



Rekomendacja nr 34/2024

z dnia 22 kwietnia 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny produktu leczniczego Lupkynis (woklosporyna) we wskazaniu: w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V)

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lupkynis (woklosporyna) we wskazaniu: w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V).

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy produktu leczniczego Lupkynis (woklosporyna, VCS) w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V).

W ocenie klinicznej pod uwagę wzięto wyniki 3 randomizowanych badań AURA-LV, AURORA 1, AURORA 2 (przedłużenie badania AURORA 1) porównujących skuteczność i bezpieczeństwo VCS + mykofenolan mofetylu (MMF) vs MMF + PLC, a ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z pozostałymi wybranymi komparatorami tj. cyklofosfamid w małej dawce (L-CYC); cyklofosfamid w dużej dawce (H-CYC); takrolimus + MMF (TAC + MMF) przeprowadzono porównanie pośrednie NMA. Do analizy włączono także 4 opracowania wtórne (Lee 2021, Lee 2022, Jiang 2023, Dong 2023). Wszystkie schematy terapeutyczne stosowane są w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (GKS).

Analiza wyników badań bezpośrednich wykazała, że terapia VCS + MMF w porównaniu z terapią PLC + MMF dawała m.in. w 24 tyg. ponad dwukrotnie większą szansę osiągnięcia całkowitej odpowiedzi nerek (CRR) i częściowej odpowiedzi nerek (PRR) (AURA-LV i AURORA 1) a na koniec okresu obserwacji badania w 48. tyg. ponad trzykrotny wzrost CRR i ponad dwukrotny PRR (AURA-LV), a w 52. tyg. ponad dwukrotny wzrost CRR i PRR (AURORA 1).

[redacted] dla tych parametrów. W zakresie bezpieczeństwa brak IS różnic obserwowano dla większości ocenianych punktów końcowych, przy czym w grupie stosującej VCS IS częściej niż w grupie z MMF odnotowano występowanie m.in.: SAE, TEAE prowadzące do zgonu (AURA-LV), TEAE związane z leczeniem (AURA-LV, AURORA 1 i AURORA 2 łącznie). Najczęściej raportowanymi SEA w badaniach były: zakażenia, ostre uszkodzenie nerek, nadciśnienie tętnicze.

Wyniki metaanalizy sieciowej [redacted]

[REDAKTOWANE]

Na niepewność wnioskowania na podstawie analizy klinicznej wpływa brak wyników długoterminowych i dotyczących fazy podtrzymującej, liczne ograniczenia badania AURORA 1, a także ograniczona moc statystyczna badania AURORA 2. Ponadto oparte na wynikach porównań pośrednich analizy cechują się metodologicznie niższą wiarygodnością niż w przypadku dostępnych porównań bezpośrednich. Nie odnaleziono badań rzeczywistej praktyki klinicznej co także przekłada się na niepewność wnioskowania. Dodatkowo należy wskazać, że wnioskodawca nie ujął w analizie wszystkich możliwych komparatorów, tj. cyklosporyny.

Z analizy ekonomicznej wnioskodawcy wynika, że stosowanie VCS+MMF w miejsce któregośkolwiek z uwzględnionych komparatorów jest droższe i skuteczniejsze. W obu perspektywach (płatnika publicznego i wspólnej) oszacowany ICUR znajduje się [REDAKTOWANE], o którym mowa w ustawie o refundacji. Niepewność długoterminowej ekstrapolacji wyników dotyczących efektywności klinicznej VCS i MMF opartej na wynikach badań AURORA, których okres obserwacji wyniósł 36 mies. stanowi jednak istotne ograniczenie tej analizy.

Pod uwagę wzięto również wnioski płynące z analizy wpływu na budżet, które wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie prowadzić do [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego o [REDAKTOWANE] w I roku i [REDAKTOWANE] w II roku analizy z perspektywy NFZ. Wnioskowanie na podstawie tej analizy obarczone jest niepewnością wynikającą przede wszystkim z wątpliwości dotyczących wielkości populacji docelowej. Warto dodać, że wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy [REDAKTOWANE] w stosunku do analizy podstawowej w przypadku [REDAKTOWANE].

Włączenie do leczenia VCS dla wnioskowanej grupy pacjentów znajduje odzwierciedlenie w wytycznych klinicznych i opiniach ekspertów klinicznych, niemniej wysokie koszty tej terapii w porównaniu do obecnie refundowanych i brak udowodnionej skuteczności w badaniach bezpośrednich VCS w odniesieniu do większości wybranych komparatorów w tym TAC przekłada się na niepewność w zakresie oszacowania opłacalności terapii w warunkach praktyki klinicznej oraz oszacowania wpływu na budżet. Uwagę zwraca również fakt, że dostępność leku w aptece ogólnodostępnej na receptę w znaczący sposób utrudnia rzeczywistą ocenę skuteczności w praktyce.

Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, zebrane w procesie oceny informacje, Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Lupkynis (voclosporinum), kapsułki miękkie, 7,9 mg, 180 kaps., GTIN: 05038256999927, proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE]

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – ryczałt, w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach nowej grupy limitowej. [REDACTED]

Problem zdrowotny

Toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus SLE) jest chorobą autoimmunologiczną rozwijającą się wskutek złożonych zaburzeń układu odpornościowego, prowadzących do przewlekłego procesu zapalnego w wielu tkankach i narządach.

Nefropatia toczniowa (LN; ICD-10: N08.5, N16.4) rozwija się głównie wskutek odkładania się kompleksów immunologicznych w nerkach. Może przebiegać jako przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek, często z zespołem nerczycowym i/lub postępującym zmniejszeniem GFR; gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek mogące prowadzić do zespołu nefrytycznego (u ~10% chorych z nefropatią toczniową); śródmiąższowe zapalenie nerek z tubulopatią mogące przebiegać pod postacią kwasicy cewkowej dalszej, często z hiperkaliemią. U 10-30% chorych z nefropatią toczniową dochodzi do schyłkowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego.

Częstość występowania SLE w populacji rasy białej wynosi 20-50/100 000 osób, a zapadalność szacuje się na 3-5/100 000 osób rocznie. Szacuje się że u 40% do 60% pacjentów, u których zdiagnozowano SLE ostatecznie rozwinie się LN.

Według danych NFZ w 2022 r. liczebność populacji z rozpoznaniem związanymi z toczniem rumieniowatym i jego powikłaniami nerkowymi (ICD 10: M32, M32.1, M32.8, M32.9, N08.5, N16.4) wynosiła 22 713 pacjentów.

Nie odnaleziono literaturowych danych epidemiologicznych dotyczących bezpośrednio populacji wnioskowanej. Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję szacują, że czynna nefropatia toczniowa klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V) może dotyczyć od około 160 do 810 pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę rekomendacje kliniczne, a także technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych wnioskodawca jako komparatory dla Lupkynis (voclosporinum) uznał stosowane w skojarzeniu ze sterydami: mykofenolan mofetylu (MMF); cyklofosfamid w małej dawce (L-CYC); cyklofosfamid w dużej dawce (H-CYC); takrolimus + MMF (TAC + MMF).

Wybór komparatora uznaje się za prawidłowy, niemniej jednak w ocenie Agencji powinien uwzględnić także cyklosporynę jako możliwą do zastosowania opcję terapeutyczną.

Opis wnioskowanego świadczenia

Voclosporinum (VCS) jest immunosupresyjnym inhibitorem kalcyneuryny, który hamuje kalcyneurynę w sposób zależny od dawki do maksymalnej dawki 1,0 mg/kg mc. Działanie immunosupresyjne prowadzi do hamowania proliferacji limfocytów, produkcji cytokin T oraz ekspresji antygenów powierzchniowych aktywacji komórek T.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Lupkynis (voclosporinum) jest wskazany w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową (ang. lupus nephritis, LN) klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V).

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Odnaleziono badania bezpośrednio porównujące Voclosporinum (VCS) względem tylko jednego komparatora tj. mykofenolan mofetylu (MMF), dla pozostałych uwzględnionych komparatorów cyklofosfamid w małej dawce (L-CYC); cyklofosfamid w dużej dawce (H-CYC); takrolimus + MMF (TAC + MMF) przedstawiono metaanalizę sieciową (NMA).

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono

- badania pierwotne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania VCS + MMF i GKS w porównaniu z PLC + MMF i GKS:
 - AURA-LV randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe (79 ośrodków z 20 krajów), prospektywne, badanie fazy II, w którym uczestniczyli dorośli pacjenci z aktywnym toczniowym zapaleniem nerek klasy III, IV lub V potwierdzonym w biopsji wykonanej w czasie 6 miesięcy od badania przesiewowego. W badaniu wykorzystywano dwie dawki VCS niską (23,7 mg – zarejestrowana do stosowania) oraz wysoką H-VCS (39,5 mg), wyniki w dalszej części rekomendacji dotyczą wyłącznie dawki niskiej. Liczba pacjentów N=265 (VCS+MMF n=89; H-VCS+MMF: 88; MMF: 88). Utrata pacjentów w grupie: VCS+MMF 18,0% w tym 11,2% z powodu zgonu, 3,4% wycofanie zgody; MMF 20,5% w tym 1,1% z powodu zgonu, 5,7% wycofanie zgody. Okres obserwacji: 48 tygodni;
 - AURORA 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe (142 ośrodki w 27 krajach) badanie fazy III, w którym uczestniczyli dorośli pacjenci z toczniowym zapaleniem nerek klasy III, IV, V (samodzielnie lub w połączeniu z klasą III lub IV) potwierdzonym w biopsji wykonanej w czasie 2 lat przed badaniem przesiewowym. Liczba pacjentów N= 357 (VCS+MMF n=179, MMF n=178). Utrata pacjentów w grupie VCS+MMF: 8,4% w tym 3,6% z powodu wycofania zgody, 0,6% zgonu; MMF 17,4% w tym 7,9% wycofanie zgody, 28% zgonu. Okres obserwacji: 52 tygodnie;
 - AURORA 2 (przedłużenie badania AURORA 1) podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie, w którym pacjenci kontynuowali to samo leczenie, co przypisane w badaniu AURORA 1. Liczba pacjentów N=216 (VCS+MMF n=116, MMF n=100). Utrata pacjentów w grupie: VCS+MMF 12,9%; MMF 15 (15%) w obu grupach większość to pacjenci którzy wycofali zgodę na udział w badaniu. Okres obserwacji: 24 mies.+wizyta Follow up (FUP) 4 tyg. po zakończeniu leczenia.
- metaanaliza sieciowa (NMA) dla porównania VCS z pozostałymi komparatorami H-CYC, L-CYC oraz TAC+MMF uwzględnia badania:

- opracowania wtórne: 2 metaanalizy sieciowe (Lee 2021, Lee 2022) i 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową (Jiang 2023, Dong 2023)

Nie odnaleziono badań rzeczywistej praktyki klinicznej.

Ocenę ryzyka błędu systematycznego badania AURORA i AURA-LV oceniono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration – ROB2. Wnioskodawca we wszystkich domenach określił je jako niskie. Niemniej Agencja zwraca uwagę, że w badaniu AURORA 2 może wystąpić wysokie ryzyko błędu systematycznego związanego z procesem randomizacji z uwagi na włączenie części pacjentów z badania AURORA 1, na co także zwracał uwagę w rekomendacji NICE 2022.

Wnioskodawca dokonał oceny opracowań wtórnych przy pomocy skali AMSTAR2. Przeglądy systematyczne Lee 2021, Lee 2022 i Dong 2023 charakteryzowały się bardzo niską jakością, a Jiang 2023 - niską jakością.

Szczegółowy opis oraz charakterystyka włączonych badań są ujęte w Analizie Klinicznej (AKL) wnioskodawcy, oraz w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA).

Skuteczność kliniczna

Porównanie bezpośrednie VCS + MMF vs MMF + PLC (AURA-LV, AURORA 1, AURORA 2)

Wyniki istotne statystycznie (IS) na korzyść wnioskowanej interwencji w porównaniu do komparatora odnotowano następujących punktów końcowych:

- Całkowitej odpowiedzi nerek (CRR)¹
 - w 24. tyg. OR=2,03(95% CI: 1,01; 4,05), NNT=8 (95% CI: 5; 100), p=0,046 (AURA-LV); OR=2,23 (95% CI: 1,34; 3,72), NNT=8 (95% CI: 5; 25), p=0,002 (AURORA 1);
 - na koniec okresu obserwacji: w 48 tyg. OR=3,21 (95% CI: 1,68; 6,13), NNT=4 (95% CI: 3; 9), p<0,001 (AURA-LV); w 52. tyg. OR=2,65 (95% CI: 1,64; 4,27), NNT=6 (95% CI: 4; 12), p<0,0001 (AURORA 1);
 - w 30. mies. obserwacji 59,5% (69/116) vs 42% (42/100), OR=2,24 (95% CI: 1,28; 3,92), NNT=6 (95% CI: 4; 25), p=0,005 (AURORA 2)
 - w 6. i 12. mies. obserwacji (w trakcie badania AURORA 1) i w 18., 24. mies. obserwacji (w trakcie AURORA 2), szczegółowe wyniki dostępne w AWA.
- Częściowej odpowiedzi nerek (PRR)².
 - w 24. tyg. [REDAKTOWANE] (AURA-LV); OR=2,43 (95% CI: 1,56; 3,79), NNT=5 (95% CI: 4; 10), p<0,001 (AURORA 1);
 - na koniec okresu obserwacji: [REDAKTOWANE] (AURA-LV); w 52. tyg. OR=2,26 (95% CI: 1,45; 3,51), NNT=6 (95% CI: 4; 13), p<0,001 (AURORA 1);
 - [REDAKTOWANE] (AURORA 2)
 - [REDAKTOWANE] wyniki dostępne w AWA.

¹ Całkowita odpowiedź nerek (CRR) definiowana jako UPCR ≤0,5 mg/mg; eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² lub brak potwierdzonej redukcji eGFR o >20% w stosunku do wartości początkowych. Im większa częstość występowania CRR, tym większa skuteczność leczenia. Definiowana jako klinicznie istotna poprawa czynności nerek podczas fazy indukcyjnej.

² Częściowa odpowiedź nerek (PRR) definiowana jako zmniejszenie wyniku UPCR o ≥50% w stosunku do wartości początkowej. Im większa częstość występowania PRR, tym większa skuteczność leczenia

- Odpowiedniej odpowiedzi nerek (ARR)³ ogółem w 3 letnim okresie obserwacji 87,1% (101/116) vs 73% (73/100), OR=2,49 (95% CI: 1,24; 5,01), NNT=8 (95% CI: 4; 34). (AURORA 1 i AURORA 2 [EMA EPAR 2022]). Wyniki dla poszczególnych okresów obserwacji rocznego, 2 i 3 letniego dostępne w AWA;
- Dobrego funkcjonowania nerek (GRO)⁴ ogółem w 3 letnim okresie obserwacji 66,4% (77/116) vs 54% (54/100), OR=0,56 (95% CI: 0,32; 0,99), p=0,045. (AURORA 1 i AURORA 2 [EMA EPAR 2022]). Wyniki dla poszczególnych okresów obserwacji rocznego i 2 letniego dostępne w AWA;
- Stosunku białka w moczu do kreatyniny (UPCR)
 - Czas do osiągnięcia UPCR $\leq 0,5$ mg/mg - mediana wyniosła 169 (95% CI: 141; 214) VCS+MMF i 372 (95% CI: 295; n/o) MMF +PLC dni; HR=2,02 (95% CI: 1,51; 2,70); p<0,001; AURORA 1
 - Czas do osiągnięcia 50% redukcji UPCR - mediana wyniosła 29 (95% CI: 29; 32) VCS+MMF i 63 (95% CI: 57; 87) MMF +PLC dni; HR=2,05 (95% CI: 1,62; 2,60); p<0,001; AURORA 1
 - średnia zmiana UPCR - różnice IS wykazano dla wszystkich punktów czasowych w badaniach AURA-LV, [REDACTED], szczegółowe wyniki w AWA;
- Jakość życia dla kwestionariusza SELENA-SLEDAI⁵ w 24. tyg. średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (LS)=-6,3 (95% CI: 5,86; -25,6) VCS+MMF vs -4,5 (95% CI: 7,09; -26,12) MMF, p=0,003; w 48. tyg. LS=-7,9 (95% CI: 6,39; -25,8) VCS+MMF vs -5,3 (95% CI: 6,85; -28,8) MMF, p<0,001; wynik SELENA-SLEDAI >6 (n/N) 29,2% (26/89) VCS+MMF vs 53,4% (47/88) MMF, OR=0,36 (95% CI: 0,19; 0,67) (AURA-LV);

Wyniki nie osiągnęły IS różnicy w 36. mies. obserwacji dla CRR i [REDACTED] (zakończenie badania AURORA 2); w 3 roku obserwacji dla GRO; w całym okresie obserwacji dla: zaostrzenia choroby u chorych z ARR⁶ (AURORA 1 i AURORA 2 [EMA EPAR 2022]), redukcji eGFR o >30% (AURORA 1, AURA-LV); dla czasu trwania UPCR $\leq 0,5$ mg/g (AURORA 1) oraz w zakresie jakości życia ocenianych za pomocą kwestionariuszy: [REDACTED].

Porównanie pośrednie – NMA

[REDACTED]

Opracowania wtórne (Lee 2021, Lee 2022, Jiang 2023, Dong 2023)

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

³ Odpowiednia odpowiedź nerek (ARR, ang. *Adequate Renal Response*) zdefiniowano jako utrzymujące się zmniejszenie UPCR do $\leq 0,7$ mg/mg.

⁴ Dobre funkcjonowanie nerek (GRO, ang. *Good Renal Outcome*) zdefiniowano jako osiągnięcie ARR przy równoczesnym braku zaostrzenia choroby według oceny Komitetu ds. Klinicznych Punktów Końcowych (CEC, ang. *Clinical Endpoints Committee*).

⁵ Kwestionariusz SELENA-SLEDAI wyższy wynik wskazuje na większą aktywność choroby, natomiast redukcja wyniku świadczy o poprawie stanu pacjenta

⁶ W ramach zaostrzenia choroby po uzyskaniu odpowiedzi nerek uwzględniano: powtarzalny wzrost UPCR do >1 mg/mg w stosunku do wartości początkowej po odpowiedzi wynoszącej <0,2 mg/mg lub wzrost do UPCR >2 mg/mg w stosunku do wartości początkowej po odpowiedzi pomiędzy 0,2 a 1,0 mg/mg lub podwojenie UPCR dla wartości wyjściowych UPCR >1 mg/mg.

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie VCS + MMF vs MMF + PLC (AURA-LV, AURORA 1, AURORA 2)

W grupie stosującej VCS IS częściej odnotowano występowanie: SAE, TEAE związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia, TEAE prowadzące do zgonu⁷ (AURA-LV), TEAE związane z leczeniem o ciężkim stopniu nasilenia (AURORA 1), TEAE związane z leczeniem (AURA-LV, łącznie AURORA 1 i AURORA 2), TEAE prowadzące do modyfikacji dawki (AURA-LV, AURORA 1). W badaniach najczęściej raportowane SEA to zakażenia, ostre uszkodzenie nerek, nadciśnienie tętnicze.

Porównanie pośrednie - NMA

[Redacted content]

Dodatkowe informacje

ChPL produktu leczniczego Lupkynis (voclosporinum) do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) zalicza: zakażenia górnych dróg oddechowych, niedokrwistość, ból głowy, nadciśnienie tętnicze, kaszel, biegunkę, ból brzucha, zmniejszenie wielkości filtracji kłębuszkowej. Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi były zakażenia (10,1%), ostre uszkodzenie nerek (3%) i nadciśnienie tętnicze (1,9%).

Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami analizy klinicznej są brak wyników długoterminowych i dotyczących fazy podtrzymującej, brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z większością wskazanych komparatorów tj. L-CYC, H-CYC i TAC + MMF [Redacted]

[Redacted] oraz ograniczona moc statystyczna badania AURORA 2. Na niepewność wnioskowania mają wpływ także liczne ograniczenia badania AURORA 1 (m.in. możliwość przedniego stosowania MMF przy czym brak informacji o czasie trwania wcześniejszej terapii MMF oraz o jej skuteczności; brak różnicowania wyników u pacjentów z noworozpoznanym LN w porównaniu nawrotowym LN), a także brak badań z rzeczywistej praktyki klinicznej. Dodatkowo należy wskazać, że w analizie nie ujęto wszystkich możliwych komparatorów tj. cyklosporyny.

Pozostałe wyniki badań i ograniczenia omówiono w AWA i AKL wnioskodawcy.

[Redacted]

⁷ Należy wskazać, że wg EPAR populacja w badaniu AURA-LV była niezbalansowana w randomizacji i w ramieniu VCS znaleźli się pacjenci z gorszym rokowaniem, w tym z wyższym stadium zaawansowania choroby nerek. EMA uznała wyjaśnienia przedłożone wnioskodawcy za wystarczające. Nie obserwowano też AE związanych z leczeniem woklosporyną prowadzących do zgonu w analizowanych bada

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł (3 x 63 460 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Ocena opłacalności stosowania w Polsce w ramach refundacji aptecznej produktu leczniczego Lupkynis (voclosporinum, VCS) w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V), została przeprowadzona z zastosowaniem analizy kosztów-użyteczności (ang. cost utility analysis, CUA).

W analizie przyjęto:

- Interwencja⁸: VCS + mykofenolan mofetylu (MMF);
- komparatory⁹: MMF; cyklofosfamid w obniżonej dawce (L-CYC); cyklofosfamid w podwyższonej dawce (H-CYC); takrolimus + MMF (TAC + MMF).
- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i wspólna (NFZ i pacjenta);
- horyzont czasowy: dożywotni (71 lat);
- uwzględnione koszty: leków (podawanych w terapii początkowej, towarzyszącej i wspomagającej oraz w terapii podtrzymującej), ich przepisywania i podania, rozważanych stanów zdrowia, leczenia zdarzeń/działań niepożądanych oraz opieki paliatywnej.
- dyskontowanie: 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie VCS+MMF w miejsce któregośkolwiek z uwzględnionych komparatorów jest droższe i skuteczniejsze. Dla porównania VCS+MMF z:

[Redacted text]

⁸ Stosowany w skojarzeniu z GKS

⁹ Wszystkie schematy terapeutyczne stosowane są w skojarzeniu z GKS

[Redacted text block]

Oszacowana wartość ICUR niezależnie od perspektywy, znajduje się [Redacted], o którym mowa w ustawie o refundacji.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził analizę:

- deterministyczną – dla kluczowych parametrów [Redacted] w której testowano łącznie 18 scenariuszy.

[Redacted text block]

- probabilistyczną (1 000 symulacji) – wyniki wskazują, iż prawdopodobieństwo, że VCS+MMF jest terapią kosztowo opłacalną i wynosi z perspektywy NFZ dla porównania [Redacted], natomiast dla perspektywy wspólnej dla porównania [Redacted]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy był brak badań bezpośrednio porównujących VCS ze wszystkimi przyjętymi komparatorami tj. H-CYC, L-CYC oraz TAC+MMF i tym samym konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego za pomocą NMA, co przekłada się na niepewność w zakresie uzyskanych wyników.

[Redacted], a także brak ujęcia w modelu wariantu uwzględniającego dłuższy niż 3 letni okres stosowania VCS, czy możliwości ponownego zastosowania leczenia indukcyjnego, np. w przypadku nawrotu choroby.

Pozostałe wyniki badań i ograniczenia omówiono w AWA i AKL wnioskodawcy.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie zachodzą okoliczności wynikające z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lupkynis (VCS, woklosporyna) w leczeniu dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V).

Założenia analizy:

- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), wspólna (NFZ + pacjent), pacjenta;
- horyzont czasowy: 2-letni;
- uwzględnione koszty: leków i ich przepisania oraz podania; rozważanych stanów zdrowia; leczenia zdarzeń/działań niepożądanych, opieki paliatywnej;
- liczebność populacji – [redacted]

Wyniki analizy wskazują, że wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lupkynis będzie się wiązało ze [redacted] wydatków płatnika o [redacted]

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości dla 8 parametrów dotyczących m.in. [redacted]

Wyniki analizy wykazały, że w obu perspektywach największy wpływ miało przyjęcie:

Wyniki szczegółowo przedstawiono w AWA i Analizie Wpływu na Budżet wnioskodawcy.

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy dotyczą oszacowania wielkości populacji docelowej oraz udziału w rynku, na niepewność wnioskowania wpływa także brak oszacowań w dłuższym niż 2. letnim horyzoncie czasowym.

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w AWA.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na

Wdrożenie proponowanego rozwiązania w ocenie wnioskodawcy wpłynie na uwolnienie środków w wysokości

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 3 opracowania wytycznych klinicznych: KDIGO 2024 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), EULAR 2023 (European Alliance of Associations for Rheumatology) oraz GLOSAL 2023 (Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases).

W leczeniu indukcyjnym u chorych z LN klasy III/IV±V, odnalezione dokumenty jako podstawowe opcje stosowane w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (GKS) wymieniają:

- analogii kwasu mykofenolowego (MPAA), np. mykofenolan mofetylu (MMF);
- cyklofosamid w niskich dawkach (L-CYC);
- MPAA i inhibitor kalcyneuryny (CNI), gdy nie stwierdzono ciężkiego upośledzenia czynności nerek (eGFR ≤ 45 ml/min na 1,73 m²). Wśród CNI voclosporina (VCS) lub takrolimus (TAC) stanowią leki preferowane (cyklosporynę należy rozważyć przy braku dostępności VCS lub TAC).
- MPAA / L-CYC + belimumab (BEL).
- H-CYC - w przypadku występowania niekorzystnych czynników prognostycznych.
- Rytuksymab nawracającego lub opornego na leczenie LN.

W opracowaniach podkreślano, że wybór terapii powinien być podjęty w oparciu o indywidualne cechy pacjenta.

W leczeniu podtrzymującym zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki GSK. Ponadto u pacjentów leczonych w ramach leczenia indukcyjnego potrójnymi schematami immunosupresyjnymi, obejmującymi belimumab lub CNI (w tym VCS) rekomendowane jest kontynuowanie leczenia (KDIGO 2024; EULAR 2023).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dla Lupkynisu (voclosporin, VCS) we wnioskowanym wskazaniu w tym 3 pozytywne warunkowo (NICE 2023, SMC 2023, ZIN 2023), 1 negatywną (HAS 2023) oraz 1 ocenę dodatkowej korzyści wynikającą ze stosowania VCS (G-BA).

W rekomendacjach warunkowo pozytywnych zwracano uwagę na skuteczność terapii VCS+MMF w leczeniu pacjentów z LN. Warunki dotyczyły: przestrzegania umowy handlowej i zapewnienia właściwego poziomu ceny (NICE 2023, SMC 2023), zapewnienia aby koszt leczenia VCS nie przekroczył kosztu TAC, finansowania VCS

w przypadku niewystarczającego efektu terapeutycznego leczenia immunosupresyjnego pierwszego rzutu (ZIN 2023).

W rekomendacji negatywnej HAS 2023 uznano, że korzyść kliniczna preparatu Lupkynis jest niewystarczająca w porównaniu z dostępnymi terapiami alternatywnymi.

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Lupkynis (voclosporin, VCS) jest finansowany w

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 01.02.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.2122.2023.10.RBO) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego: Lupkynis (voclosporinum), kapsułki miękkie, 7,9 mg, 180 kaps., GTIN: 05038256999927, we wskazaniu: w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2024 z dnia 22 kwietnia 2024 r. w sprawie oceny leku Lupkynis (woklosporyna) we wskazaniu: w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V)

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2024 z dnia 22 kwietnia 2024 r. w sprawie oceny leku Lupkynis (woklosporyna) we wskazaniu: w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V)
2. Analiza weryfikacyjna „Leku Lupkynis (woklosporyna) we wskazaniu: w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V)”, znak OT.423.0.1.2024; data ukończenia opracowania 11 kwietnia 2024 r.