDIGO 2021]. Długookresowe badania obserwacyjne wykazały ponadto wysoki odsetek zaostrzeń nerkowych podczas stosowania MMF i cyklofosfamidu [Houssiau 2002, Houssiau 2010, Tamirou 2016]. Stosowanie cyklofosfamidu wiąże się ponadto ze znacznie większą częstością zakażeń, leukopenią, wypadaniem włosów oraz większym odsetkiem zgonów i hospitalizacji w porównaniu z MMF. Kortykosteroidy, będące nieodłącznym elementem terapii LN, mogą natomiast prowadzić do wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego, osteoporozy, zaćmy i ciężkich zakażeń. Z kolei, terapie oparte o CNI (takrolimus lub cyklosporynę), mimo wysokiej skuteczności, mogą prowadzić do wystąpienia kluczowych w LN zdarzeń niepożądanych, takich jak nadciśnienie, dysfunkcja nerek oraz liczne zaburzenia metaboliczne. Dodatkowo znacznym ograniczeniem stosowania CNI jest wąskie okno terapeutyczne⁴ i konieczne regularne monitorowanie stężenia leku we krwi [Peleg 2020, Ponticelli 2021, Schiff 2007, Wiseman 2016]. Warto nadmienić, że woklosporynę, mimo iż również jest inhibitorem kalcyneuryny, cechuje lepszy profil metaboliczny od obecnie stosowanych leków, co z kolei wpływa na zwiększenie bezpieczeństwa i wiąże się z mniejszą liczbą działań niepożądanych.

Należy zaznaczyć, że obecnie stosowane leczenie immunosupresyjne jest niespecyficzne i wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi oraz znaczną toksycznością. Działanie antyproliferacyjne tych leków zakłóca proces prezentacji autoantygeny i aktywacji autoreaktywnych leukocytów prowadząc w następstwie do ciężkich działań niepożądanych, takich jak ostre uszkodzenie nerek. Uszkodzenia nerek spowodowane zarówno chorobą, jak

⁴ Dla większości chorób zapalnych stworzono pojęcie tzw. „okna terapeutycznego”, czyli przedziału czasu liczonego od pierwszych objawów choroby, w którym włączenie leczenia warunkuje największe korzyści, czyli uzyskanie remisji (w tym nawet remisji wolnej od leków).

i dużą toksycznością leczenia kumulują się, prowadząc do ESRD i zwiększonej śmiertelności [Anders 2015, Menez 2018].

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 stosowanie cyklofosfamidu i/lub kortykosteroidów [Anders 2015, EMA EPAR 2022, Margiotta 2018, Menez 2018].

Obecnie podkreśla się także zapotrzebowanie na terapie, które zmniejszą nadmierne stosowanie kortykosteroidów w leczeniu LN. Kortykosteroidy standardowo wykorzystuje się w leczeniu indukcyjnym i zazwyczaj kontynuuje ich stosowanie podczas leczenia podtrzymującego przez co najmniej 3-5 lat po całkowitej remisji. Należy podkreślić, że LN występuje jako wczesny objaw SLE i jest znacznie częstsze w młodzieńczym SLE. Oznacza to, że obciążenie kortykosteroidami przez całe życie oraz ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych i chorób współistniejących związanych ze steroidami jest znaczne [NICE 2023, NICE 2023a].

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

Lupkynis® (woklosporyna) odpowiada na niezaspokojone potrzeby medyczne chorych stanowiących populację docelową, poprzez wysoką skuteczność w leczeniu LN przy równoczesnym zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa i umożliwienia zastosowania obniżonej dawki kortykosteroidów.

4. Interwencja – woklosporyna

Produkt leczniczy Lupkynis® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 15.09.2022 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Produkt leczniczy Lupkynis® dostępny jest w postaci owalnych, różowo-pomarańczowych, miękkich kapsułek o wymiarach około 13 mm × 6 mm. Każda kapsułka miękka zawiera 7,9 mg woklosporyny, 21,6 mg etanolu i 28,7 mg sorbitolu. Lupkynis® może zawierać śladowe ilości lecytyny sojowej.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 4.
Charakterystyka produktu leczniczego Lupkynis®

Kod ATC⁵	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny; Kod ATC: L04AD03
Działanie leku	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.
Zarejestrowane wskazanie	Lupkynis® jest wskazany w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V).
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Zalecana dawka wynosi 23,7 mg (trzy kapsułki miękkie 7,9 mg), dwa razy na dobę. Zaleca się stosowanie produktu leczniczego Lupkynis® w sposób konsekwentny, maksymalnie zbliżony do 12-godzinnego schematu dawkowania, przy minimalnym odstępie między każdą dawką wynoszącym 8 godzin. W przypadku pominięcia dawki należy ją jak najszybciej przyjąć w czasie 4 godzin od pominięcia dawki; po upływie okresu dłuższego niż 4 godziny należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej jako następnej dawki. Lupkynis® należy stosować w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu. Lekarze powinni oceniać skuteczność leczenia co najmniej co 24 tygodnie i przeprowadzać odpowiednią analizę stosunku ryzyka do korzyści w celu kontynuowania terapii. Dostosowanie dawki na podstawie wartości eGFR.

⁵ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia woklosporyną ustalić początkową szacunkową wielkość filtracji kłębuszkowej (eGFR) i przeprowadzać ocenę co dwa tygodnie w pierwszym miesiącu, a następnie co cztery tygodnie. Dostosowanie dawki jest wymagane w przypadku osób, u których potwierdzono obniżenie eGFR (tj. w dwóch kolejnych ocenach w ciągu 48 godzin) i poniżej 60 ml/min/1,73 m² pc. Jeśli wartość eGFR pozostaje ≥ 60 ml/min/1,73 m² pc., nie jest wymagane żadne dostosowanie dawki.

Zalecane dostosowanie dawki na podstawie wartości eGFR⁶:

- zmniejszenie o ≥30% – przerwać podawanie woklosporyny. Po uzyskaniu poprawy eGFR wznowić leczenie w dawce 7,9 mg (1 kapsułka) dwa razy na dobę i zwiększać zgodnie z tolerancją na podstawie oceny czynności nerek;
- zmniejszenie od >20% do <30% – zmniejszyć dawkę woklosporyny o 7,9 mg (1 kapsułka) dwa razy na dobę. Powtórzyć test w czasie dwóch tygodni; jeśli nie nastąpiła poprawa po zmniejszeniu wartości eGFR, zmniejszyć dawkę o dalsze 7,9 mg (jedna kapsułka) dwa razy na dobę;
- zmniejszenie o ≤20% – kontynuować leczenie bieżącą dawką i obserwację.

Zaleca się, aby w czasie dwóch tygodni chorzy wymagający zmniejszenia dawki poddawani byli ponownej ocenie pod kątem poprawy wartości eGFR. W przypadku chorych, u których zmniejszono dawkę z powodu zmniejszenia wartości eGFR, należy rozważyć zwiększenie dawki o 7,9 mg dwa razy na dobę w przypadku każdego pomiaru eGFR, który wynosi ≥ 80% wartości początkowej. Nie należy przekraczać dawki początkowej.

Podawanie w skojarzeniu z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4

W przypadku podawania produktu leczniczego Lupkynis® w skojarzeniu z umiarkowanymi inhibitorami cytochromu P450 (CYP)3A4 (np. werapamil, flukonazol, diltiazem) dawkę dobową należy zmniejszyć do 15,8 mg rano i 7,9 mg wieczorem.

Zaburzenie czynności wątroby

W przypadku chorych z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A i B w skali Childa i Pugh) zalecana dawka początkowa wynosi 15,8 mg dwa razy na dobę. Nie oceniano wpływu woklosporyny u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa i Pugh) i nie zaleca się podawania woklosporyny w tej grupie chorych.

Zaburzenie czynności nerek

Zaleca się dokładne monitorowanie czynności nerek. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Lupkynis® u chorych z początkową wartością eGFR od 30 do < 45 ml/min/1,73 m² pc. Zaleca się stosowanie produktu leczniczego Lupkynis® u tych chorych wyłącznie wtedy, gdy korzyści z leczenia dla chorego przewyższają ryzyko i po początkowej dawce 23,7 mg dwa razy na dobę. Nie badano produktu leczniczego Lupkynis® u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m² pc.) i produkt leczniczy nie jest zalecany u tych chorych, chyba że korzyści z leczenia dla chorego przewyższają ryzyko. W przypadku stosowania zalecana dawka początkowa wynosi 15,8 mg dwa razy na dobę.

Chorzy w podeszłym wieku

Dane są ograniczone w przypadku chorych z nefropatią toczniową w wieku > 65 lat i nie ma danych w przypadku chorych w wieku > 75 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lupkynis® u chorych w wieku > 75 lat.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Lupkynis® u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 18 at. Nie

⁶ jeśli wartość eGFR pozostaje ≥60 ml/min/1,73 m² pc., nie jest wymagane żadne dostosowanie dawki

	<p>ma dostępnych danych. Lupkynis® nie jest stosowany u dzieci w wieku poniżej 5 lat w leczeniu nefropatii toczniowej.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Podanie doustne. Kapsułki miękkie należy połykać w całości. Można je przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Nie zaleca się przyjmowania produktu leczniczego Lupkynis® z grejfrutem lub sokiem grejfrutowym.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>W ramach wykazu A1: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem kliniczny.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie produktem leczniczym Lupkynis® powinien rozpoczynać i nadzorować wykwalifikowany lekarz mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu nefropatii toczniowej.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p><u>Przeciwwskazania</u></p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Podawanie woklosporyny w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, klarytromycyna).</p> <p><u>Chłoniaki i inne nowotwory złośliwe</u></p> <p>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.</p> <p><u>Ciężkie zakażenia</u></p> <p>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.</p> <p><u>Działanie toksyczne na nerki</u></p> <p>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, należy ocenić korzyści wynikające z dalszego leczenia woklosporyną w stosunku do ryzyka związanego z jej dalszym podawaniem.</p> <p><u>Czysta aplazja czerwonokrwinkowa</u></p> <p>Przypadki czystej aplazji czerwonokrwinkowej (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®.</p> <p><u>Hiperkaliemia</u></p> <p>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.</p> <p><u>Nadciśnienie tętnicze</u></p>

Woklosporyna może powodować lub nasilać nadciśnienie tętnicze układowe. Ciśnienie krwi powinno być monitorowane co dwa tygodnie przez pierwszy miesiąc po rozpoczęciu podawania woklosporyny i w późniejszym czasie, jeśli klinicznie wskazane.

Wydłużenie odstępu QT

Stosowanie woklosporyny w 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.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania woklosporyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Produkt Lupkynis® nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy woklosporyna/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie woklosporyny/metabolitów do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Lupkynis® biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu woklosporyny na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach zaobserwowano zmiany związane z woklosporyną w męskim układzie rozrodczym.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Lupkynis® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Lupkynis® jest oznaczony czarnym trójkątem, co oznacza, że będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>Istotne jest, aby użytkownicy leku zgłaszali wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu produktu leczniczego Lupkynis®.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Lupkynis® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Lupkynis®

4.1. Rekomendacje finansowe dotyczące woklosporyny

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania interwencji badanej w analizowanym wskazaniu. Terapia ta nie była dotychczas poddana ocenie AOTMiT.

Dokonano również wyszukiwania rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji⁷ wydanych przez zagraniczne organizacje:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS⁸ (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>;

W wyniku przeszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje wydane przez NICE, SMC, G-BA oraz HAS w 2023 r. dotyczące finansowania produktu leczniczego Lupkynis® we wnioskowanym wskazaniu.

⁷ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

⁸ Odnaleziono wyłącznie rekomendację w języku francuskim. W analizie odstąpiono od opisu dokumentów publikowanych w językach innych niż polski i angielski.

W odpowiedzi na prośbę zawartą w piśmie OT.423.0.1.2024.2.KO z dnia 28 lutego 2024 r., *Analizę problemu decyzyjnego* zaktualizowano o opinię Instytutu Opieki Zdrowotnej w Holandii (*Zorginstituut Nederland*).

Kluczowym aspektem, na jaki należy zwrócić uwagę w odnalezionych rekomendacjach, jest wybór odpowiedniego komparatora. Warto podkreślić, że zgodnie z opinią polskich ekspertów, aktualna praktyka kliniczna obejmuje takie terapie jak MMF, CYC (w niskiej lub wysokiej dawce) oraz TAC + MMF. Te trzy terapie uznano za komparatory dla VCS+MMF w Polsce. W przypadku odnalezionych rekomendacji za odpowiednie komparatory uznano:

- MMF i TAC + MMF – wg opinii NICE;
- w LN klasy III, IV lub V: MMF lub CYC w skojarzeniu z GKS, a w LN czystej klasy V z proteonurią w zakresie nerczycowym u chorych nieodpowiadających na MMF: CYC, CNI (TAC lub cyklosporyna) lub RTX – wg opinii SMC;
- terapia zindywidualizowana obejmująca GKS, AZA, CYC, HCQ, chlorochinę, MMF lub kwas mykofenolenowy – wg opinii G-BA;
- GKS podawane systemowo w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (BEL, CYC, MMF, RTX, AZA lub cyklosporyną) – wg opinii HAS;
- TAC i BEL – wg opinii ZN.

Warto zatem zwrócić uwagę, że praktyka kliniczna różni się pomiędzy krajami, w związku z tym rekomendacje odnoszą się do porównania skuteczności VCS+MMF względem odmiennych terapii. Najbardziej odpowiednia wydaje się zatem rekomendacja NICE, która ocenia VCS+MMF względem 2 z 3 komparatorów wskazanych przez polskich ekspertów.

Agencje NICE i SMC rekomendują finansowanie produktu leczniczego Lupkynis® w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym mieszanej klasy III/V i IV/V) ze środków publicznych. W rekomendacjach wskazano, że dodanie VCS do MMF znacząco poprawiło wskaźnik odpowiedzi nerek u chorych na LN. Agencja NICE podkreśliła, że leczenie produktem leczniczym Lupkynis® stanowi efektywne kosztowo wykorzystanie zasobów NHS.

Instytutu Opieki Zdrowotnej w Holandii również rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Lupkynis® w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym mieszanej klasy III/V i IV/V) ze środków publicznych. W rekomendacji wskazano, że dodanie VCS do leczenia podstawowego MMF w skojarzeniu z prednizonem, w ramach leczenia drugiego rzutu we wnioskowanym wskazaniu jest zgodne z obowiązującą praktyką medyczną. Ponadto na podstawie dostępnych dowodów, ZN stwierdziło, że VCS wykazuje podobną

korzyść terapeutyczną w porównaniu z TAC i BEL. Ekspertci zwrócili uwagę, że VCS umożliwia zmniejszenie dawki kortykosteroidów oraz, w przeciwieństwie do TAC, nie wymaga monitorowania podczas stosowania, co stanowi wartość dodaną.

Pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania produktu leczniczego Lupkynis® wydano ponadto w Szwecji (*TLV 2023*), Finlandii (*Finlandia – lista refundacyjna 2024*), Hiszpanii (*MDS 2023*), Austrii (*Sozialversicherung 2023*) i Luksemburgu (*GGDL 2024*).

Agencja G-BA nie przedstawiła rekomendacji dotyczącej finansowania interwencji badanej. W opublikowanym dokumencie wskazano, że ze względu na brak odpowiednich danych do oceny dodatkowych korzyści ze stosowania VCS w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą, określoną przez G-BA, udowodnienie dodatkowej korzyści nie było możliwe.

Z kolei agencja HAS nie rekomenduje finansowania VCS ze środków publicznych. Należy zwrócić uwagę, że jako komparatory HAS wskazał kortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (belimumabem, cyklofosfamidem, mykofenolanem mofetylu, rytuksymabem, cyklosporyną i azatiopryną). HAS odniósł się do ograniczeń wpływających na standard opieki zgodnie z francuską praktyką kliniczną. W rekomendacji podniesiono kwestię redukcji kortykosteroidów do bardzo niskich dawek oraz niewielkie wykorzystanie leków przeciwmalarycznych. Należy podkreślić, że zgodnie z najnowszymi zaleceniami i opiniami ekspertów klinicznych szybkie obniżenie dawki sterydów jest kluczowe i stanowi jedną z korzyści stosowania VCS. Natomiast leki przeciwmalaryczne w polskiej praktyce klinicznej stanowią jedynie leczenie towarzyszące, dodawane do terapii, często mimo braku widocznej skuteczności. HAS zwrócił także uwagę, na różnicę w podgrupach zależnie od wcześniejszego stosowania MMF w odniesieniu do odpowiedzi nerek. Kwestia ta została omówiona szerzej w rekomendacji NICE, gdzie wskazano, że korzyści z leczenia VCS zaobserwowano we wszystkich wcześniej określonych podgrupach. Podkreślono, że chociaż badanie nie miało mocy statystycznej do wykrycia istotnej różnicy pomiędzy ramionami leczenia w poszczególnych podgrupach, statystycznie istotne wyniki zaobserwowano w wielu podgrupach, potwierdzając pozytywny wpływ VCS na osiągnięcie odpowiedzi nerek. NICE podkreślił, że tam, gdzie wyniki nie były statystycznie istotne (rasa biała, czysta klasa V, Europa + Republika Południowej Afryki, Ameryka Północna, brak MMF w badaniu przesiewowym i maksymalna dawka MMF >2 g), wartości parametru OR nadal wskazywały na przewagę VCS w porównaniu z ramieniem kontrolnym.

Dodatkowo na stronie walijskiej agencji oceny technologii medycznych (AWMSG) odnaleziono wpis odwołujący się do rekomendacji wydanej przez NICE. AWMSG również rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Lupkynis® ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.

W tabeli poniżej przedstawiono opis rekomendacji finansowej dla leku Lupkynis®.

Tabela 5.
Rekomendacje finansowe dla produktu leczniczego Lupkynis® w leczeniu LN

Organizacja	Rekomendacja
NICE 2023	<p>Pozytywna</p> <p>W rekomendacji NICE wskazano, że w Wielkiej Brytanii najbardziej odpowiednimi komparatorami są mykofenolan mofetylu oraz takrolimus w skojarzeniu z MMF.</p> <p>Dowody z badań klinicznych sugerują, że terapia VCS z MMF jest skuteczniejsza w redukcji aktywności LN, w porównaniu do monoterapii MMF. Pośrednie porównania wykazały, iż terapia VCS z MMF jest skuteczniejsza niż inne opcje leczenia immunosupresyjnego. Komitet zaznaczył, że leczenie Lupkynis® stanowi efektywne kosztowo wykorzystanie zasobów NHS.</p> <p>W rekomendacji NICE wskazano, że stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny.</p> <p>NICE zwróciło uwagę, że korzyści z leczenia VCS zaobserwowano we wszystkich wcześniej określonych podgrupach. Chociaż badanie nie miało mocy wykrycia istotnej różnicy pomiędzy terapiami w poszczególnych podgrupach, statystycznie istotne wyniki zaobserwowano w wielu podgrupach, potwierdzając pozytywny wpływ VCS na osiągnięcie odpowiedzi nerek. Tam, gdzie wyniki nie były statystycznie istotne (rasa biała, czysta klasa V, Europa + Republika Południowej Afryki, Ameryka Północna, brak MMF w badaniu przesiewowym i maksymalna dawka MMF >2 g), wartość OR nadal wskazywała na przewagę VCS w porównaniu z placebo.</p> <p>W dokumencie NICE wskazano, że eksperci kliniczni zwrócili uwagę na niższą niż zalecana w wytycznych i stosowana w praktyce klinicznej dawkę steroidów, które podawano chorym w kluczowych badaniach klinicznych. W wyjaśnieniu wskazano, że zgodnie z zaleceniami klinicznymi stosowanie sterydów było mniejsze niż w praktyce klinicznej, ale dawka nadal byłaby skuteczna i zgodna z wytycznymi klinicznymi. Analitycy NICE zwrócili uwagę, zarówno i eksperci kliniczni podkreślają kluczową zaletę woklosporyna, jaką jest potencjalna możliwość stosowania mniejszych dawek steroidów. Pożądane jest ograniczenie stosowania sterydów ze względu na zmniejszenie działań niepożądanych, zwłaszcza uszkodzeń układu odpornościowego.</p> <p>NICE zaleca stosowanie VCS z MMF w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym LN klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/IV i IV/V), w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, gdy firma zapewnia VCS z MMF zgodnie z umową handlową.</p>
SMC 2023	<p>Pozytywna</p> <p>SMC rekomenduje finansowanie VCS w skojarzeniu z MMF w leczeniu dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/IV i IV/V) w ramach środków publicznych NHSScotland.</p> <p>W rekomendacji podkreślono, że dodanie VCS do MMF znacząco poprawiło wskaźnik odpowiedzi nerek u dorosłych z aktywnym LN klasy III, IV lub V (w tym mieszanej klasy III/IV i IV/V). SMC rekomenduje refundację w ramach PAS (ang. <i>Patient Access Scheme</i>) przy zapewnieniu wyników w zakresie opłacalności, na których została oparta decyzja, lub PAS/cenie katalogowej, która jest równoważna lub niższa.</p> <p>W rekomendacji SMC wskazano, że zgodnie z wytycznymi BSR (szczegółowy opis w rozdziale 3.7.1) najbardziej odpowiednimi komparatorami są w LN klasy III, IV lub V: MMF lub CYC w skojarzeniu z GKS, a w LN czystej klasy V z proteonurią w zakresie nerczycowym u chorych nieodpowiadających na MMF: CYC, CNI (TAC lub cyklosporyna) lub RTX.</p> <p>SMC zwrócił uwagę, że VCS jest drugim lekiem (po belimumabie) dopuszczonym do leczenia LN skojarzeniu z innym lekiem immunosupresyjnym. W kwietniu 2022 r. firma SMC wydała zalecenie (SMC2483), że w przypadku braku informacji od posiadacza pozwolenia na</p>

Organizacja	Rekomendacja
	<p>dopuszczenie do obrotu: nie zaleca się stosowania belimumabu (Benlysta®) w ramach NHSScotland.</p> <p>SMC podkreślił, że zastosowanie jednocześnie dwóch leków immunosupresyjnych może oznaczać zmianę w praktyce klinicznej.</p>
<p>ZN 2023</p>	<p>Pozytywna warunkowa</p> <p>Instytut Opieki Zdrowotnej w Holandii rekomenduje objęcie VCS finansowaniem ze środków publicznych, pod warunkiem, że cena (netto) leczenia VCS nie przekroczy ceny TAC oraz w przypadku niewystarczającego efektu terapeutycznego leczenia immunosupresyjnego pierwszego rzutu.</p> <p>W rekomendacji ZN wskazano, że dodanie VCS do leczenia podstawowego MMF w skojarzeniu z prednizonem, w ramach leczenia drugiego rzutu dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V) jest zgodne z obowiązującą praktyką medyczną.</p> <p>Na podstawie analizowanych danych, ZN stwierdza, że VCS posiada taką samą korzyść terapeutyczną jak TAC i BEL.</p> <p>Ekspertzy zwrócili uwagę, że VCS umożliwia zmniejszenie dawki kortykosteroidów oraz, w przeciwieństwie do TAC, nie wymaga monitorowania podczas stosowania, co stanowi wartość dodaną.</p>
<p>G-BA 2023</p>	<p>Brak rekomendacji finansowej</p> <p>W dokumencie opublikowanym przez G-BA wskazano, że najbardziej odpowiednim komparatorem jest terapia indywidualna, uwzględniająca dotychczasową terapię i aktywność choroby i obejmująca następujące składniki aktywne: glikokortykosteroidy, azatioprynę, cyklofosfamid, hydroksychlorochinę, chlorochinę, mykofenolan mofetylu/kwas mykofenolenowy.</p> <p>Agencja G-BA dokonała oceny korzyści klinicznej oraz dodatkowej korzyści klinicznej VCS w skojarzeniu z MMF w leczeniu dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V).</p> <p>Agencja G-BA wskazała, że ze względu na brak odpowiednich danych do oceny dodatkowych korzyści ze stosowania VCS w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą, określoną przez G-BA, udowodnienie dodatkowej korzyści nie było możliwe.</p>
<p>HAS 2023</p>	<p>Negatywna</p> <p>W rekomendacji HAS wskazano, że we Francji klinicznie istotnymi komparatorami są kortykosteroidy podawane systemowo w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi (belimumab, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, rytuksymab, cyklosporyna i azatiopryna).</p> <p>HAS uznał, że stosunek korzyści do ryzyka jest niepewny.</p> <p>Zwrócono uwagę, że stosowanie kortykosteroidów podawanych w skojarzeniu z MMF jako terapii dodanej do woklosporyny, wpływa ograniczająco na standard opieki zgodnie z francuską praktyką kliniczną, tj. schemat redukcji kortykosteroidów do bardzo niskich dawek, niewielkie wykorzystanie leków przeciwmalarycznych i brak pomiaru lub dopasowania MMF i hydroksychlorochiny.</p> <p>W rekomendacji HAS zwrócił uwagę na różnice w podgrupach zależnie od wcześniejszego stosowania MMF oraz na brak informacji wskazujących, czy leczenie chorych MMF było nieskuteczne i w związku z tym, czy otrzymali oni optymalne leczenie w grupie placebo.</p> <p>HAS uznał, że woklosporyna nie wykazuje dodatkowego wpływu na zdrowie publiczne, zachorowalność, śmiertelność i jakość życia. HAS stwierdził, że nie ma udowodnionego wpływu na organizację ścieżki terapeutycznej i na przeżycie chorych, w szczególności ze względu na brak danych dotyczących dializ i przeszczepów nerek oraz zmniejszenie śmiertelności.</p>

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Populację docelową dla produktu leczniczego Lupkynis® (woklosporyna) stanowią dorośli chorzy z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V, w tym mieszaną klasą III/V i IV/V.

Leczenie czynnej postaci LN obejmuje początkowy okres intensywnego leczenia immunosupresyjnego w celu kontroli aktywności choroby – leczenie indukcyjne, a następnie dłuższy okres leczenia podtrzymującego, zwykle mniej intensywnego, w celu utrwalenia odpowiedzi na leczenie i zapobiegania wystąpieniu zaostrzeń choroby. Zaleca się, aby wszystkich chorych na SLE leczyć hydroksychlorochiną (HCQ) lub równoważnym lekiem przeciwmalarycznym, o ile nie ma przeciwwskazań, przy czym u chorych z LN HCQ stanowi wyłącznie leczenie wspomagające, a tym samym nie stanowi komparatora dla woklosporyny.

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że u wszystkich chorych z czynnym LN klasy III, IV, V, III+V lub IV+V zaleca się stosowanie GKS, tj. metyloprednizolonu i.v. przez 3 dni, a następnie kontynuację leczenia prednizonem p.o. jako terapii towarzyszącej.

GKS należy stosować w skojarzeniu z:

- MMF;
 - L-CYC;
 - H-CYC;
 - MMF w skojarzeniu z CNI (VCS lub TAC).
-

Pozostałe opcje jakie można rozważyć u chorych z czynnym LN klasy III, IV, III+V lub IV+V, szczególnie w przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub choroby odpornej na leczenie to GKS w skojarzeniu z lekami biologicznymi ukierunkowanymi na limfocyty B – belimumabem lub rytuksymabem.

Po zakończeniu leczenia indukcyjnego rekomenduje się rozpoczęcie leczenia terapią podtrzymującą z wykorzystaniem GKS+MMF (leczenie pierwszego wyboru). W przypadku stosowania GKS w terapii podtrzymującej należy zmniejszyć dawkę do najmniejszej możliwej. Alternatywną opcją terapeutyczną, zalecaną w indywidualnym wskazaniu jest AZA, którą należy rozważyć u chorych z nietolerancją lub brakiem dostępu do MMF lub u chorych rozważających ciążę. W przypadku nietolerancji MMF i AZA, można rozważyć podanie CNI.

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

Podsumowanie opcji terapeutycznych zalecanych przez wytyczne kliniczne przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Opcje terapeutyczne rekomendowane przez wytyczne kliniczne

HCQ jest zalecana u wszystkich chorych na SLE, w tym z LN, o ile nie jest przeciwwskazana Wskazane poniżej leki immunosupresyjne chorzy otrzymują wraz ze stopniowo zmniejszaną dawką korykosteroidów		
Klasa III lub IV lub III/IV lub IV/V LN	Czysta klasa V LN	Faza terapii
Puls metyloprednizolonu i.v. przez 3 dni, a następnie kontynuacja leczenia prednizonem p.o. u wszystkich chorych		
<ul style="list-style-type: none"> MMF lub MPA L-CYC i.v. MMF/MPA + CNI (szczególnie VCS lub TAC) MMF/MPA lub CYC i.v. + BEL 	<ul style="list-style-type: none"> MMF lub MPA 	Faza indukcji – opcje preferowane
<ul style="list-style-type: none"> H-CYC i.v. RTX + MMF/MPA lub CYC i.v. 	<ul style="list-style-type: none"> MMF/MPA + CNI monoterapia CYC monoterapia CNI 	Faza indukcji – opcje alternatywne*
<ul style="list-style-type: none"> MMF lub MPA monoterapia AZA MMF/MPA + CNI MMF/AZA + BEL 	Kontynuacja zastosowanej w fazie indukcji terapii, przy równoczesnym zmniejszaniu dawki korykosteroidów	Faza podtrzymania*

W warunkach polskich, spośród wymienionych substancji czynnych w ramach aktualnego Obwieszczenia MZ u chorych z nefropatią toczniową finansowaniem objęte są:

- terapie dostępne w ramach listy aptecznej i refundowane w zakresie wskazania rejestracyjnego: prednizon, prednizolon, metyloprednizolon;
- terapie dostępne w ramach listy aptecznej i refundowane we wskazaniach pozarejestracyjnych (*off-label*): chlorochina, mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy, cyklofosfamid, azatiopryna, takrolimus, cyklosporyna.

Należy podkreślić, że spośród opcji terapeutycznych finansowanych ze środków publicznych, stosowanych w leczeniu nefropatii toczniowej, większość (oprócz GKS) nie posiada rejestracji we wskazaniu LN. Leki te stosowane są poza wskazaniem rejestracyjnym.

Poza refundacją w ramach Obwieszczenia MZ, w Polsce chorzy mają możliwość ubiegania się o zgodę na finansowanie leku w ramach procedury RDTL. W ramach procedury RDTL u chorych z SLE w 2020 r. sfinansowano rytuksymab i hydroksychlorochinę, a w 2021 r. belimumab.

Spośród zalecanych opcji terapeutycznych, Benlysta® jest jedynym lekiem zarejestrowanym we wskazaniu LN. Belimumab wskazany jest m.in. w skojarzeniu z podstawowymi lekami immunosupresyjnymi w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym toczniowym zapaleniem nerek. Produkt leczniczy Benlysta® podlegał ocenie przez AOTMiT w 2013 r. uzyskując pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT, jednak wyłącznie we wskazaniu SLE [AOTMiT 2013]. Lek ten nie został objęty refundacją w ramach Obwieszczenia MZ. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministra Zdrowia podlegał on finansowaniu w ramach procedury RDTL jedynie w 2021 r. [PLD.050.82.2021.AK]. W związku z powyższym, belimumab nie stanowi komparatora dla woklosporyny, gdyż nie jest opcją terapeutyczną powszechnie dostępną w leczeniu LN.

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że RTX można rozważyć u chorych z nieodpowiadającym na leczenie LN, tj. z utrzymującą się aktywnością choroby lub z opornym na leczenie LN, tj. z nawracającymi zaostrzeniami choroby. Warto nadmienić, że produkt leczniczy MabThera® (rytuksymab) podlegał ocenie AOTMiT w ramach oceny RDTL we wskazaniu SLE z zajęciem narządów, a zgodnie z dodatkowymi uwagami dotyczącymi zlecenia MZ wnioskowana terapia dotyczyła leczenia jednego chorego z SLE/zespołem Sjögrena, zapaleniem naczyń związanych z IgA, chorobą Hashimoto, a także stwierdzonym w związku z zaostrzeniem SLE kłębuszkowym zapaleniem nerek/zespołem nerczycowym.

u którego wcześniejsze leczenie obejmowało: sterydy, MMF i CYC. RTX podlegał finansowaniu w ramach procedury RDTL w 2020 r. [PLD.050.82.2021.AK]. Podobnie jak w przypadku belimumabu należy uznać, że w Polsce RTX nie jest opcją terapeutyczną powszechnie dostępną w leczeniu LN. Ponadto, zgodnie z praktyką kliniczną może on być stosowany po niepowodzeniu leczenia terapiami pierwszego wyboru takimi jak MMF+GKS, a obecnie najnowsze wytyczne pozycjonują RTX po niepowodzeniu terapii 3-lekowej (w tym GKS+MMF+CNI). Oznacza to, że RTX nie zostanie zastąpiony przez woklosporynę po objęciu jej refundacją we wnioskowanej populacji docelowej. W związku z powyższym rytuksymab nie stanowi właściwego komparatora dla woklosporyny.

Leczenie azatiopryną również nie stanowi powszechnej praktyki klinicznej. AZA nie jest opcją terapeutyczną, zalecaną w leczeniu indukcyjnym. Wytyczne kliniczne wskazują, że terapię tą można rozważyć w leczeniu podtrzymującym w szczególnych przypadkach, np. u chorych z nietolerancją lub brakiem dostępu do MMF lub u chorych rozważających ciężę. W związku z powyższym azatiopryna nie stanowi właściwego komparatora dla woklosporyny.

W odpowiedzi na uwagę zawartą w piśmie OT.423.0.1.2024.2.KO z dnia 28 lutego 2024 r., dotyczącą wykluczenia cyklosporyny A i azatiopryny, poniżej przedstawiono uzupełniające uzasadnienie wykluczenia wskazanych opcji z grona komparatorów.

Należy zauważyć, że zgodnie z najnowszymi wytycznymi *KDIGO 2024* w leczeniu LN klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/IV i IV/V), opcje terapeutyczne zalecane w przypadku, gdy MPAA nie może zostać zastosowany ze względu na indywidualne cechy chorego, nie jest dostępny lub nie jest tolerowany, nie stanowią komparatora dla woklosporyny. Wynika to z zapisów Charakterystyki Produktu Leczniczego Lupkynis®, zgodnie z którymi woklosporynę należy stosować w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF), będącym analogiem kwasu mykofenolowego (MPAA). Oznacza to, że w sytuacji gdy MPAA nie może zostać zastosowany ze względu na indywidualne cechy chorego, gdy MPAA nie jest dostępny lub, gdy MPAA nie jest tolerowany, również terapia VCS+MMF nie może zostać zastosowana. Zatem opcje terapeutyczne zalecane w takich sytuacjach klinicznych (azatiopryna i cyklosporyna) nie stanowią komparatora dla ocenianej interwencji.

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

w leczeniu LN klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V). Fakt, że azatiopryna i cyklosporyna nie są obecnie stosowane w praktyce klinicznej, stanowi kolejny argument za tym, że opcje te nie stanowią komparatora dla interwencji wnioskowanej.

Należy podkreślić, że u chorych z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V) woklosporyna będzie stosowana jako leczenie dodane do już istniejącego schematu MMF+GKS, co pozwoli na osiągnięcie celów leczenia, tj. uzyskanie remisji lub zachowania/poprawy funkcji nerek, kontrolę aktywności choroby oraz przeciwdziałanie zaostrzeniom, przy równoczesnym użyciu najniższych skutecznych dawek GKS. Zgodnie z opinią NICE schemat VCS+MMF+GKS może być zastosowany zarówno jako leczenie pierwszej linii, tj. zamiast MMF+GKS, jak również jako późniejsze leczenie dodane do MMF+GKS w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na terapię 2-lekową.

W związku z powyższym, preferowane opcje terapeutyczne, stosowane w populacji wnioskowanej obejmą MMF oraz L-CYC. Alternatywne opcje obejmują natomiast H-CYC oraz takrolimus w skojarzeniu z MMF. Wskazane opcje terapeutyczne stanowią potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji.

Wybór komparatorów oparty o analizę wskazanych w wytycznych klinicznych i finansowanych ze środków publicznych opcji terapeutycznych jest spójny z zakresem opcji terapeutycznych wskazanych przez ekspertów klinicznych jako aktualna praktyka kliniczna. Zgodnie z wynikami przeprowadzonej ankiety, w przypadku wydania pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Lupkynis® eksperci kliniczni wskazali, że VCS+MMF przejmie udziały od MMF, cyklofosfamidu w obniżonej i podwyższonej dawce oraz takrolimusu w skojarzeniu z MMF.

W oparciu o analizę wytycznych klinicznych, wykazu leków refundowanych oraz opinii ekspertów klinicznych stwierdzono, że terapiami stosowanymi obecnie w leczeniu dorosłych chorych z czynną LN klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V) i tym samym stanowiącymi komparator dla interwencji badanej są, stosowane w skojarzeniu ze sterydami:

- **mykofenolan mofetylu (MMF);**
- **cyklofosfamid w małej dawce (L-CYC);**
- **cyklofosfamid w dużej dawce (H-CYC);**
- **takrolimus w skojarzeniu z MMF (TAC + MMF).**

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów.

Tabela 7
Charakterystyka komparatorów

Komparator	Mykofenolan mofetylu (np. CellCept®)	Cyklofosfamid (np. Endoxan®)	Takrolimus (np. Advagraf®)	Metyloprednizolon (np. Metypred®)	Prednizon (np. Encorton®)
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA06	Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, kod ATC: L01AA01	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AD02	Grupa farmakoterapeutyczna: glukokortykosteroidy, kod ATC: H02AB04	Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy, kod ATC: H02AB07
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 lutego 1996 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2006 Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration GmbH	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 września 1993 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 grudnia 2008 Podmiot odpowiedzialny: Baxter Polska Sp. z o.o.	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 kwiecień 2007 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 kwiecień 2012 Podmiot odpowiedzialny: Astellas Pharma Europe B.V.	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.10.2014 Podmiot odpowiedzialny: Orion Corporation	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 1990 / 04 marca 1999 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 grudnia 2013 r. Podmiot odpowiedzialny: Adamed Pharma S.A.
Działanie leku	MMF jest estrem MPA. MPA jest selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem IMPDH, dlatego hamuje syntezę <i>de novo</i> nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. MPA wywiera silniejsze działanie cytostatyczne na limfocyty niż na inne komórki. Oprócz hamowania IMPDH, która skutkuje	Cyklofosfamid jest lekiem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny <i>in vitro</i> i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamidu, który znajduje się w równowadze ze swoim	Wydaje się, że na poziomie molekularnym w działaniu takrolimusu pośredniczy wiązanie z białkiem cytozolu (FKBP12), odpowiedzialne za wewnątrzkomórkową kumulację leku. Kompleks FKBP12-takrolimus swoiście i kompetycyjnie wiąże się z kalcyneuryną i ją	Metyloprednizolon jest silnym steroidem przeciwzapalnym. Jego działanie przeciwzapalne jest silniejsze niż działanie prednizolonu, a także powoduje mniejszą retencję sodu i wody niż prednizon. Metaboliczne i przeciwzapalne działanie soli sodowej bursztynianu metyloprednizolonu jest	Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Prednizon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych

Komparator	Mykofenolan mofetylu (np. CellCept®)	Cyklofosfamid (np. Endoxan®)	Takrolimus (np. Advagraf®)	Metylprednizolon (np. Metypred®)	Prednizon (np. Encorton®)
	<p>deprywacją limfocytów, MPA wpływa również na komórkowe punkty kontrolne odpowiedzialne za programowanie metaboliczne limfocytów. MPA przesuwając aktywność transkrypcyjną w limfocytach ze stanu proliferacyjnego do procesów katabolicznych istotnych dla metabolizmu i przeżycia. Prowadzi to do stanu anergii limfocytów T, w którym komórki przestają reagować na swój swoisty antygen.</p>	<p>tautomerem – aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.</p>	<p>hamuje, co prowadzi do zależnego od wapnia zahamowania dróg przesyłania sygnału dla komórek T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i aktywacji genów cytokin. Takrolimus jest silnie działającym środkiem immunosupresyjnym, co udowodniono w doświadczeniach w warunkach in vivo i in vitro. W szczególności takrolimus hamuje tworzenie się cytotoksycznych limfocytów, które są głównie odpowiedzialne za odrzucanie przeszczepu. Takrolimus hamuje aktywację komórek T i proliferację komórek B zależną od wspomagających komórek T, a także tworzenie się limfocytów (takich jak interleukiny-2, -3 oraz γ-interferon) oraz ekspresję receptora interleukiny-2.</p>	<p>podobne do działania metyloprednizolonu. Obie substancje lecznicze są równoważne pod względem aktywności biologicznej przy podawaniu pozajelitowym oraz w ilościach równomolowych. Działanie podanej doustnie soli sodowej bursztynianu metyloprednizolonu, obliczone na podstawie zmniejszenia liczby eozynofili, jest co najmniej czterokrotnie większe niż działanie soli sodowej bursztynianu hydrokortyzonu. To samo dotyczy działania podanego doustnie metyloprednizolonu i hydrokortyzonu.</p>	<p>oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do śródbłonka naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów jak i tworzenia obrzęków. Mechanizmy działania immunosupresyjnego nie są całkowicie poznane, ale prednizon może zapobiegać lub hamować komórkowe reakcje immunologiczne jak również specyficzne mechanizmy związane z odpowiedzią immunologiczną. Zmniejsza liczbę limfocytów T, monocytów i granulocytów kwasochłonnych. Zmniejsza także przyłączanie się immunoglobulin do receptorów na powierzchni komórek i hamuje syntezę lub uwalnianie interleukin poprzez zmniejszenie blastogenezy limfocytów T i zmniejszenie nasilenia wczesnej odpowiedzi immunologicznej. Może</p>

Komparator	Mykofenolan mofetylu (np. CellCept®)	Cyklofosfamid (np. Endoxan®)	Takrolimus (np. Advagraf®)	Metyprednizolon (np. Metypred®)	Prednizon (np. Encorton®)
					także hamować przenikanie kompleksów immunologicznych przez błony podstawne i zmniejszać stężenie składników dopełniacza i immunoglobulin.
Zarejestrowane wskazanie	<p>Produkt leczniczy jest stosowany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznych przeszczepów nerek, serca lub wątroby. MMF u chorych z LN stosowany jest poza wskazaniem rejestracyjnym.</p>	<p>Cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w poniżej wymienionych chorobach: białaczki (ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa); chłoniaki złośliwe (ziarnica złośliwa, chłoniak niezziarniczny, szpiczak mnogi); złośliwe guzy lite z przerzutami lub bez przerzutów (rak jajnika, rak piersi, drobnokomórkowy rak płuc, neuroblastoma (nerwiak niedojrzały), mięsak Ewinga, mięśniakomięsak prążkowy u dzieci, kostniakomięsak, ziarniniak Wegenera); leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów; leczenie kondycjonujące, poprzedzające allogeniczny przeszczep szpiku kostnego (ciężka anemia aplastyczna, ostra białaczka szpikowa i ostra</p>	<p>Profilaktyka odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerki lub wątroby. Leczenie w przypadkach odrzucania przeszczepu allogenicznego opornego na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych chorych.</p>	<p>Wskazany m.in. w chorobie nerek: zespół nerczycowy wskutek idiopatycznego lub wtórnego układowego tocznia rumieniowatego – indukcja remisji choroby nerek u pacjentów bez mocznicy oraz w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego w tym toczniowego zapalenia nerek.</p>	<p>Wskazany m.in. w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego oraz zespołu nerczycowego. GKS wskazane są w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy lub w celu poprawy czynności nerek u chorych z toczniem rumieniowatym.</p>

Komparator	Mykofenolan mofetylu (np. CellCept®)	Cyklofosfamid (np. Endoxan®)	Takrolimus (np. Advagraf®)	Metylprednizolon (np. Metypred®)	Prednizon (np. Encorton®)
		białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka szpikowa).			
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Stosowanie doustne. Dawka dobową 2 g.</p> <p>U chorych po przeszczepieniu nerek z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek (przesączanie kłębuszkowe <25 ml/min/1,73 m²), poza okresem bezpośrednio po przeszczepieniu nerki, należy unikać podawania dawki większej niż 1 g dwa razy na dobę.</p> <p>Wytyczne kliniczne zalecają u chorych z LN stosowanie dawki 2-3 g na dobę p.o. przez 6 miesięcy.</p>	<p>Dawkowanie należy dobierać indywidualnie dla każdego chorego. Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia chorego i funkcjonowania narządów, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych (zwłaszcza monitorowania komórek krwi). W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia. Dzięki zastosowaniu czynników stymulujących hematopoezę (czynnik wzrostu kolonii i czynniki stymulujące erytropoezę) można zmniejszyć ryzyko powikłań mielosupresyjnych i (lub) ułatwić dostarczenie zamierzonej dawki.</p>	<p>Przedstawione zalecenia dotyczące dawek początkowych należy traktować wyłącznie jako wskazówkę. Można podawać różne dawki w zależności od stosowanego schematu leczenia immunosupresyjnego. Dawkowanie należy ustalać indywidualnie na podstawie klinicznej oceny odrzucania przeszczepu i tolerancji produktu oraz monitorowania stężenia leku we krwi. W razie wystąpienia klinicznych objawów odrzucania, należy rozważyć zmianę leczenia immunosupresyjnego.</p>	<p>Produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania we wstrzyknięciu dożylnym lub domięśniowym lub we wlewie dożylnym. W nagłych przypadkach podaje się wstrzyknięcia dożylne.</p> <p>Zalecana dawka w SLE: 1 g/dobę dożylnie przez 3 dni. W innych wskazaniach terapeutycznych dawka początkowa wynosi od 10 do 500 mg, w zależności od leczonego schorzenia. Duże dawki mogą być konieczne okresowo w leczeniu ciężkich, ostrych zaburzeń. Początkowe dawki do 250 mg należy podawać dożylnie w ciągu co najmniej 5 minut, a dawki większe w ciągu co najmniej 30 minut. Kolejne dawki mogą być podawane dożylnie lub domięśniowo, w zależności od reakcji chorego i stanu klinicznego. Leczenie kortykosteroidami stanowi leczenie uzupełniające, a nie zamiennik konwencjonalnej terapii.</p>	<p>Lek należy przyjmować w trakcie posiłku. Dorośli i młodzież: 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę.</p> <p>Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej skutecznej. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo. W przypadku długotrwałego leczenia dużymi dawkami odstawienie leku można rozpocząć zmniejszaniem dawki o 1 mg miesięcznie.</p>

Komparator	Mykofenolan mofetylu (np. CellCept®)	Cyklofosfamid (np. Endoxan®)	Takrolimus (np. Advagraf®)	Metylprednizolon (np. Metypred®)	Prednizon (np. Encorton®)
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt.</p> <p>Wskazanie pozarejestacyjne: m.in. nefropatia toczniowa.</p>	<p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt</p> <p>Wskazanie pozarejestacyjne: m.in. choroby autoimmunizacyjne.</p>	<p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt</p> <p>Wskazanie pozarejestacyjne: m.in. toczniowe zapalenie nerek – w przypadku nietolerancji cyklosporyny lub oporności na cyklosporynę</p>	<p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt.</p> <p>Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p>	<p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt.</p> <p>Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich ChPL oraz Obwieszczenia MZ

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Zgodnie z zaleceniami EULAR/ ERA–EDTA z 2019 roku zasadniczym celem leczenia LN jest uzyskanie całkowitej odpowiedzi klinicznej, natomiast u 50% chorych, u których nie jest to możliwe celem leczenia jest osiągnięcie stabilnej, długoterminowej czynności nerek [EULAR-ERA-EDTA 2019].

Badania prowadzone u chorych na LN powinny mieć na celu kontrolę czynności nerek. W związku z tym główne wyniki powinny koncentrować się na punktach końcowych specyficznych dla nerek. W przypadku włączenia do badania chorych na SLE, należy upewnić się, że jakakolwiek korzyść w funkcjonowaniu nerek nie jest równoważona szkodliwym wpływem na inne narządy. W związku z tym należy to ocenić albo jako składową równorzędnego pierwszorzędowego punktu końcowego, albo jako kluczowy drugorzędowy punkt końcowy [EMA 2015].

Według zaleceń EMA do pierwszorzędowych punktów końcowych dotyczących toczniowego zapalenia nerek należą:

- indukcja znacznej/całkowitej odpowiedzi nerek – wykazano jako klinicznie istotną poprawę czynności nerek podczas fazy indukcji np. poprzez poprawę eGFR i zmniejszenie uszkodzenia nerek, głównie wydalania białka i zmian w aktywnym osadzie moczu. Oczekuje się, że pierwszorzędowe punkty końcowe powinny być rozpatrywane w szerszym kontekście w odniesieniu do klinicznie istotnych wartości dla

znaczej/całkowitej odpowiedzi, takich jak normalizacja/powrót do wartości wyjściowych mierzonego GFR lub białkomocz $<0,5$ g/dzień. Częściowa odpowiedź, tj. niepełny powrót do zdrowia, ale odpowiedź nerek zdolna do utrzymania eGFR w określonych wcześniej zakresach w odniesieniu do wartości początkowych, może zostać zaakceptowana jako pierwszorzędowy punkt końcowy tylko wtedy, gdy zostanie zdefiniowana prospektywnie, a jej znaczenie jest dobrze uzasadnione. Wyniki dla całkowitej remisji należy przedstawić oddzielnie;

- utrzymanie znacznej/całkowitej odpowiedzi nerek i zapobieganie zaostrzeniom nerkowym zarówno pod względem zmniejszonych proporcji częstości występowania, jak i stopni ich nasilenia, z określeniem typu zaostrzeń nerkowych (zarówno nerczycowych, jak i/lub białkomoczowych) i sklasyfikowanych odpowiednio do stanu wyjściowego;
- zapobieganie długotrwałym uszkodzeniom, tj. spowolnienie postępu przewlekłej choroby nerek [EMA 2015].

Wśród drugorzędowych punktów końcowych specyficznych dla toczniowego zapalenia nerek wymienia się:

- częściową odpowiedź, zdefiniowaną jako klinicznie istotna poprawa lub stabilizacja GFR bez pełnego powrotu do wartości prawidłowych lub wyjściowych;
- wskaźniki kliniczne SLE: obecność pozanerkowych objawów oraz ocena ogólnej aktywności SLE;
- wskaźniki laboratoryjne, wskazujące na aktywność choroby nerek lub przewlekłe uszkodzenie, takie jak aktywny osad w moczu, białkomocz i czynność nerek, w tym klinicznie istotna zmiana wartości kreatyniny i GFR w surowicy;
- wyniki histologiczne biopsji nerki, takie jak zmiany we wskaźnikach aktywności i przewlekłości w okresie co najmniej 6 miesięcy (jeśli to możliwe);
- długoterminowe wyniki dotyczące nerek: rozwój schyłkowej niewydolności nerek z koniecznością przewlekłej terapii nerkozastępczej i/lub przeszczepu [EMA 2015].

Analizy *post hoc* z badań *MAINTAIN* i *Euro-Lupus Nephritis* sugerują, że obecność białkomoczu po 12 miesiącach leczenia stanowi najlepszy pojedynczy czynnik prognostyczny dla długoterminowych wyników uszkodzenia nerek (tj. ryzyka schyłkowej niewydolności nerek lub podwojenia stężenia kreatyny w surowicy po 10 latach. W związku z tym leczenie LN powinno opierać się na osiągnięciu całkowitej remisji klinicznej, czyli obniżeniu białkomoczu $<0,5-0,7$ g/dzień [EULAR/ ERA–EDTA 2019]. W badaniu *MAINTAIN* osiągnięcie białkomoczu

<0,7 g/dobę po 12 miesiącach leczenia było predyktorem dobrego wyniku, z czułością i swoistością odpowiednio 71% i 75% [Tamirou 2015].

Obniżenie białkomoczu o $\geq 25\%$ po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia i o $\geq 50\%$ w czasie 6 miesięcy w stosunku do wartości wyjściowych świadczy o osiągnięciu częściowej odpowiedzi klinicznej. Chorzy z wyższym lub nerczycowym poziomem białkomoczu prawdopodobnie potrzebują więcej czasu, aby osiągnąć ten cel [EULAR/ ERA–EDTA 2019]. Chociaż celem leczenia początkowego jest osiągnięcie całkowitej odpowiedzi klinicznej, częściowa odpowiedź (zdefiniowana wg wytycznych EULAR/ERA-EDTA jako co najmniej 50% zmniejszenie białkomoczu) wiąże się również z lepszym przeżyciem chorego i funkcjonowaniem nerek w porównaniu z brakiem odpowiedzi [Chen 2008, EULAR/ ERA–EDTA 2019].

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje, w ramach analizy klinicznej dla produktu leczniczego Lupkynis® (woklosporyna) w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- odpowiedź nerek;
- stosunek białka w moczu do kreatyniny (UPCR);
- parametry laboratoryjne kluczowe do oceny skuteczności (eGFR, parametry immunologiczne);
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji

długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem 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* [Rozporządzenie MZ 2021].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

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

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Lupkynis®, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 8.
Schemat PICOS

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 czasie 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.
Komparatory	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 rozdziale 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); 	Niezgodne z założonymi

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> parametry laboratoryjne kluczowe do oceny skuteczności (eGFR, parametry immunologiczne); jakość życia; profil bezpieczeństwa. 	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	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 ⁹).	
	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.

⁹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 9.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego 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.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 5

8. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja LN opracowana przez ISN/RPS w 2003 roku	14
Tabela 2. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia nefropatii toczniowej.....	28
Tabela 3. Analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	42
Tabela 4. Charakterystyka produktu leczniczego Lupkynis®	52
Tabela 5. Rekomendacje finansowe dla produktu leczniczego Lupkynis® w leczeniu LN.....	59
Tabela 6. Opcje terapeutyczne rekomendowane przez wytyczne kliniczne	62
Tabela 7 Charakterystyka komparatorów	66
Tabela 8. Schemat PICOS	76
Tabela 9. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	78

9. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Ahn 2020	Ahn S. S., Yoo J., Jung S. M. i in., Comparison of clinical features and outcomes between patients with early and delayed lupus nephritis, BMC Nephrol 2020; 21:258
Almaani 2017	Almaani S., Meara A., Rovin B. H., Update on Lupus Nephritis, Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12:825-35
Anders 2015	Anders H. J., Weidenbusch M., Rovin B., Unmet medical needs in lupus nephritis: solutions through evidence-based, personalized medicine, Clinical Kidney Journal, 2015; 8(5):492-502
AOTMiT 2013	AOTMiT, Rekomendacja nr 82/2013 z dnia 8 lipca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Benlysta (belimumab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 120 mg, kod EAN 5909990881123; Benlysta (belimumab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 400 mg, kod EAN 5909990881130 w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci tocznia rumieniowatego układuowego (SLE) przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab”, 2013
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
Barber 2021	Barber M., Drenkard C., Falasinnu T. i in., Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. Nature Reviews Rheumatology 2021;17
Barber 2018	Barber M. R. W., Hanly J. G., Su L. i in., Economic Evaluation of Lupus Nephritis in the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Inception Cohort Using a Multistate Model Approach. Arthritis Care Res (Hoboken) 2018; 70:1294-1302
BIA Lupkynis	Lupkynis® (woklosporyna) w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym klasy mieszanej III/V i IV/V) - Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA 2024
Bollain 2011	Bollain-Y-Goytia J. J., González-Castañeda M., Torres-Del-Muro F. i in., Increased excretion of urinary podocytes in lupus nephritis. Indian J Nephrol 2011; 21(3):166-71
Carter 2016	Carter E. E., Barr S. G., Clarke A. E., The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. Nature Reviews Rheumatology 2016; 12:605-20
Chen 2008	Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:46-53.
ChPL Advagraf®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Advagraf®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advagraf-epar-product-information_pl.pdf , (data dostępu: 13.07.2023 r.)
ChPL Arechin®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Arechin®, https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Arechin%20Charakterystyka%20Produktu%20Leczniczego.pdf , (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Azathioprine VIS®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS®, https://leki.urpl.gov.pl/files/AzathioprinumVIS_tabl_50mg.pdf , (data dostępu: 14.03.2023 r.)
ChPL Benlysta®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Benlysta®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/benlysta-epar-product-information_pl.pdf , (data dostępu: 14.03.2023 r.)
ChPL CellCept®	Charakterystyka Produktu Leczniczego CellCept®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cellcept-epar-product-information_pl.pdf , (data dostępu: 14.03.2023 r.)
ChPL Encorton®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®, https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/2202/characteristic , (data dostępu: 14.03.2023 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Endoxan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan®, http://chpl.com.pl/data_files/2013-03-25_v6_06.03.2013_endoxan_1_g_spc_clean.pdf (data dostępu: 13.07.2023 r.)
ChPL Hydroxychloroquine Adamed®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hydroxychloroquine Adamed®, https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/45312/characteristic , (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Lupkynis®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lupkynis®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lupkynis-epar-product-information_pl.pdf , (data dostępu: 14.03.2023 r.)
ChPL MabThera®	Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf , (data dostępu: 14.03.2023 r.)
ChPL Marelum®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Marelum®, https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/33697/characteristic , (data dostępu: 14.03.2023 r.)
ChPL Metypred®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metypred®, https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/32695/characteristic , (data dostępu: 15.03.2023 r.)
ChPL Orencia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Orencia®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orencia-epar-product-information_pl.pdf , (data dostępu: 14.03.2023 r.)
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
Eilertsen 2011	Eilertsen G. Ø., Fismen S., Hanssen T. A. i in., Decreased incidence of lupus nephritis in northern Norway is linked to increased use of antihypertensive and anticoagulant therapy. <i>Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association</i> 2011; 26:620-7
EMA 2015	EMA, Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis, 2015
EMA 2022	EMA, Lupkynis (voclosporin), An overview of Lupkynis and why it is authorised in the EU, https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lupkynis-epar-medicine-overview_en.pdf (data dostępu: 31.07.2023 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.)
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
Fanouriakis 2021	Fanouriakis A., Tziolos N., Bertsias G. i in., Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. <i>Ann Rheum Dis</i> 2021; 80(1):14-25
Foster 2007	Foster M. H., T cells and B cells in lupus nephritis. <i>Semin Nephrol</i> 2007; 27(1):47-58
Hanly 2016	Hanly J. G., O'Keefe A. G., Su L. i in., The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study, <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2016; 55:252-62
Hase 2001	Hase K., Tani K., Shimizu T. i in., Increased CCR4 expression in active systemic lupus erythematosus. <i>Journal of Leukocyte Biology</i> 2001; 70(5):749-55.
Hermansen 2016	Hermansen M. L. F., Lindhardtsen J., Torp-Pedersen C. i in., Incidence of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis in Denmark: A Nationwide Cohort Study. <i>The Journal of rheumatology</i> 2016; 43:1335-9

Referencja	Opis bibliograficzny
Houssiau 2002	Houssiau F. A., Vasconcelos C., D'Cruz D. i in., Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. <i>Arthritis & Rheumatism</i> 2002; 46(8):2121-31
Houssiau 2010	Houssiau F. A., D'Cruz D., Sangle S. i in., Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. <i>Ann Rheum Dis</i> 2010; 69(12):2083-9
Jakuszko 2014	Jakuszko K., Krajewska M., Klinger M., Diagnostyka toczniowego zapalenia nerek – aktualny stan wiedzy, <i>Forum Nefrologiczne</i> 2014; 7(2):65-74
Jolly 2018	Jolly M., Toloza S., Goker B. i in., Disease-specific quality of life in patients with lupus nephritis. <i>Lupus</i> 2018; 27:257-64
KDIGO 2021a	Rovin B. H., Adler S. G., Barratt J. i in., Postępowanie w chorobach kłębuszków nerkowych, Podsumowanie wytycznych KDIGO 2021, <i>MEDYCYNĄ PRAKTYCZNA</i> 2022; 45-75
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 17.03.2023 r.)
Kostopoulou 2020	Kostopoulou M., Adamichou C., Bertias G., An Update on the Diagnosis and Management of Lupus Nephritis. <i>Curr Rheumatol Rep</i> 2020; 22(7):30
Li 2007	Li Y., Harada T., Juang Y. T. i in., Phosphorylated ERM Is Responsible for Increased T Cell Polarization, Adhesion, and Migration in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. <i>The Journal of Immunology</i> 2007; 178(3):1938-47
Lightstone 2017	Lightstone L., Hladunewich M. A., Lupus Nephritis and Pregnancy: Concerns and Management. <i>Semin Nephrol</i> 2017; 37:347-53
Majdan 2016	Majdan M., Toczeń rumieniowaty układowy, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, <i>Reumatologia</i> 2016; 1: 26–35
Mahajan 2020	Mahajan A., Amelio J., Gairy K. i in., Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. <i>Lupus</i> 2020; 29(9):1011-1020
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
Menez 2018	Menez S. P., Essawy B. E., Atta M. G., Lupus Nephritis: Current Treatment Paradigm and Unmet Needs, <i>Reviews on Recent Clinical Trials</i> 2018; 13:105-113
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
MP 2022	Musiał J., Hruby Z., Sznajd J., Toczeń rumieniowaty układowy, <i>Medycyna Praktyczna</i> 2022, https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.3 . (data dostępu: 15.03.2023 r.)
Narvaez 2017	Narvaez J., Ricse M., Goma M. i in., The value of repeat biopsy in lupus nephritis flares. <i>Medicine</i> 2017; 96:e7099
National Kidney Foundation 2021	National Kidney Foundation. ESRD - Employers' Guide. 2021, https://www.kidney.org/atoz/content/employersguide (data dostępu: 16.03.2023 r.)
NFZ 2019	Narodowy Fundusz Zdrowia, Liczba pacjentów z rozpoznaniem toczniowego zapalenia nerek lub nefropatii toczniowej w lecznictwie szpitalnym, Dane za rok 2019, https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/liczba-pacjentow-z-rozpoznaniem-toczen-rumieniowaty-lub-nefropatia-tocznio-w-lecznictwie (data dostępu: 07.04.2023 r.)
NHS 2019	National Health Service, Diagnosis: chronic kidney disease, 2019. https://www.nhs.uk/conditions/kidney-disease/diagnosis/ (data dostępu: 20.03.2023r.)
NICE 2023a	National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Single Technology Appraisal - Voclosporin with mycophenolate mofetil for treating lupus nephritis [ID3962] - Committee

Referencja	Opis bibliograficzny
	Papers, https://www.nice.org.uk/guidance/ta882/evidence/final-draft-guidance-committee-papers-pdf-11436888926 (data dostępu: 15.03.2023)
NIH 2017	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Lupus and Kidney Disease (Lupus Nephritis) 2017, https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/lupus-nephritis (data dostępu: 16.03.2023 r.)
Norby 2017	Norby G. E., Mjøen G., Bjørneklett R. i in., Outcome in biopsy-proven Lupus nephritis: Evaluation of biopsies from the Norwegian Kidney Biopsy Registry, <i>Lupus</i> 2017; 26(8):881-5
Nowling 2011	Nowling T. K., Gilkeson G.S., Mechanisms of tissue injury in lupus nephritis, <i>Arthritis Research & Therapy</i> 2011; 13(6):250
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.
Olesińska 2016	Olesińska M., Toczeń rumieniowaty układowy; w: Puszczewicz M. <i>Wielka Interna Reumatologia</i> , Medical Tribune Polska 2016, https://podyplomie.pl/wiedza/wielka-interna/1379,toczen-rumieniowaty-ukladowy (data dostępu: 17.03.2023 r.)
KDIGO 2021a	Rovin B.H., Adler S.G., Barratt J., i in., Postępowanie w chorobach kłębuszków nerkowych Podsumowanie wytycznych KDIGO 2021, <i>Med. Prakt.</i> , 2022; 2: 45–75
Patel 2006	Patel M., Clarke A. M., Bruce I. N. i in., The prevalence and incidence of biopsy-proven lupus nephritis in the UK: Evidence of an ethnic gradient. <i>Arthritis Rheum</i> 2006; 54:2963-9
Peleg 2020	Peleg Y., Bomback A. S., Radhakrishnan J., The Evolving Role of Calcineurin Inhibitors in Treating Lupus Nephritis. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2020; 15(7):1066-1072
Phuti 2020	Phuti A., Hodkinson B., Tikly M. i in., Schneider M. 'The feeling of not being entitled to something': fertility, pregnancy, and sexuality among women with systemic lupus erythematosus in South Africa. <i>Scand J Rheumatol</i> 2020; 49:214-220
PLD.050.82.2021. AK	Miłkowski M., PLD.050.82.2021.AK, https://federacjaonkologiczna.pl/wp-content/uploads/2022/05/i28810-o11.pdf , MZ 2021 (data dostępu: 17.03.2023 r.)
Ponticelli 2021	Ponticelli C, Reggiani F, Moroni G. Old and New Calcineurin Inhibitors in Lupus Nephritis. <i>J Clin Med</i> 2021; 10(21)
Reppe Moe 2019	Reppe Moe S. E., Molberg Ø., Strøm E. H. i in., Assessing the relative impact of lupus nephritis on mortality in a population-based systemic lupus erythematosus cohort. <i>Lupus</i> 2019; 28:818-25
Rovin 2014	Rovin B. H., Parikh S.V., Lupus nephritis: the evolving role of novel therapeutics. <i>Am J Kidney Dis</i> 2014; 63(4):677-90
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
Rozporządzenie MZ 2021	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 spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Schiff 2007	Schiff J., Cole E., Cantarovich M., Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2007; 2(2):374-384
Sprangers 2012	Sprangers B., Monahan M., Appel G. B., Diagnosis and treatment of lupus nephritis flares-an update, <i>Nat Rev Nephrol</i> 2012; 8(12):709-717
Suarez-Fueyo 2016	Suarez-Fueyo A., Bradley S. J., Tsokos G. C., T cells in Systemic Lupus Erythematosus, <i>Curr Opin Immunol</i> 2016; 43:32-38

Referencja	Opis bibliograficzny
Szczeklik 2020	Gajewski P., Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2020
Tamirou 2015	Tamirou F., Lauwerys B.R., Dall'Era M., i in., A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial, Lupus Science & Medicine 2015;2:e000123
Tamirou 2016	Tamirou F., D'Cruz D., Sangle S. i in., Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2016; 75(3):526-31
Tamirou 2021	Tamirou F., Houssiau F. A., Management of Lupus Nephritis. J Clin Med 2021; 10
Tang 2018	Tang Y., Zhang W., Zhu M. i in., Lupus nephritis pathology prediction with clinical indices, Sci Rep 2018; 8:10231
Ugolini-Lopes 2017	Ugolini-Lopes M. R., Seguro L. P. C., Castro M. X. F. i in., Early proteinuria response: a valid real-life situation predictor of long-term lupus renal outcome in an ethnically diverse group with severe biopsy-proven nephritis? Lupus Sci Med 2017; 4:e000213
UKKA 2022	UK Kidney Association, CKD Stages. 2022, https://ukkidney.org/health-professionals/information-resources/uk-eckd-guide/ckd-stages#sthash.XplljVIW.rcosy5Rc.dpbs (data dostępu: 20.03.2023r.)
Ustawa 2011	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
Wang 2018	Wang H., Ren Y.-l., Chang J. i in., A Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence of Biopsy-Proven Lupus Nephritis, Arch Rheumatol 2018; 33(1):17-25
Wang 2010	Wang Y., Ito S., Chino Y. i in., Laser microdissection-based analysis of cytokine balance in the kidneys of patients with lupus nephritis, Clin Exp Immunol 2010; 159:1-10
Weening 2004	Weening J. J., D'Agati V. D., Schwartz M. M. i in., The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited, Kidney Int 2004; 65:521-30
Wiseman 2016	Wiseman S.J., Bastin M.E., Jardine C.L., i in., Cerebral Small Vessel Disease Burden Is Increased in Systemic Lupus Erythematosus, Stroke. 2016;47:2722-2728
Yamada 2002	Yamada M., Yagita H., Inoue H. i in., Selective accumulation of CCR4+ T lymphocytes into renal tissue of patients with lupus nephritis, Arthritis & Rheumatism 2002; 46(3):735-740
Yang 2013_ab	Yang G., Tuomari A., An In-Depth Analysis Of The Prevalence and Socio-Demographic Factors Associated With Lupus Nephritis In Major Industrialized Countries. Abstract presented at: 2013 ACR/ARHP Annual Meeting, 2013, https://acrabstracts.org/abstract/an-in-depth-analysis-of-the-prevalence-and-socio-demographic-factors-associated-with-lupus-nephritis-in-major-industrialized-countries/ (data dostępu: 16.03.2023 r.)
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
BSR 2018	Gordon C., Amisshah-Arthur M. B., Gayed M. i in., The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults, Rheumatology 2018; 57:1-45
EULAR 2023	Fanouriakis A., Kostopoulou M., Andersen J., i in. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update, Ann Rheum Dis 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, Rheum Dis 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), Clinical Kidney Journal, 2023, vol. 16, no. 9, 1384–1402

Referencja	Opis bibliograficzny
Finlandia – lista refundacyjna 2024	Lääkkeiden hintalautakunta, <i>Reimbursable authorized medicinal products and their prices 2024</i> , https://www.hila.fi/en/notices/reimbursable-authorized-medicinal-products-and-their-prices/reimbursable-authorized-medicinal-products-and-their-prices-2024/ (data dostępu: 13.03.2024 r.)
G-BA 2023	Gemeinsame Bundesausschuss, Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a (SGB V) Voclosporin (lupus nephritis); 2023
GGDL 2024	The Government of the Grand Duchy of Luxembourg, Liste positive des médicaments - triée par nom, https://cns.public.lu/dam-assets/legislations/texte-coordonne/liste-positive/2403/2403-liste-pos-assures.pdf (data dostępu: 13.03.2024 r.)
HAS 2023	Haute Autorité de Santé, voclosporin LUPKYNIS 7.9 mg, soft capsule, First assessment 2023
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
MDS 2023	Ministerio DE Sanidad, <i>Acuerdos de la comision interministerial de precios de los medicamentos</i> , https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInteministerial/acuerdosNotaSInformativas/docs/ACUERDOS_CIPM_237.pdf (data dostępu: 13.03.2024 r.)
NICE 2023	NICE, Voclosporin with mycophenolate mofetil for treating lupus nephritis, 2023
SMC 2023	Scottish Medicines Consortium, voclosporin soft capsule (Lupkynis®) Otsuka Pharmaceutical (UK) Ltd, SMC2570
Sozialversicherung 2023	Amtliche Verlautbarung der österreichischen Sozialversicherung im Internet, https://www.ris.bka.gv.at/Dokumente/Avsv/AVSV_2023_0093/AVSV_2023_0093.html (data dostępu: 13.03.2024 r.)
TLV 2023	Tandvårds-Läkemedelförmånsverket, <i>Lupkynis ingår i högkostnadsskyddet</i> , https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2023-02-24-lupkynis-ingar-i-hogkostnadsskyddet.html?query=lupkynis (data dostępu: 13.03.2024 r.)
ZN 2023	Zorginstituut Nederland, WAR CG notulen voclosporine (Lupkynis®) voclosporine (Lupkynis®) voor de behandeling van volwassen patiënten met actieve lupus nefritis van klasse III, IV of V (met inbegrip van gemengde klasse III/V en IV/V), <i>Zorginstituut Nederland</i> 2023