



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 32/2024 z dnia 22 kwietnia 2024 roku  
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)

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lupkynis (voclosporinum), kapsułki miękkie, 7,9 mg, 180 kaps., GTIN: 0503825699927, 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**

Problem decyzyjny

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

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

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

*Na podstawie badań chorych z LN w Wielkiej Brytanii, Norwegii i Danii częstość występowania LN w Europie szacuje się na około 0,4 do 0,6 na 100 000 osób, z szacunkową częstością występowania LN w tych krajach zawierającą się w zakresie od 4,4 do 14 na 100 000 osób (Eilertsen 2011, Hermansen 2016, Patel 2006). Inny przegląd, oparty na epidemiologicznej bazie danych z 2013 roku wykazał, że ogólna częstość występowania LN (na 100 000 osób) skorygowana według płci i wieku wyniosła 16,1 we Francji, 11,2 w Niemczech, 28,0 we Włoszech, 13,0 w Hiszpanii i 10,3 w Wielkiej Brytanii (Yang 2013 ab). Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących bezpośrednio populacji wnioskowanej tj. obejmującej chorych na LN klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V o IV/V). Grupę docelową, czyli liczbę pacjentów z LN klasy III, IV lub V w Polsce szacuje się na 2775 osób (w wariancie minimalnym 1636 osób, w maksymalnym 3912).*

*Zgodnie z zaleceniami towarzystw naukowych (odnaleziono 3 opracowania wytycznych): KDIGO 2024 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), EULAR 2023 (European Alliance of Associations for Rheumatology) oraz GLOSAL 2023 (Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases) w leczeniu indukcyjnym chorych z LN klasy III/IV±V podstawowymi opcjami stosowanymi w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (GKS) w terapii immunosupresyjnej są:*

- analogii kwasu mykofenolowego (MPAA), np. mykofenolan mofetylu (MMF);*
- cyklofosfamid w niskich dawkach (L-CYC) – schemat EuroLupus;*
- MPAA i inhibitor kalcyneuryny (CNI), gdy nie stwierdzono ciężkiego upośledzenia czynności nerek (eGFR ≤45 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup>);*
- MPAA / L-CYC + belimumab (BEL).*

*Woklosporyna jest inhibitorem kalcyneuryny, syntetyczną pochodną cyklosporyny, wykazującym silniejsze działanie niż cyklosporyna i korzystniejszy profil farmakokinetyczny. Leczenie nie wymaga monitorowania stężenia leku we krwi (lek wykazuje mniejsze interakcje farmakologiczne). Korzystniejszy jest również profil bezpieczeństwa w porównaniu z innymi inhibitorami kalcyneuryny (cyklosporyna i takrolimus), głównie w odniesieniu do nefrotoksyczności oraz wywoływania cukrzycy polekowej.*

*W kontekście zastosowania technologii wnioskowanej – woklosporyny (VCS) wytyczne KDIGO 2024 wskazują m.in., iż w zakresie porównania terapii*

trójlekowej (VCS + GKS w zmniejszanych dawkach + standardowe dawki MMF) względem MMF + GKS (PLC) w przeprowadzonych badaniach RCT uzyskano poprawę w zakresie uzyskania odpowiedzi nerkowej głównie ze względu na wpływ na redukcję białkomoczu. Wskazano również na podobną częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Przy czym wykazania nadal wymaga długoterminowy efekt schematów immunosupresyjnych zawierających CNI na zachowanie funkcji i wydolności nerek.

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

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

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

W wytycznych KDIGO 2024 wskazuje się, że po zakończeniu leczenia indukcyjnego preferowane jest rozpoczęcie leczenia terapią podtrzymującą analogiem kwasu mykofenolowego. Przy czym, u pacjentów leczonych w ramach leczenia indukcyjnego potrójnymi schematami immunosupresyjnymi, obejmującymi belimumab lub CNI (w tym VCS) jako dodatek do standardowej terapii immunosupresyjnej, można kontynuować leczenie potrójnym schematem immunosupresyjnym jako leczenie podtrzymujące. Terapię AZA można rozważyć w szczególnych przypadkach, np. u chorych z nietolerancją lub brakiem dostępu do MMF lub u chorych rozważających ciężę. Według wytycznych EULAR 2023 u chorych leczonych początkowo MMF w monoterapii lub w skojarzeniu z belimumabem lub CNI należy kontynuować stosowanie tych leków, natomiast

AZA lub MMF powinny zastąpić CYC u chorych początkowo leczonych CYC w monoterapii lub w skojarzeniu z belimumabem.

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

Woklosporyna (Lupkynis) zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi stosowana jest 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).

Tego wskazania dotyczy wnioszek refundacyjny.

Produkt leczniczy Lupkynis nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

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

#### Dowody naukowe

Do przeglądu włączono 3 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania VCS + MMF i steroidów (GSK) vs PLC + MMF i GSK: AURA-LV, AURORA 1 oraz AURORA 2. W zakresie pozostałych uwzględnionych komparatorów tj. H-CYC, L-CYC oraz TAC+MMF nie zidentyfikowano badań z porównaniami bezpośrednimi. Ponadto do analizy włączono 4 opracowania wtórne. Nie odnaleziono badań rzeczywistej praktyki klinicznej. W badaniach oceniano całkowitą i częściową odpowiedź nerek. Wykazano IS przewagę wnioskowanej interwencji w zakresie CRR w 24. tyg. leczenia oraz na koniec okresu obserwacji w badaniach AURA-LV (48. tyg.) i AURORA 1 (52. tyg.).

#### Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy i wnioskami z raportu analityków zastosowanie woklosporyny (VCS) w połączeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF) w miejsce uwzględnionych komparatorów jest droższe i skuteczniejsze.

*Koszty refundacji w kolejnych latach są trudne do oszacowania ze względu na możliwość pojawienia się leków odtwórczych oraz refundacji innych technologii medycznych w leczeniu tej grupy pacjentów.*

**Główne argumenty decyzji:**

- *brak udowodnionej przewagi skuteczności nad TAC w badaniach bezpośrednich;*
- *istotne ograniczenia analizy klinicznej;*
- *negatywne rekomendacje niektórych Agencji HTA.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.0.1.2024; „Wniosek o objęcie refundacją leku Lupkynis (woklosporyna) we wskazaniu: w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V); data ukończenia 11 kwietnia 2024 r.