

Liečivo voklosporín (Lupkynis) v kombinácii s mofetil-mykofenolátom na liečbu dospelých pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou triedy III, IV alebo V

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

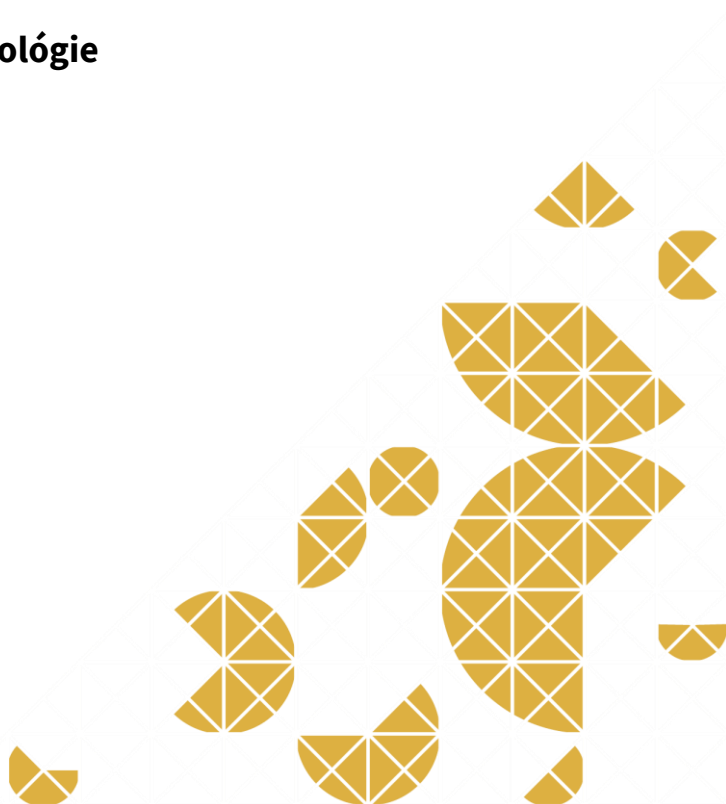
Číslo žiadosti:
31537

ATC skupina:
L04AD03

ŠÚKL kód:
2176E

Publikované dňa:
19.12.2024

Link:
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<https://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <https://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: ZHL106

Obsah

Obsah	3
Použité skratky	4
Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	10
1. Predmet hodnotenia	11
1.1. Výskumné otázky	11
1.2. Inklúzne kritériá	11
2. Metóda	13
2.1. Výskumné podotázky	13
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	13
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	16
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	16
3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)	17
3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)	18
3.4. Opis intervencie (B0001)	21
3.5. Registrácia technológie (A0020)	21
3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)	21
3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	21
3.8. Relevantné komparátory (B0001)	21
3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	22
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	23
4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele účinnosti	23
4.2. Výsledky účinnosti	24
4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele bezpečnosti	28
4.4. Výsledky bezpečnosti	29
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	30
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	32
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	32
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	35
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	36
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	38
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR	38
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty	39
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	40
7.1. Etická analýza	40
7.2. Organizačné aspekty	41
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	41
7.4. Právne aspekty	42
8. Zdroje	44
9. Apendix	46
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami	46
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	46

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	11
Tabuľka 2: Triedy LN	17
Tabuľka 3: Kategórie GFR podľa KDIGO	17
Tabuľka 4: Liečba pacientov s LN podľa konzultovaného odborníka na nefrológiu	21
Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií	23
Tabuľka 6: Výsledky štúdie AURORA 1 (ITT populácia) – OR (95 % CI)	25
Tabuľka 7: Výsledky štúdie AURORA 2 (ITT populácia) – OR (95 % CI)	26
Tabuľka 8: Výsledky NMA v ukazovateli CRR – OR (CrI), výsledky účinnosti liečob voči referenčnej liečbe MMF	26
Tabuľka 9: Výsledky NMA v ukazovateli CRR – OR (CrI), výsledky účinnosti liečob	27

Tabuľka 10: Výsledky NMA v ukazovateli PRR – OR (CrI), výsledky účinnosti liečob voči referenčnej liečbe MMF....	27
Tabuľka 11: Výsledky NMA v ukazovateli PRR – OR (CrI), výsledky účinnosti liečob	28
Tabuľka 12: Výsledky NMA v ukazovateľoch bezpečnosti - SAE a AE stupňa 3, 4, 5; OR (95 % CrI)	29
Tabuľka 13: Výsledky NMA v ukazovateľoch bezpečnosti - TRAE; OR (95 % CrI)	29
Tabuľka 14: Výsledky základného scenára predloženého DR	35
Tabuľka 15: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	35
Tabuľka 16: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	36
Tabuľka 17: Odhad odborníkov pre DR o počte pacientov vhodných na liečbu a výške penetrácie	39
Tabuľka 18: Predpokladaná penetrácia trhu VCS + MMF v ČR podľa DR	39
Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na obdobia	39

Obrázky

Obrázok 1: Odporúčané liečebné postupy pre liečbu LN triedy III, IV a V podľa KDIGO	19
Obrázok 2: Odporúčané liečebné postupy v udržiavacej liečbe LN	20
Obrázok 3: Manažment pacientov s LN triedy V	20

Použité skratky

AD	z angl. active disease - aktívne ochorenie
AE	z angl. adverse event - nežiaduca udalosť
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
CI	z angl. confidence interval - interval spoľahlivosti
CKD	z angl. chronic kidney disease - chronické ochorenie obličiek
CR	Complete response - Kompletná odpoveď
CrI	z angl. credible interval - interval hodnovernosti
CRR	z angl. complete renal response - kompletná renálna odpoveď
DR	Držiteľ registrácie
EAG	z angl. evidence assessment group - pracovná skupina pre hodnotenie dôkazov pre NICE
EMA	European Medicines Agency - Európska lieková agentúra
EORTC-QLQ-C30	Dotazník European Organization for Research and Treatment of Cancer – Dotazník Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny
EQ-5D-5L	The EuroQol five-dimensions – Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí, 5 úrovní odpovede
ESRD	z angl. end-stage kidney disease - konečné štádium ochorenia obličiek
FE	fixné efekty
FER	Farmako-ekonomický rozbor
HAS	La Haute Autorité de santé - Vysoký úrad pre zdravie (francúzska HTA agentúra)
H-CYC	vysokodávkový cyklofosfamid
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment - Hodnotenie zdravotnickej technológie
i.v.	Intravenózna forma
ICUR	Incremental cost-utility ratio - Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov
IPD	Individual patient data - Individuálne patientske dáta
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve
ITT	Intention to treat – populácia pacientov, ktorých bol úmysel liečiť
L-CYC	nízkodávkový cyklofosfamid

LIT	Lupus Impact Tracker
LN	lupusová nefritída
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison – nepriame porovnanie upravené párovaním
MCMC	Monte Carlo Markovové reťazce
MeSH	Medical Subject Headings - Nadpisy medicínskych pojmov
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia
MMF	mofetil-mykofenolát
MPA	kyselina mykofenolová
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
NMA	z angl. network meta-analysis - sieťová meta-analýza
OR	pomer šancí
OS	Celkové prežívanie
OZ	Občianske združenie
PFS	Prežívanie do progresie
PLA	placebo
PRR	z angl. partial renal response - čiastočná renálna odpoveď
QALY	Quality-adjusted life year - Rok života v štandardizovanej kvalite
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia
RE	náhodné efekty
s.c.	Subkutánna forma
SLE	Systémový lupus erythematosus
SMC	Scottish Medicines Consortium - Škótske konzorcium pre lieky
SPC	sumár charakteristík lieku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TRAE	z angl. treatment related adverse events - nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou
UPCR	z angl. urine protein creatine ratio – pomer bielkovín a kreatinínu v moči
VCS	voklosporín
VZP	verejné zdravotné poistenie
ZHL	zrýchlené hodnotenie lieku
ZIN	Zorginstitut Nederland - Holandský inštitút zdravotnej starostlivosti
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Lupkynis v kombinácii s mofetil-mykofenolátom v indikácii liečby pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou triedy III, IV alebo V (vrátane zmiešanej triedy III/V a IV/V), **pokiaľ:**

- **držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne ■■■ € za balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 814,6 €. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z. z.
- **držiteľ registrácie (DR) neupraví indikačné obmedzenie** podľa návrhu NIHO nižšie. DR predložil klinické údaje o účinnosti lieku Lupkynis za 36 mesiacov, pričom liečbu liekom Lupkynis modeluje v modeli nákladovej efektívnosti tiež po dobu 36 mesiacov.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je aj pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z., odporúčame požadovať od držiteľa registrácie (DR) adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu.

Kategorizáciu lieku podmieňujeme zmenou indikačného obmedzenia podľa návrhu NIHO nižšie (pridaný text vyznačený podčiarknutím):

- „Voklosporín je hradený v kombinácii s mofetil-mykofenolátom pri liečbe dospelých pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou triedy III, IV alebo V (vrátane zmiešanej triedy III/V a IV/V). Liečba je hradená maximálne po dobu 36 mesiacov.“

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Systémový lupus erythematosus (SLE) je chronické autoimunitné ochorenie, ktoré postihuje viacero orgánov. Lupusová nefritída (LN) je najčastejšou a najzávažnejšou komplikáciou SLE, postihujúcou až 40 % pacientov. Pri aktívnej LN sú obličky zapálené v dôsledku ukladania imunitných komplexov, čo vyvoláva ďalší zápal a poškodenie tkaniva obličky. Ak sa aktívna LN nelieči, môže viesť k chronickému ochoreniu obličiek (angl. chronic kidney disease, CKD), až k terminálnemu štádiu renálneho zlyhania (angl. end-stage renal disease, ESRD). U 25 % pacientov s LN sa do 10 rokov rozvinie ESRD. ESRD má závažné klinické dôsledky, vrátane vysokej miery úmrtnosti a potreby nákladnej terapie, ako je dialýza alebo transplantácia obličky.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **VCS + MMF** = voklosporín + mofetil-mykofenolát
- Komparátorom je:
 - **MMF** = mofetil-mykofenolát
 - **L-CYC** = cyklofosamid v nízkych dávkach

Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **VCS + MMF preukázal prínos v liečbe pacientov s LN triedy III, IV a V (vrátane zmiešanej triedy III/V a IV/V).** Prínos VCS + MMF voči placebo (PLA) + MMF bol preukázaný na základe klinickej štúdie AURORA 1 po 12 mesiacoch liečby a jej pokračovaním v štúdiu AURORA 2 po 24 a 36 mesiacoch liečby. Štúdia AURORA (1 + 2) porovnávala liečbu intervenciou VCS + MMF voči komparátoru MMF u populácie pacientov s LN triedy III, IV a V (vrátane tried III/V a IV/V). Prínos VCS + MMF voči L-CYC bol preukázaný na základe predloženej sieťovej meta-analýzy (angl. network meta-analysis, NMA).
- **Celkové prežítie (angl. overall survival, OS) nebolo v štúdiách sledované.**
- **Kompletnú renálnu odpoveď** (angl. complete renal response, CRR) **dosiahlo v 52. týždni 41 % pacientov v ramene s VCS + MMF oproti 23 % v ramene s PLA + MMF so štatisticky významným**

a klinicky relevantným pomerom šanci¹ (angl. odds ratio, OR) = 2,65 (95 % CI: 1,64 – 4,27). Po 24. mesiaci liečby bol prínos štatistický významný ale nebol klinicky relevantný s OR = 1,81 (95% CI: 1,04 – 3,16) a po 36. mesiaci liečby nebol prínos klinicky relevantný a bol na hranici štatistickej významnosti s OR = 1,74 (95% CI: 1,00 – 3,03).

VCS+MMF voči L-CYC [redacted] **prínos v CRR** [redacted] **OR =** [redacted] (CrI: [redacted] – [redacted]) v modeli fixných efektov NMA.

- **Čiastočnú renálnu odpoveď** (angl. partial renal response, PRR) **dosiahol v 52. týždni 70 % pacientov v ramene s VCS + MMF oproti 52 % v ramene s PLA + MMF so štatisticky významným OR = 2,26** (95 % CI: 1,45 – 3,51). Po 24. mesiaci liečby VCS + MMF dosiahol voči PLA + MMF štatisticky významné OR = 2,68 (95 % CI: 1,46 – 4,91) a po 36. mesiaci liečby bol nebol prínos v PRR štatisticky významný s OR = 1,39 (95 % CI: 0,75 – 2,58).

VCS+MMF vs. L-CYC [redacted] **prínos v PRR s OR =** [redacted] (CrI: [redacted] – [redacted]) v modeli fixných efektov NMA.

- **Pri kvalite života** DR nepredložil porovnanie VCS + MMF s komparátormi v ukazovateli kvality života. Identifikovali sme porovnanie kvality života VCS + MMF voči MMF v štúdií AURORA na základe dotazníkov SF-36, Lupus Impact Tracker a LupusPRO. V dotazníkoch neboli pozorované štatisticky a klinicky významné rozdiely v kvalite života pacientov na VCS + MMF voči MMF. Predložená NMA neobsahovala porovnanie kvality života VCS + MMF voči L-CYC. Iné porovnanie sme neidentifikovali. Kvalitu života pacientov na liečbe VCS + MMF voči L-CYC tak nebolo možné vyhodnotiť.
- **Z hľadiska bezpečnosti je liečba VCS + MMF voči MMF spojená s podobným výskytom závažných nežiaducich udalostí** (angl. serious adverse events, SAE) (21 % v oboch ramenách) **a nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou** (angl. treatment related adverse events, TRAE) (4 % v oboch ramenách). Profil nežiaducich udalostí bol medzi skupinami podobný, pacienti na VCS mali častejšie infekcie (65 % vs. 57 %), poruchy tráviaceho traktu (47 % vs. 34 %), poruchy nervového systému (26 % vs. 15 %) a vyššiu infestáciu (34 % vs. 17 %). V predloženej NMA VCS + MMF dosiahol voči MMF v ukazovateli SAE a AE stupňa 3, 4, 5 OR = [redacted] (95 % CrI: [redacted] – [redacted]) a v ukazovateli TRAE OR = [redacted] (95 % CrI: [redacted] – [redacted]), [redacted].

DR nepredložil porovnanie bezpečnosti VCS + MMF voči L-CYC. Predložená NMA neobsahovala toto porovnanie. Bezpečnosť VCS + MMF voči L-CYC tak nebolo možné vyhodnotiť.

- **Jednou z Limitácií štúdie AURORA 2 je vysoké riziko skreslenia kvôli tzv. „attrition bias“** – skreslenie spôsobené stratou účastníkov štúdie, ktoré vzniká, keď dôjde k nevyváženému úbytku účastníkov medzi skupinami, čo môže ovplyvniť výsledky štúdie. Absolútne miery udalostí pre všetky výsledky z AURORA 2 sú vystavené vysokému riziku zaujatosti, pretože nezohľadňujú účastníkov, ktorí sa rozhodli neprekračovať do štúdie AURORA 2 (35,2 % z 179 pacientov v ramene s VCS a 43,8 % z 178 pacientov v ramene s PLA). Kvôli možnému narušeniu randomizácie mohla štúdií AURORA 2 chýbať dostatočná štatistická sila na preukázanie účinnosti VCS v sledovaných klinických ukazovateľov.

Štúdie AURORA 1 a 2 boli príliš krátke na zistenie strednodobých a dlhodobých dôsledkov liečby, vrátane vplyvu liečby na progresiu CKD a výsledkov po ukončení užívania VCS. Dôkaz o účinnosti zo štúdie AURORA bol sledovaný iba za obdobie 36 mesiacov. Dĺžku sledovania štúdií považujeme za prijateľnú na hodnotenie renálnej odpovede.

- **Limitáciou NMA je heterogenita populácií zahrnutých štúdií, čo zvyšuje neistotu výsledkov NMA.** Do NMA boli zahrnuté rôzne štúdie s rôznymi definíciami ukazovateľov a rôznymi dĺžkami liečby. V predloženej NMA chýba model náhodných efektov pre základný scenár ukazovateľa PRR.
- **Pacienti na Slovensku môžu mať iné výsledky liečby ako mali pacienti v štúdií AURORA.** V podskupinovej analýze pacienti kaukazského pôvodu na VCS voči pacientom na PLA dosiahli OR = 1,7 (95 % CI: 0,8 – 3,7), ktoré predstavovalo numericky horšie OR, ako dosiahli pacienti iného pôvodu (OR = 2,8 – 4,8). Počet pacientov v štúdií AURORA 1 bol však nízky na to, aby sa dokázal spoľahlivo zistiť rozdiel v účinku medzi podskupinami.

Účinok liečby sa môže líšiť podľa variácií v liečebnom postupe a dĺžke trvania liečby. Je možné, že pacienti, ktorí predtým neužívali MMF budú dosahovať horšie výsledky ako pacienti, ktorí v predchádzajúcej liečbe už mali MMF. V podskupinovej analýze štúdie AURORA 1 pacienti s predchádzajúcou liečbou MMF dosiahli lepšie výsledky ako pacienti, ktorí MMF predtým neužívali (OR

¹ Hranica klinickej relevantnosti prínosu (OR ≥ 2,1) vychádza zo štúdie AURORA 1

s predchádzajúcou liečbou MMF = 5,8 (95 % CI: 2,8 – 11,9) vs. OR bez MMF = 1,3 (95 % CI: 0,6 – 2,5)). Účinnosť VCS sa môže líšiť v závislosti od línie jeho použitia, avšak tento predpoklad nie je možné potvrdiť pre nedostatok dôkazov a rozporuplné výsledky v štúdií AURA-LV.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **VCS + MMF pri požadovanej výške úhrady 814,6 € za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahol režim VCS + MMF voči MMF ICUR vo výške 20,7-tisíc €/QALY a voči L-CYC ICUR vo výške 11,5-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota pri danom nastavení je pre rok 2025 vo výške 68,0-tisíc €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje VCS + MMF ICUR voči MMF vo výške 74,0-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 45,3-tisíc €/QALY. VCS + MMF dosahuje klinický prínos voči MMF [redacted] QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške [redacted]-tisíc €.

Podľa NIHO nastavenia dosahuje VCS + MMF ICUR voči L-CYC vo výške 39,6-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 68,0-tisíc €/QALY. VCS + MMF dosahuje klinický prínos voči L-CYC [redacted] QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške [redacted]-tisíc €.

Aby liek Lupkynis bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške [redacted] €, čo predstavuje zľavu [redacted] % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekárni vo výške 814,6 €.

- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s vysokou neistotou**, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z., odporúčame požadovať od držiteľa registrácie (DR) adekvátnu dodatočnú zľavu (nad rámec [redacted] %), ktorá zníži túto neistotu. Hlavný zdroj neistoty sú odhadované prechodové pravdepodobnosti vychádzajúce z nízkeho počtu udalostí zo štúdie AURORA 1 a prechodové pravdepodobnosti vychádzajúce zo štúdie AURORA 2 s rizikom skreslenia. Medzi ďalší zdroj neistoty patrí rozdiel v externej validite štúdie AURORA a očakávanej patientskej populácie na Slovensku.
- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:

Úpravy so zverejneným vplyvom (zoradené podľa veľkosti vplyvu):

- Odstránenie úmrtí v stavoch CKD 1 – 3a AD, CRR, PRR
- Použitie rovnakých prechodových pravdepodobností po ukončení iniciálnej liečby medzi ramenami podľa prechodov v ramene MMF
- Zmena dĺžky užívania L-CYC na 3 mesiace
- Odstránenie započítania odpadu, ktoré predpokladá vyhodenie všetkých skúmaviek v balení pri jednom podaní L-CYC
- Aktualizácia nákladov na podanie L-CYC, zohľadnenie aj ambulantného podania L-CYC
- Náklady na odpad pri perorálnej liečbe sú započítané ako náklady na polovicu nespotrebovaného balenia v každom ramene
- Náklady boli aktualizované podľa platného ZKL

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Lupkynis pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od zaradenia vo výške [redacted] mil. € a čistý dopad liečby liekom Lupkynis vo výške [redacted] mil. €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s vysokou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu počtu pacientov vhodných na liečbu liekom Lupkynis a z odhadovanej penetrácie trhu.

Zmena a doplnenie indikačného obmedzenia:

- **Požadujeme upraviť (zúžiť) indikačné obmedzenie tak, aby liečba liekom Lupkynis bola hradená po dobu maximálne 36 mesiacov.** DR predložil údaje o účinnosti lieku Lupkynis za obdobie 36 mesiacov, čo zodpovedalo dostupným údajom o účinnosti zo štúdií AURORA. DR liečbu liekom Lupkynis

modeluje v modeli nákladovej efektívnosti tiež len za obdobie 36 mesiacov, po ktorom sa pokračuje v udržiavacej liečbe iným liečivom. Rovnaká podmienka je uvedená aj v indikačnom obmedzení úhrady v Českej republike.

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	31.01.2024
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	01.02.2024
Začiatok NIHO hodnotenia	01.08.2024 ²
Vydanie NIHO hodnotenia	19.12.2024
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	141 dní
Trvanie od rozhodujúceho začiatku plynutia lehoty po vydanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	323 dní

² Zákonomom 175/2024 Z. z. vznikla NIHO povinnosť od 1.8.2024 hodnotiť všetky žiadosti o kategorizáciu, vrátane dovtedy nerozhodnutých žiadostí.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva voklosporín v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa voklosporín zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva voklosporín?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. Population)	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systémový lupus erythematosus s postihnutím orgánov alebo systémov • MKCH-10³: M32.1 <p>Populácia podľa EMA⁴</p> <ul style="list-style-type: none"> • V kombinácii s mofetil-mykofenolátom je indikovaný dospelým pacientom na liečbu aktívnej lupusovej nefritídy (LN) triedy III, IV alebo V (vrátane zmiešanej triedy III/V a IV/V). <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • V kombinácii s mofetil-mykofenolátom pri liečbe dospelých pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou triedy III, IV alebo V (vrátane zmiešanej triedy III/V a IV/V). • Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Návrh preskripčného obmedzenia: NEF (nefrológ), REU (reumatológ).
Intervencia (z angl. Intervention)	Voklosporín + mofetil-mykofenolát (VCS + MMF)
Komparátor (z angl. Control)	<ul style="list-style-type: none"> • Mofetil-mykofenolát/kyselina mykofenolová (MMF/MPA) • Nízkodávkový cyklofosfamid (L-CYC)
Ukazovatele (z angl. Outcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRR (z angl. complete renal response; kompletná renálna odpoveď) • PRR (z angl. partial renal response; čiastočná renálna odpoveď) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁵ a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events, SAE)

³ Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

⁴ EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

⁵ EQ-5D je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

	<ul style="list-style-type: none"> • Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu
Dizajn štúdií (z angl. S tudy design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich
Ekonomické hodnotenie	Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.

2. Metóda

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Jedná sa o zrýchlené hodnotenie zdravotníckej technológie v indikácii, v ktorej je na základe žiadosti predpokladaný relatívne nižší čistý dopad na rozpočet VZP. Aplikovanie rozdielneho prístupu k rozsahu hodnotení (teda používanie tzv. „adaptívneho hodnotenia zdravotníckych technológií“) z dôvodu dopadu na rozpočet je používané aj v zahraničí. Cieľom je efektívne zameranie analytických kapacít najmä na technológie s najväčším dopadom na rozpočet a rýchlejšia dostupnosť nových technológií pre pacientov. Rovnako ako pri štandardnom hodnotení, aj pri zrýchlenom hodnotení NIHO dbá na dodržanie všetkým platných právnych predpisov. Rozdiel oproti štandardnému hodnoteniu spočíva v rozsahu relevantných zdrojov, ktoré NIHO preveruje, v hĺbke ich preverovania a v rozsahu písaného textu v hodnotení. V zrýchlenom hodnotení napríklad neuvádzame všetky údaje a nastavenia držiteľa registrácie verejne dostupné vo farmako-ekonomickom rozbere, ale iba stanoviská NIHO k jednotlivým aspektom.

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje)
- Klinické postupy vypracované KDIGO⁶ a EULAR/ERA-EDTA⁷
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed)
- Hodnotenie NIHO č. ZHL97
- Hodnotenie EMA
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁸, SÚKL⁹)
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC)
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií
- Konzultácie s klinickými odborníkmi a ďalšie zdroje

Pre účely zapojenia odborníkov a patientskych organizácií bolo dňa 24.10.2024 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 8.11.2024. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia. V procese hodnotenia sme dňa 23.10.2024 kontaktovali odborníkov na reumatológiu a nefrológiu so špecifickými otázkami za účelom konzultácie klinickej praxe na Slovensku.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

⁶ KDIGO z angl. Kidney Disease Improving Global Outcomes

⁷ EULAR/ERA-EDTA z angl. European League Against Rheumatism–European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association

⁸ NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence

⁹ SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 €, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 €.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hradeným na Slovensku (DR si neohrozí cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc € je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc € za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať

z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčiernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia

(A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie [1]

Systémový lupus erythematosus (SLE) je chronické autoimunitné ochorenie, ktoré postihuje viacero orgánov. SLE vzniká, keď imunitný systém vytvára protilátky proti vlastným bunkám tela, čo vedie k tvorbe a ukladaniu imunitných komplexov. Tie spúšťajú zápalové reakcie, ktoré poškodzujú tkanivá, ako sú obličky, koža, pľúca, srdce či nervový systém. SLE prebieha vo fázach vzplanutia a remisie, pričom závažné prípady môžu viesť k zlyhaniu obličiek alebo kardiovaskulárneho systému. Renálne prejavy môžu byť prvým symptomatickým nálezom, zvyčajne sa objavia niekedy počas prvých piatich rokov od stanovenia diagnózy SLE.

Lupusová nefritída (LN) je najčastejšou a najzávažnejšou komplikáciou SLE, postihujúcou až 40 % pacientov. Pri aktívnej LN sú obličky zapálené v dôsledku ukladania imunitných komplexov, čo vyvoláva ďalší zápal a poškodenie tkaniva obličky. Prejavuje sa zvýšenou proteinúriou, hematúriou, rastom sérového kreatinínu a abnormálnym močovým sedimentom. Ak sa aktívna LN nelieči, môže viesť k chronickému ochoreniu obličiek (angl. chronic kidney disease, CKD), až k terminálnemu štádiu renálneho zlyhania (angl. end-stage renal disease, ESRD). U 25 % pacientov sa do 10 rokov rozvinie ESRD. ESRD má závažné klinické dôsledky, vrátane vysokej miery úmrtnosti a potreby nákladnej terapie, ako je dialýza alebo transplantácia obličky. Udržiavacia liečba a pravidelné monitorovanie môžu znížiť ich frekvenciu a závažnosť. Pri neaktívnej LN zápal ustúpil, zvyčajne po úspešnej liečbe, no často zostáva reziduálne poškodenie obličiek.

Klasifikácia [1, 2]

LN sa delí na šesť tried (pozri Tabuľka 2). Triedy I a II predstavujú mierne formy s minimálnym postihnutím glomerulov. Trieda III a IV sú závažnejšie a zahŕňajú rozsiahly zápal a poškodenie glomerulov. Trieda V je spojená s ťažkou proteinúriou, a trieda VI značí nevratné poškodenie obličiek.

LN môže viesť k CKD. Triedy LN často korelujú so závažnosťou CKD. Zatiaľ čo klasifikácia LN (triedy I – VI) sa zameriava na histopatologické zmeny v obličkách, štádiá CKD (1 – 5) hodnotia funkciu obličiek podľa glomerulárnej filtrácie (eGFR) a prítomnosti albuminúrie (pozri Tabuľka 3).

Tabuľka 2: Triedy LN

Trieda	Kľúčové charakteristiky	Klinické prejavy
Trieda I	Minimálna mezangiálna LN: normálne glomeruly na svetelnej mikroskopii, mezangiálne depozity na elektrónovej mikroskopii.	Zvyčajne asymptomatická, bez významnej proteinúrie alebo hematurie.
Trieda II	Mezangiálna proliferatívna LN: mezangiálna hypercelularita a expanzia matrixu.	Mierna proteinúria, možná hematuria, normálna renálna funkcia.
Trieda III	Fokálna LN: postihnutie < 50 % glomerulov so segmentálnou alebo globálnou endokapilárnou proliferáciou.	Proteinúria, hematuria, mierny až stredný pokles renálnej funkcie.
Trieda IV	Difúzna LN: postihnutie \geq 50 % glomerulov s rozsiahlymi endokapilárnymi zmenami.	Ťažká proteinúria, hematuria, hypertenzia, výrazné renálne dysfunkcie.
Trieda V	Membránová LN: zhrubnutá glomerulárna bazálna membrána so subepiteliálnymi imunitnými depozitmi.	Ťažká proteinúria, nefrotický syndróm, s alebo bez hematurie, normálna alebo mierne znížená renálna funkcia.
Trieda VI	Pokročilá sklerotická LN: \geq 90 % glomerulov globálne sklerotických, čo značí chronické, ireverzibilné poškodenie.	Závažné renálne poškodenie, často CKD štádium 4 – 5, progresia do terminálneho renálneho zlyhania (ESRD).

Zdroj: [3]

Tabuľka 3: Kategórie GFR podľa KDIGO

GFR kategória	GFR (ml/min/1,73 m ²)	Popis
G1	\geq 90	normálna až vysoká miera filtrácie
G2	60-89	mierne znížená miera filtrácie*
G3a	45-59	mierne až stredne znížená miera filtrácie
G3b	30-44	stredne až výrazne znížená miera filtrácie
G4	15-29	výrazne znížená miera filtrácie
G5	< 15	zlyhanie obličiek

*v porovnaní s úrovňou mladých dospelých

V prípade absencie poškodenia obličiek kategórie G1 a G2 nespĺňajú kritériá CKD

Zdroj: [2]

Závažnosť a symptómy [1]

- LN významne zhoršuje prežívanie pacientov, pričom je spojená so 6 – 9-násobne vyšším rizikom úmrtnosti v porovnaní s bežnou populáciou. Pacienti s LN majú výrazne vyššie riziko úmrtia ako pacienti so SLE bez obličkového postihnutia.
- Päťročná miera prežívania pacientov pri LN sa pohybuje medzi 83 – 93 %, desaťročná medzi 74 – 84 %.
- Pacienti s ESRD majú horšiu prognózu, s päťročnou úmrtnosťou od začiatku dialýzy medzi 17 % a 49 %.

3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

Diagnostika [1]

Odporúčané laboratórne testy na vyšetrenie renálnych funkcií u pacientov so SLE zahŕňajú:

- Stanovenie hladiny dusíka močoviny v krvi
- Stanovenie kreatinínu v sére
- Analýzu moču (na kontrolu bielkovín, erytrocytov a močový sediment)
- Stanovenie kreatinínu a bielkovín v moči
- 24-hodinový test moču na klírens kreatinínu a vylučovanie bielkovín
- Podľa Európskej ligy proti reumatizmu a Európskej renálnej asociácie (angl. European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association, EULAR/ERA-

EDTA), pacienti so SLE s akýmkoľvek príznakom obličkového postihnutia sú kandidátmi na biopsiu obličiek.

3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Liečba

Odporúčania EULAR/ERA-EDTA (2019, 2023) a Pracovnej skupiny na liečbu ochorenia obličiek (2024) (z angl. Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO) [4, 5, 6]:

Ciele liečby dospelých pacientov s LN

- Kompletná klinická odpoveď: Proteinúria < 0,5 – 0,7 g/24 hodín do 12 mesiacov.
- Čiastočná odpoveď: Zníženie proteinúrie o 50 % do 6 mesiacov.
- Pomalší respondenti: Môžu vyžadovať predĺžené časové obdobia pre obnovu proteinúrie.

Indikácie pre imunosupresívnu liečbu

- Trieda III/IV LN: Odporúča sa imunosupresívna liečba, s alebo bez súbežnej CKD.
- Trieda V LN: Odporúča sa imunosupresívna liečba podľa renálnych ukazovateľov. Okrem toho sa u týchto pacientov odporúča liečba inhibítormi renin-angiotenzinového systému (RAS) a lieky na kontrolu tlaku krvi (pozri Obrázok 3).

Iniciálna liečba pre triedy III-IV LN (Obrázok 1)

Liečba zahŕňa imunosupresívnu liečbu v kombinácii s podpornou liečbou – glukokortikoidmi a hydroxychlorochínom. Existuje viacero možností imunosupresívnej liečby, na základe faktorov špecifických pre pacienta sa odporúča zvoliť jedna z nasledujúcich terapií:

- Liečba mofetil-mykofenolátom (MMF alebo aj liečba kyselinou mykofenolovou (MPA) je preferovaná počiatočná liečba u vysokorizikových pacientov s proliferatívnou LN. MMF môže byť preferovaná u pacientov s vysokým rizikom zlých výsledkov.
- Cyklofosfamid v nízkych dávkach (L-CYC) podaný intravenózne je vhodný pre pacientov, ktorí môžu mať problémy s dodržiavaním režimu perorálnych liekov.
- Cyklofosfamid podaný vo vysokých dávkach (H-CYC) podaný intravenózne môže byť zvažovaný pri ťažkých klinických alebo histologických charakteristikách.
- Inhibítory kalcineurínu (angl. calcineurine inhibitors, CNI) ako je voklosporín, takrolimus alebo cyklosporín. Odporúčajú sa u pacientov so zachovanou funkciou obličiek (eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m²) a proteinúriou v nefrotickom rozsahu v dôsledku rozsiahleho poškodenia podocyty. CNI sa môžu použiť aj u pacientov, ktorí netolerujú štandardnú MMF alebo u pacientov nevhodných pre režimy založené na cyklofosfamide.
- Trojitý imunosupresívny režim: Kombinácia belimumabu, glukokortikoidov a buď MMF/MPA alebo L-CYC sa odporúča u pacientov s opakovaným vzplanutím obličiek alebo u pacientov s vysokým rizikom progresie do zlyhania obličiek v dôsledku závažného CKD.
- Alternatívne terapie: Ak štandardné lieky (MPA, cyklofosfamid) nie sú tolerované alebo nedostupné, možno zvažovať azatioprin (AZA) alebo leflunomid. Tieto možnosti však môžu byť spojené s vyšším rizikom vzplanutia choroby a toxicity liekov, čo ich robí menej účinnými ako štandardná liečba.
- Pre pacientov s pretrvávajúcou aktivitou ochorenia alebo nedostatočnou odpoveďou na úvodnú liečbu môže byť alternatívou rituximab.

Celkové trvanie počiatočnej imunosupresie v kombinácii s udržiavacou liečbou má byť aspoň 36 mesiacov. Podľa odporúčaní EULAR z roku 2023 je VCS možnosťou liečby u pacientov s LN v iniciálnej aj následnej terapii v kombinácii s MMF, pričom liečba po dosiahnutí odpovede VCS by mala trvať aspoň 3 roky.

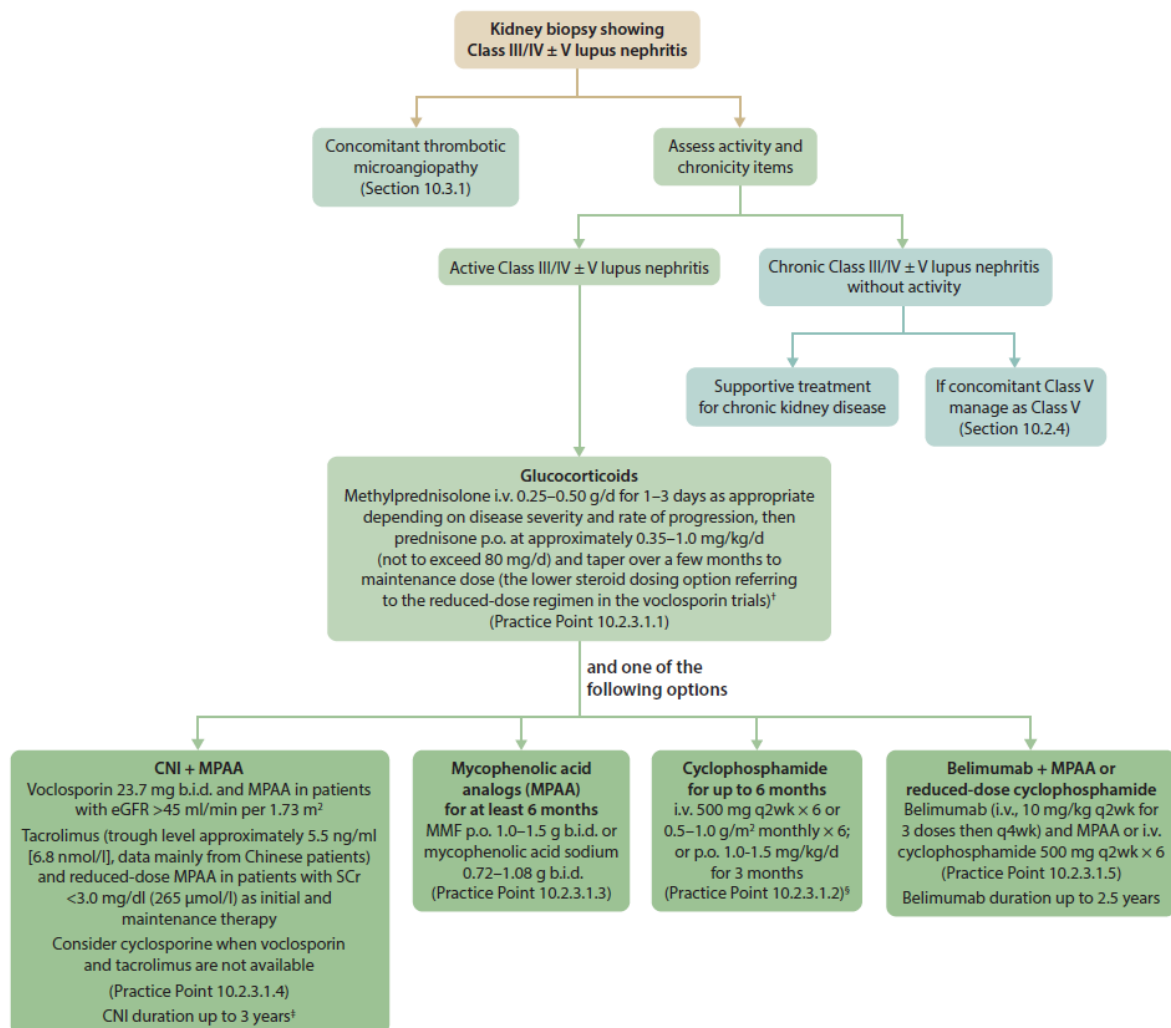
Udržiavacia liečba (Obrázok 2)

Po iniciálnej liečbe nasleduje udržiavacia liečba, ktorá pomáha udržať kontrolu nad ochorením po počiatočnej fáze liečby a postupné znižovanie imunosupresív po stabilnej remisii. Liečivom prvej voľby v udržiavacej liečbe je MMF/MPA. Pre pacientky, ktoré netolerujú MMF alebo zvažujú tehotenstvo, je vhodnou alternatívou AZA. U

pacientov, ktorí pôvodne dostávali trojitý imunosupresívny režim (belimumab alebo CNI plus MPA/cyklofosfamid), môže tento režim pokračovať do udržiavacej fázy.

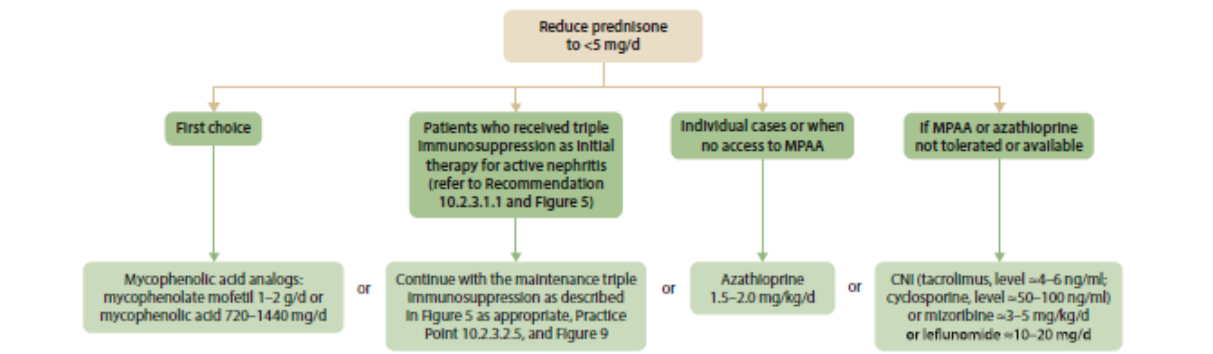
Počas udržiavacej liečby sa majú glukokortikoidy znižovať na najnižšiu možnú dávku. Ak pacienti dosiahnu úplnú klinickú renálnu odpoveď počas 12 mesiacov alebo dlhšie, môže sa zvážiť vysadenie glukokortikoidov. Ak MPAA a AZA nie sú vhodné, ako udržiavacia liečba sa môžu použiť iné alternatívy, ako sú CNI, mizoribín alebo leflunomid, hoci ich účinnosť môže byť nižšia ako pri štandardnej liečbe. Pri recidíve sa nasadí ďalšia dostupná terapia.

Obrázok 1: Odporúčané liečebné postupy pre liečbu LN triedy III, IV a V podľa KDIGO



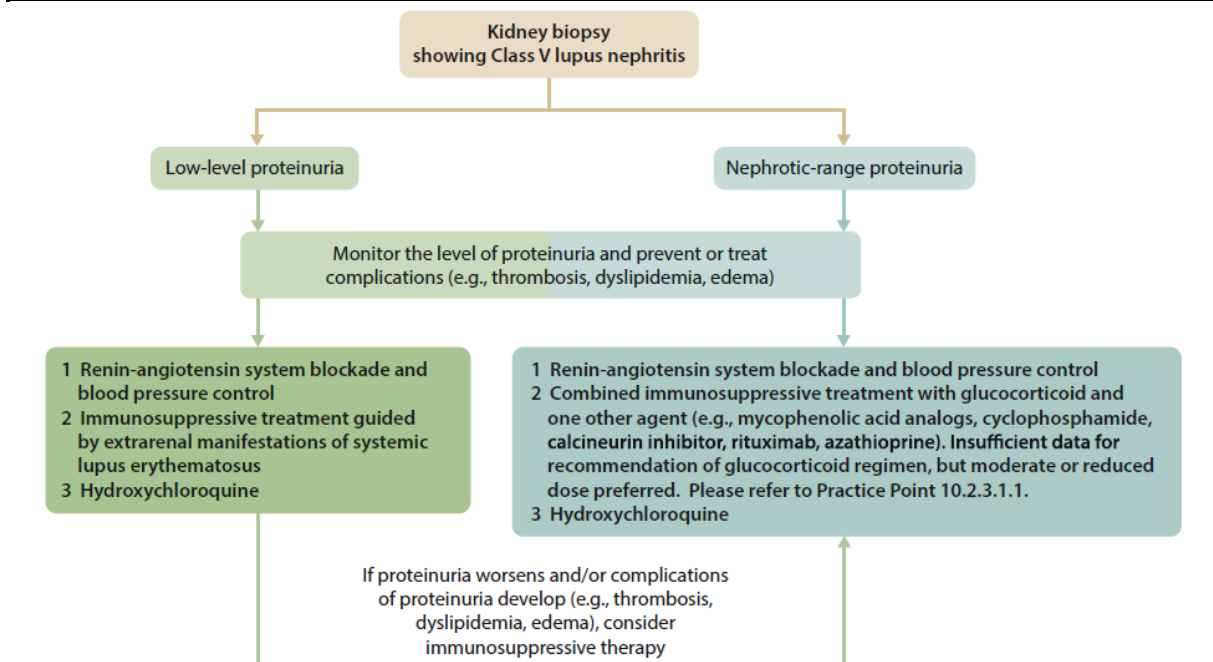
Zdroj: [6]

Obrázok 2: Odporúčané liečebné postupy v udržiavacej liečbe LN



Zdroj: [6]

Obrázok 3: Manažment pacientov s LN triedy V



Zdroj: [6]

Liečba pacientov na Slovensku

Za účelom ozrejmenia klinickej praxe na Slovensku v liečbe LN sme oslovili klinických odborníkov. Podľa konzultovaného odborníka na nefrológiu pacienti na Slovensku sú iniciálne liečení MMF/MPA a L-CYC (Tabuľka 4), čo je v súlade s vyššie popísanými odbornými odporúčaniami. Ostatné terapie sa podľa vyjadrenia odborníka skôr používajú ako udržiavacia liečba po počiatkovej liečbe. Podľa odborníka belimumab bol len nedávno zapracovaný do nefrologických odporúčaní, veľa pacientov na ňom zatiaľ z nefrologickej indikácie nie je.

Odborník uviedol, že MMF/MPA, rituximab a tiež takrolimus sú pre nefrológov v použití u netransplantovaných pacientov ako off-label. Odborník uviedol, že v praxi to znamená, že 4 pracoviská na Slovensku majú na podanie tejto liečby výnimku od Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Ak sa však pacient nedostane k týmto lekármi v koncových nefrologických pracoviskách, liečbu nedostane resp. nie je liečený v súlade s odporúčaniami.

Tabuľka 4: Liečba pacientov s LN podľa konzultovaného odborníka na nefrológiu

Liečba	Zastúpenie (percentá)
MMF/MPA	60 % (ako iniciálna liečba)
Cyklofosfamid v nízkych dávkach (IV)	40 % (ako iniciálna liečba)
Cyklofosfamid vo vysokých dávkach (IV)	5 % (ako iniciálna liečba)
Takrolimus + MMF/MPA	25 %
Cyklosporín + MMF/MPA	2 – 5 %
Belimumab + cyklofosfamid	5 %
Belimumab + MMF	15 %
Azatioprín	5 %
Rituximab	10 – 15%

Zdroj: NIHO spracovanie na základe konzultácie s nefrológom

3.4. Opis intervencie (B0001)

Voklosporín + mofetil-mykofenolát (VCS + MMF) [7, 8]

- Voklosporín (ATC: L04AD03) sa odporúča užívať perorálne dvakrát denne po troch 7,9 mg kapsulách. Každá mäkká kapsula obsahuje 7,9 mg voklosporínu.
- Mofetil-mykofenolát (ATC: L04AA06) EULAR odporúča užívať v dávke 2 – 3 g denne, podľa SPC lieku sa má užívať dvakrát denne po 1 g.

3.5. Registrácia technológie (A0020)

VCS v kombinácii s MMF bol 15.09.2022 registrovaný na európskej úrovni v indikácii dospelých pacientov na liečbu aktívnej lupusovej nefritídy (LN) triedy III, IV alebo V (vrátane zmiešanej triedy III/V a IV/V) [7]. Lupkynis nemá status lieku určeného na ojedinelé ochorenia.

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

VCS + MMF aktuálne na Slovensku nie je kategorizovaný v žiadnej indikácii [9].

3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR navrhuje úhradu za jedno balenie lieku Lupkynis (180x7,9 mg) vo výške 814,6 €, čo zodpovedá maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo verejnej lekární. DR žiada o plnú úhradu na základe verejného zdravotného poistenia (VZP).

Požadované indikačné obmedzenie:

„Voklosporín je hrađený v kombinácii s mofetilmykofenolátom pri liečbe dospelých pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou triedy III, IV alebo V (vrátane zmiešanej triedy III/V a IV/V).“

DR ďalej navrhuje:

- preskripčné obmedzenie: NEF (nefrológ), REU (reumatológ)
- obmedzenie úhrady zdravotnej poisťovne na jej predchádzajúci súhlas.

Navrhované indikačné obmedzenie je v súlade s indikáciou v SPC.

3.8. Relevantné komparátory (B0001)

Za relevantné komparátory VCS + MMF považujeme MMF a cyklofosfamid v nízkych dávkach (L-CYC). DR v žiadosti za komparátora považoval cyklofosfamid vo vysokých dávkach (H-CYC).

DR predložil prieskum z panelu 3 expertov na nefrológiu (1) a reumatológiu (2). Odborníci podľa prieskumu DR uviedli, že v súčasnosti prakticky všetci pacienti s LN dostávajú indukčnú liečbu vysokými dávkami cyklofosfamidu (H-CYC). Uvedená prax sa nezhodovala s medzinárodnými odporúčaniami. Konzultovali sme preto nezávisle viacero odborníkov. Z konzultácii NIHO vyplynulo, že odborníci na reumatológiu posielajú pacientov s LN k odborníkovi na nefrológiu pre vhodné nastavenie liečby (kvôli preskripčným obmedzeniam MMF/MPA a takrolimu). Konzultovaný reumatológ uviedol, že pacienti sú liečení H-CYC, po čom nasleduje zvyčajne liečba AZA, pričom pulzná liečba s L-CYC sa na Slovensku v reumatológii veľmi nevyužíva, lebo je viazaná na pravidelné dvojtyždňové hospitalizácie. Konzultovaný odborník na nefrológiu uviedol zastúpenie jednotlivých liečob v praxi (pozri Tabuľka 4). Priklonili sme sa k odpovedi konzultovaného odborníka na nefrológiu, nakoľko podľa konzultácii zvyčajne nefrológovia nastavujú liečbu pacientov s LN.

Z odporúčaní KDIGO vyplýva, že liečba VCS + MMF sa odporúča najmä v iniciálnej liečbe LN, nie udržiavacej liečbe, kde je preferovaná liečba MMF. Aj odborníci pre NICE uviedli, že VCS + MMF sa bude skôr užívať v iniciálnej liečbe [10]. Režim VCS + MMF sme hodnotili preto ako iniciálnu liečbu, ktorej relevantnými komparátormi sú:

MMF/MPA

- Podľa osloveného odborníka na nefrológiu sa MMF/MPA využíva ako iniciálna liečba LN u 60 % pacientov (pozri Tabuľka 4).
- MMF je zároveň súčasťou medzinárodných odporúčaní, ktoré ho odporúčajú ako jednu z možností imunosupresívnej terapie (pozri 3.3). Podľa EULAR odporúčaní z roku 2019 bol MMF prvou voľbou liečby LN spolu s L-CYC.
- MMF bol hlavným komparátorom podľa NICE nakoľko sa používa v iniciálnej liečbe LN [10]. Aj v Českej republike SÚKL považoval MMF za komparátor [11].
- MMF sa využíva na liečbu LN tzv. off-label, podľa SPC je MFF indikovaný na profylaxiu akútneho odvrhnutia transplantátu po alogénnej transplantácii obličky. MMF/MFA má od MZ SR skupinové povolenie na terapeutické použitie lieku v neschválenej indikácii glomerulárnych nefritíd [12].
- Podľa dát o spotrebe Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) MMF užívalo v roku 2023 35 pacientov so SLE s postihnutím ústrojov alebo systémov (MKCH3.21)[13], čo môže taktiež indikovať silné zastúpenie v liečbe LN na základe predpokladaného počtu liečených pacientov.

L-CYC

- Podľa osloveného odborníka na nefrológiu sa L-CYC využíva ako iniciálna liečba u 40 % pacientov (pozri Tabuľka 4).
- L-CYC je zároveň súčasťou medzinárodných odporúčaní, ktoré ho odporúčajú ako jednu z možností imunosupresívnej terapie (pozri 3.3). Podľa EULAR odporúčaní z roku 2019 bol prvou voľbou liečby LN spolu s MMF.
- Podobne SÚKL považoval L-CYC za komparátor [11].

3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

- **H-CYC** nepovažujeme za relevantný komparátor, nakoľko sa podľa odhadu konzultovaného odborníka využíva iba v 5 % prípadov ako iniciálna liečba LN.
- **Takrolimus + MMF** nepovažujeme za relevantný komparátor, nakoľko sa podľa odhadu konzultovaného odborníka nevyužíva ako iniciálna liečba LN. Podľa dát o spotrebe liekov NCZI sa takrolimus indikoval iba u 1 pacienta v MKCH diagnóze 3.21 v roku 2023 [13].
- **Cyklosporín + MMF, belimumab + cyklofosamid, belimumab + MMF, azatioprín a rituximab** nepovažujeme za relevantné komparátory, nakoľko na základe dostupných údajov a konzultácie s klinickým odborníkom nepredpokladáme v súčasnosti ich relevantné zastúpenie v iniciálnej liečbe LN. Odhad budúceho vývoja zastúpenia jednotlivých liečiv v liečbe LN je neistý.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s aktívnou LN triedy III, IV a V (vrátane zmiešanej triedy III/V a IV/V), u ktorých bol podávaný VCS s MMF a niektorý z komparátorov. Boli nájdené 2 štúdie s placebo (PLA) + MMF. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedali 2 štúdie vid' Tabuľka 5.

DR v žiadosti dokazuje účinnosť VCS + MMF voči rôznym liečbam, vrátane komparátorov MMF a L-CYC, pomocou nepriameho porovnania sieťovou meta-analýzou (z angl. network meta-analysis, NMA) vypracovanou spoločnosťou Open Health pre spoločnosť Otsuka v 6/2022 [14].

Tabuľka 5: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT03021499	AURORA 1	VCS + MMF	PLA + MMF	357 (179:178)	ukončená
NCT03597464	AURORA 2	VCS + MMF	PLA + MMF	216 (116:100)	ukončená

VCS – voklosporín; PLA – placebo; MMF – mofetil-mykofenolát

Zdroj: [15, 16]

Štúdia AURORA 1 (NCT03021499) je randomizovaná, kontrolovaná, multicentrická, dvojito-zaslepená štúdia fázy 3 u pacientov s SLE s LN triedy III, IV, V, III/V a IV/V. Štúdia trvala rok, po jej ukončení časť pacientov pokračovala v liečbe a bola sledovaná ďalšie 2 roky v štúdiu AURORA 2 (NCT03597464) pre cieľové trojročné obdobie liečby VCS. Pacienti pokračovali v liečbe, ktorú užívali v štúdiu AURORA 1, pričom bolo zachované dvojité zaslepenie. Zaradení boli pacienti, ktorí sa rozhodli zúčastniť pokračujúcej štúdie a splnili kritériá zaradenia do skúšania – pacienti museli dokončiť liečebný režim ale mohli byť zaradení aj pacienti, ktorí ukončili liečbu a znovu ju začali (kontinuálna liečba imunosupresívnou terapiou bola hlavným kritériom pre zaradenie).

Predložená NMA bola vykonaná v Bayesovskom rámci pomocou Monte Carlo Markovových reťazcov (MCMC) a implementovaná s využitím modelov vyvinutých v pravdepodobnostnom modelovacom jazyku Stan. Predpokladá, že údaje pochádzajú z binomického rozdelenia, pričom logaritmicke šance výsledku pre danú liečbu v špecifikovanej štúdiu sú modelované cez fixný efekt (fixed effect, FE) alebo náhodný efekt (random effect, RE) logistickým regresným modelom.

Čas analýzy dát

V štúdiu AURORA 1 boli pacienti sledovaní 12 mesiacov. V štúdiu AURORA 2 boli pacienti sledovaných ďalších 24 mesiacov. Pacienti v štúdiu AURORA 2 tak boli dokopy sledovaní (od začiatku štúdie AURORA 1) do najviac 36 mesiacov.

NMA obsahuje iba dáta za štúdiu AURORA 1, nezahŕňa dáta zo štúdie AURORA 2 [14, str. 165]. Čas sledovania bol jedným z hlavných zdrojov rozdielov medzi štúdiami, preto NMA zahŕňa aj analýzu scenárov, v ktorých sú porovnané štúdie podľa času sledovania:

- základný scenár zahŕňa siet' so štúdiami bez ohľadu na čas sledovania
- scenár 1 zahŕňa iba štúdie so 6-mesačným sledovaním
- scenár 2 zahŕňa iba štúdie s 1-ročným a dlhším sledovaním

Väčšina zahrnutých štúdií mala maximálne sledovanie do jedného roku.

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Celkové prežívanie (OS) nebolo ani v jednej štúdiu sledované ako ukazovateľ účinnosti.

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Kompletná renálna odpoveď (complete renal response, CRR) [14, 15, 16]

AURORA 1

- Ukazovateľ CRR bol v štúdiu definovaný ako zložený ukazovateľ z pomeru bielkovín a kreatinínu v moči (angl. urine protein creatine ratio, UPCR) 0,5 mg/mg alebo menej, eGFR 60 ml/min alebo viac alebo žiadne potvrdené zníženie eGFR o viac ako 20 % oproti východiskovej hodnote
- Výsledky VCS + MMF vs. PLA + MMF v ukazovateli CRR zo štúdie AURORA 1 sú reportované v tabuľke nižšie (pozri Tabuľka 6)
- VCS + MMF dosiahol voči PLA + MMF CRR OR¹⁰ = 2,65 (95 % CI¹¹: 1,64 – 4,27) v 52. týždni
- VCS + MMF dosiahol voči PLA + MMF CRR OR = 2,23 (95 % CI: 1,34 – 3,72) v 24. týždni
- V 24. týždni 32 % pacientov dosiahlo CRR v ramene s VCS oproti 20 % v ramene s PLA
- V 52. týždni 41 % pacientov dosiahlo CRR v ramene s VCS oproti 23 % v ramene s PLA

AURORA 2

- Výsledky VCS + MMF vs. PLA + MMF v ukazovateli CRR zo štúdie AURORA 2 sú reportované v tabuľke nižšie (pozri Tabuľka 7)
- VCS + MMF dosiahol voči PLA + MMF CRR OR = 2,30 (95% CI: 1,30–4,05) po 12. mesiaci liečby
- VCS + MMF dosiahol voči PLA + MMF CRR OR = 1,81 (95% CI: 1,04–3,16) po 24. mesiaci liečby
- VCS + MMF dosiahol voči PLA + MMF CRR OR = 1,74 (95% CI: 1,00–3,03) po 36. mesiaci liečby

NMA

- Výsledky VCS + MMF vs. MMF a L-CYC v ukazovateli CRR z NMA sú reportované v tabuľkách nižšie (pozri Tabuľka 8 a Tabuľka 9)
- VCS+MMF vs. MMF dosiahol CRR OR = ■■■ (CrI¹²: ■■■ – ■■■) v modeli RE a OR = ■■■ (CrI: ■■■ – ■■■) v modeli FE
- VCS+MMF vs. L-CYC dosiahol CRR OR = ■■■ (CrI: ■■■ – ■■■) v modeli FE

¹⁰ Pomer šancí (z angl. Odds ratio, OR)

¹¹ Interval spoľahlivosti (z angl. Confidence interval, CI)

¹² Interval kredibility (z angl. Credibility interval, CrI)

Čiastočná renálna odpoveď (partial renal response, PRR) [14, 15, 16]

AURORA 1

- Ukazovateľ PRR bol v štúdií definovaný ako $\geq 50\%$ zníženie oproti východiskovej hodnote UPCR
- Výsledky VCS + MMF vs. PLA + MMF zo štúdie AURORA sú reportované v tabuľke nižšie (pozri Tabuľka 6).
- V 24. týždni 70 % pacientov dosiahlo CRR v ramene s VCS oproti 50 % v ramene s PLA.
- V 52. týždni 70 % pacientov dosiahlo CRR v ramene s VCS oproti 52 % v ramene s PLA
- VCS + MMF dosiahol voči PLA + MMF PRR OR = 2,26 (95 % CI: 1,45 – 3,51) v 52. týždni
- V štúdií AURORA 1 bol medián času do 50 % zníženia 29 dní v skupine s VCS + MMF, pričom bol významne kratší ako 63 dní v PLA + MMF skupine

AURORA 2

- Výsledky VCS + MMF vs. PLA + MMF v ukazovateli PRR zo štúdie AURORA 2 sú reportované v tabuľke nižšie (pozri Tabuľka 7)
- VCS + MMF dosiahol voči PLA + MMF PRR OR = 3,99 (95 % CI: 1,88 – 8,46) po 12. mesiaci liečby
- VCS + MMF dosiahol voči PLA + MMF PRR OR = 2,68 (95 % CI: 1,46 – 4,91) po 24. mesiaci liečby
- VCS + MMF dosiahol voči PLA + MMF PRR OR = 1,39 (95 % CI: 0,75 – 2,58) po 36. mesiaci liečby

NMA

- Výsledky VCS + MMF vs. MMF a L-CYC v ukazovateli PRR z NMA sú reportované v tabuľkách nižšie (pozri Tabuľka 10 a Tabuľka 11)
- VCS+MMF vs. MMF dosiahol PRR OR = [redacted] (CrI: [redacted] – [redacted]) v modeli FE
- VCS+MMF vs. L-CYC dosiahol PRR OR = [redacted] (CrI: [redacted] – [redacted]) v modeli FE

Tabuľka 6: Výsledky štúdie AURORA 1 (ITT populácia) – OR (95 % CI)

	Voclosporin group (n=179)	Placebo group (n=178)	OR or HR (95% CI)	p value
Primary endpoint*				
Complete renal response at 52 weeks	73 (41%)	40 (23%)	OR 2.65 (1.64-4.27)	<0.0001
Secondary endpoints				
Complete renal response at 24 weeks	58 (32%)	35 (20%)	OR 2.23 (1.34-3.72)	0.002
Partial renal response at 24 weeks	126 (70%)	89 (50%)	OR 2.43 (1.56-3.79)	<0.001
Partial renal response at 52 weeks	125 (70%)	92 (52%)	OR 2.26 (1.45-3.51)	<0.001
Time to UPCR ≤ 0.5 mg/mg, days	169 (141-214)	372 (295-NC)	HR 2.02 (1.51-2.70)	<0.001
Time to 50% reduction in UPCR, days	29 (29-32)	63 (57-87)	HR 2.05 (1.62-2.60)	<0.001

Data are n (%) or median (95% CI), unless otherwise specified. OR=odds ratio. HR=hazard ratio. UPCR=urine protein creatinine ratio. NC=non-calculable. *The model is based on a logistic regression with terms for treatment, baseline UPCR, biopsy class, mycophenolate mofetil use at baseline, and region.

Zdroj: [15]

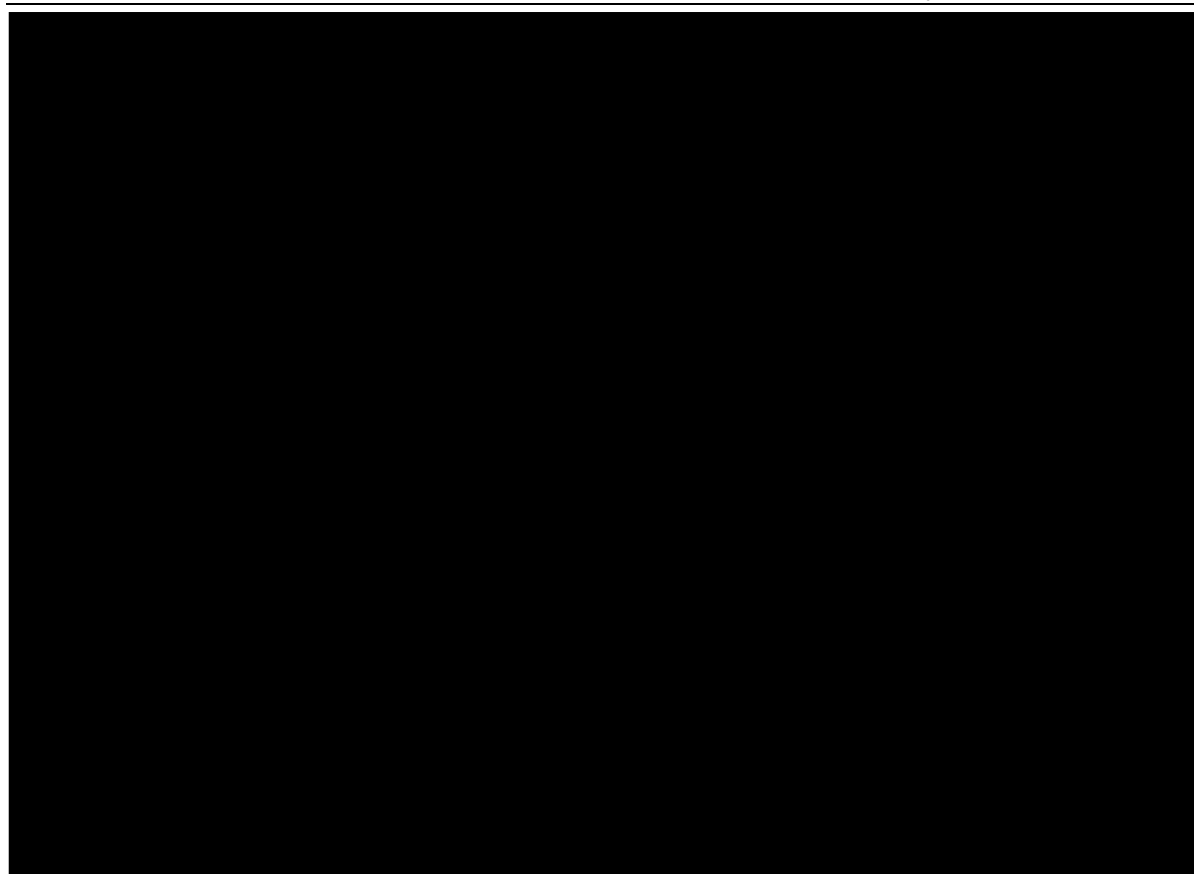
Tabuľka 7: Výsledky štúdie AURORA 2 (ITT populácia) – OR (95 % CI)

Analyses	Voclosporin (n = 116), % (n/n)	Control (n = 100), % (n/n)	OR (95% CI)	P value
CRR				
Month 12	52.6 (61/116)	34.0 (34/100)	2.30 (1.30–4.05)	0.004
Month 24	56.0 (65/116)	43.0 (43/100)	1.81 (1.04–3.16)	0.035
Month 36	50.9 (59/116)	39.0 (39/100)	1.74 (1.00–3.03)	0.051
PRR				
Month 12	89.7 (104/116)	70.0 (70/100)	3.99 (1.88–8.46)	<0.001
Month 24	77.6 (90/116)	58.0 (58/100)	2.68 (1.46–4.91)	0.001
Month 36	74.1 (86/116)	69.0 (69/100)	1.39 (0.75–2.58)	0.290
Proportion with ≤ 0.5 mg/mg UPCR				
Month 12	54.3 (63/116)	34.0 (34/100)	N/A	N/A
Month 24	65.7 (69/105)	54.3 (44/81)	N/A	N/A
Month 36	63.6 (63/99)	49.4 (43/87)	N/A	N/A
Proportion with $\geq 50\%$ UPCR reduction from baseline				
Month 12	89.7 (104/116)	70.0 (70/100)	N/A	N/A
Month 24	85.7 (90/105)	71.6 (58/81)	N/A	N/A
Month 36	86.9 (86/99)	79.3 (69/87)	N/A	N/A
Proportion with $\geq 30\%$ eGFR decrease overall				
	12.1 (14/116)	10.0 (10/100)	N/A	N/A
Good renal outcome overall				
	66.4 (77/116)	54.0 (54/100)	0.56 (0.32–0.99)	0.045
Renal flare overall				
	23.8 (24/101)	26.0 (19/73)	0.85 (0.42–1.73)	0.662
Non-renal flare overall				
	18.1 (21/116)	14.0 (14/100)	1.33 (0.63–2.81)	0.448

* Analysis of AURORA 2 patients (n=216) includes pooled data from AURORA 1 and AURORA 2. Values of proportion data are percentages calculated with the denominator representing the number of patients contributing data at each time point. Patients who withdrew from the study prior to the response assessment or did not have data at the specified timepoint were defined as non-responders in CRR and PRR assessments. Abbreviations: AE, adverse event; CEC, Clinical Endpoints Committee; CI, confidence interval; CRR, complete renal response; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LN, lupus nephritis; MMF, mycophenolate mofetil; N/A, not applicable; OR, odds ratio; PRR, partial renal response; UPCR, urine protein creatinine ratio.

Zdroj: [16]

Tabuľka 8: Výsledky NMA v ukazovateli CRR – OR (CrI), výsledky účinnosti liečob voči referenčnej liečbe MMF



Zdroj: [14]

Tabuľka 9: Výsledky NMA v ukazovateli CRR – OR (CrI), výsledky účinnosti liečob

[Redacted content]	
--------------------	--

Zdroj: [14]

Tabuľka 10: Výsledky NMA v ukazovateli PRR – OR (CrI), výsledky účinnosti liečob voči referenčnej liečbe MMF

[Redacted content]	
--------------------	--

Zdroj: [14]

Tabuľka 11: Výsledky NMA v ukazovateli PRR – OR (CrI), výsledky účinnosti liečob

Zdroj: [14]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

DR nepredložil porovnanie VCS + MMF s komparátormi v ukazovateli kvality života, napriek tomu, že v štúdiu AURORA 1 a AURORA 2 bola meraná kvalita života pomocou dotazníkov SF-36, Lupus Impact Tracker (LIT) a LupusPRO. Identifikovali sme abstrakt od autorov Jolly et al. [17], ktorí zhrnuli výsledky dotazníkov:

- Významné zníženie skóre LIT bolo pozorované u respondentov aj nerespondentov (priemerné zníženie - 11,8 vs. -7,1).
- Priemerný rozdiel v skóre LIT medzi respondentmi a nerespondentmi bol -4,7 (95 % CI: -8,2 – -1,1; p = 0,010), čo presahovalo minimálne dôležitý rozdiel v skóre LIT vo výške 4.
- Významné zlepšenia boli pozorované u respondentov voči nerespondentom v 52. týždni v LupusPRO doménach Bolesť-Životná energia (priemerný rozdiel 5,2, p = 0,02), Emocionálne zdravie (priemerný rozdiel 5,3; p = 0,03) a Vzhľad tela (priemerný rozdiel 6,1; p = 0,0048).
- Trendy smerujúce k zlepšeniu pacientov na liečbe VCS + MMF voči pacientom na liečbu MMF boli zaznamenané iba v niektorých týždňoch v doménach Symptómy lupusu, Kognícia a Fyzické zdravie podľa LupusPRO.
- Významné zlepšenia u respondentov boli zaznamenané v doménach SF-36 Emocionálna rola (priemerný rozdiel 6,4; p = 0,009) a Všeobecné zdravie (priemerný rozdiel 5,2; p = 0,008).

4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť VCS v kombinácii s MMF voči MMF bola hodnotená na základe klinickej štúdie AURORA 1, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.1. Pre vyhodnotenie bezpečnostného profilu boli do úvahy brané dáta pacientov, ktorí dostali aspoň 1 dávku liečby.

Bezpečnosť VCS v kombinácii s MMF voči MMF bola hodnotená aj na základe NMA, ktorá je bližšie opísaná v podkapitole 4.1.

Okrem ukazovateľov uvedených v tabuľke PICO boli sledovaný aj ukazovateľ nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (z angl. treatment related adverse events, TRAE) definovaný ako AE vyhodnotené skúšajúcim ako súvisiace s liečbou.

Porovnanie bezpečnosti VCS v kombinácii s MMF voči L-CYC DR nepredložil a neobsahovala ju ani predložená NMA.

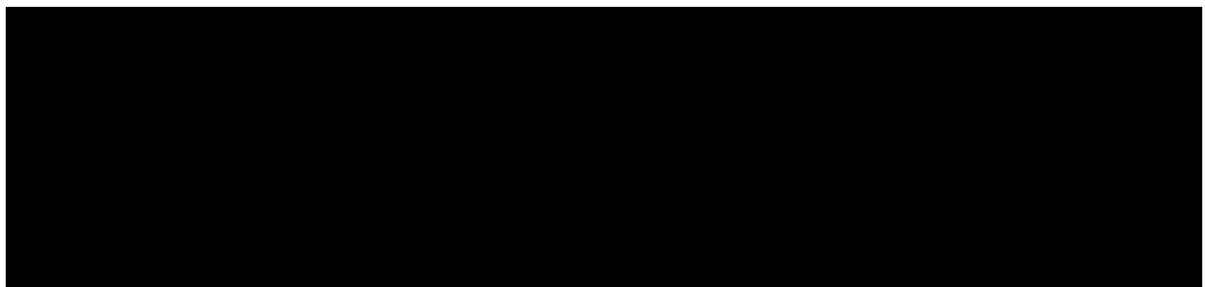
4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008) [1, 14, 15]

VCS + MMF vs. MMF

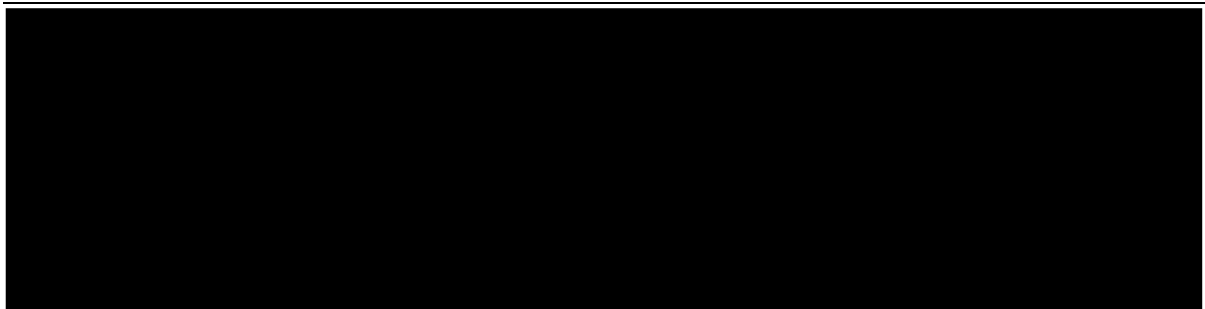
- Akceptujeme výsledky komparatívnej bezpečnosti, ktoré predložil DR. Profil nežiaducich udalostí bol v štúdiu AURORA 1 medzi oboma skupinami vyvážený.
 - Závažné NU sa vyskytli u 21 % pacientov v skupine s VCS a u 21% pacientov v skupine s PLA
 - Počas štúdie alebo obdobia následného sledovania zomrelo celkovo šesť pacientov – 1 (< 1%) v skupine s VCS a 5 (3%) pacientov v skupine s PLA:
 - Spolu 3 pacienti (2%) s PLA zomreli v dôsledku nežiaducich udalostí vyskytujúcich sa počas štúdie (pneumónia, pneumónia aseptický šok a lupusová nefritída)
 - Okrem toho dvaja pacienti v skupine s PLA a jeden pacient v skupine s VCS zomreli v dôsledku AE, ktoré sa začali viac ako 30 dní po vysadení skúšaného lieku (PLA skupina: pľúcna embólia a akútne respiračné zlyhanie; v skupine s VCS: nozokomiálna infekcia)
 - Žiadnu z udalostí vedúcich ku smrti nepovažovali investigátori za súvisiacu so skúmanou liečbou
 - Pacienti na VCS mali častejšie infekcie (65 % vs. 57 %), poruchy tráviaceho traktu (47 % vs. 34 %), poruchy nervového systému (26 % vs. 15 %) a vyšetrenia a infestácie (34 % vs. 17 %)
- Na základe výsledkov NMA dosiahol VCS + MMF voči MMF v ukazovateli SAE a AE stupňa 3, 4, 5 OR = [redacted] (95 % CrI: [redacted] – [redacted]) a v ukazovateli TRAE OR = [redacted] (95 % CrI: [redacted] – [redacted]) (pozri Tabuľka 12 a Tabuľka 13)

Tabuľka 12: Výsledky NMA v ukazovateľoch bezpečnosti - SAE a AE stupňa 3, 4, 5; OR (95 % CrI)



Zdroj: [14]

Tabuľka 13: Výsledky NMA v ukazovateľoch bezpečnosti - TRAE; OR (95 % CrI)



Zdroj: [14]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007) [7]

- Pri liečbe VCS boli hlásené náhodné predávkovania, symptómy VCS zahŕňajú tremor a tachykardiu. V interakčnej štúdiu u zdravých dobrovoľníkov viedlo súbežné podávanie ketokonazolu a VCS k 18,6-násobnému zvýšeniu expozície VCS a pozorovalo sa zvýšenie hladiny sérového kreatinínu, zníženie hladiny horčička v sére a zvýšenie krvného tlaku.
- Dávkovanie VCS sa odporúča upraviť v závislosti od hladiny eGFR, liečba má prebiehať pod dohľadom odborníka na LN.
- VCS a MMF sú podávané perorálne samotným pacientom, z čoho plynú riziká správneho dávkovania a adherencie k liečbe. Liečba L-CYC sa môže podávať intravenózne, v prípade intravenózneho podania je správna administrácia lieku na zdravotníckom pracovníkovi.

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Interná validita

V hodnotení internej validity vychádzame z hodnotenia pracovnej skupiny pre NICE (angl. evidence assessment group, EAG) [18]. Predložený dôkaz o klinickej účinnosti VCS + MMF vs. MMF a L-CYC považujeme za akceptovateľný.

Štúdia AURORA 1

- **EAG poznamenal, že počet pacientov v štúdiu AURORA 1 bol nízky na to, aby sa dokázal spoľahlivo zistiť rozdiel v účinku medzi podskupinami.**

Štúdia AURORA 2

- **AURORA 2 zahŕňala iba tých účastníkov, ktorí sa rozhodli pokračovať v liečbe z AURORA 1, a kvôli vysokej miere úbytku účastníkov zo štúdie AURORA 1 bola AURORA 2 spojená s vysokým rizikom skreslenia kvôli tzv. „attrition bias“ – skreslenie spôsobené stratou účastníkov štúdie, ktoré vzniká, keď dôjde k nevyváženému úbytku účastníkov medzi skupinami, čo môže ovplyvniť výsledky štúdie.** Medzi AURORA 1 a AURORA 2 došlo k významnej strate účastníkov: celkovo 39,5 % účastníkov sa nezúčastnilo štúdie AURORA 2 (35,2 % v ramene s VCS a 43,8 % v ramene s PLA). Hlavnými dôvodmi, prečo účastníci nepokračovali v AURORA 2 boli AE, nedostatok účinnosti a stiahnutie súhlasu lekára alebo účastníka. Vysoké úrovne odlivu účastníkov, najmä ak súvisia s liečbou, zvyšujú riziko zaujatosti súvisiace s údajmi zo skúšania. Tento efekt bol podľa EAG mierne zmiernený tým, že miera ukončenia bola porovnateľná medzi ramenami, rovnako ako dôvody ukončenia. EAG poznamenala, že miera stiahnutia kvôli nedostatku účinnosti bola vyššia v ramene s PLA. **EAG dospela k záveru, že absolútne miery udalostí pre všetky výsledky z AURORA 2 sú vystavené vysokému riziku zaujatosti, pretože nezohľadňujú účastníkov, ktorí sa rozhodli nepokračovať do štúdie AURORA 2. Kvôli možnému narušeniu randomizácie mohla štúdiu AURORA 2 chýbať dostatočná štatistická sila na preukázanie účinnosti VCS v sledovaných klinických ukazovateľoch.**
- **Štúdie AURORA 1 a 2 boli príliš krátke na zistenie strednodobých a dlhodobých dôsledkov liečby, vrátane vplyvu liečby na progresiu CKD a výsledkov po ukončení užívania VCS. EAG však považovala dĺžku sledovania štúdií za prijateľnú na hodnotenie renálnej odpovede.**

NMA

- **Heterogenita populácií zahrnutých štúdií zvyšuje neistotu výsledkov NMA.** Do NMA boli zahrnuté rôzne štúdie s rôznymi definíciami ukazovateľov a rôznymi dĺžkami liečby. V predloženej NMA chýba model náhodných efektov pre základný scenár ukazovateľa PRR.

Externá validita

V hodnotení externej validity vychádzame z hodnotenia pracovnej skupiny pre NICE (angl. evidence assessment group, EAG) [18].

Štúdia AURORA (AURORA 1 a AURORA 2)

- Je možné, že účinok liečby by sa mohol líšiť podľa variácií v liečebnom postupe a dĺžke trvania liečby. Priemerný čas liečby od diagnózy LN bol v štúdiu 4,7 rokov. Je možné, že pacienti, ktorí predtým neužívali MMF budú dosahovať horšie výsledky ako pacienti, ktorí v predchádzajúcej liečbe už mali MMF. V podskupinovej analýze pacienti s predchádzajúcou liečbou MMF dosiahli lepšie výsledky ako pacienti, ktorí MMF predtým neužívali (OR s MMF = 5,8 (95 % CI: 2,8 – 11,9) vs. OR bez MMF = 1,3 (95 % CI: 0,6 – 2,5)). Podľa EAG počet pacientov v štúdiu AURORA 1 bol nízky na to, aby sa dokázal spoľahlivo zistiť rozdiel v účinku medzi podskupinami. EAG uviedla, že výsledky podskupín pacientov v štúdiu fázy 2 AURA-LV, ktoré záviseli od používania MMF, boli v rozpore s výsledkami štúdie AURORA. Dôvod týchto rozdielov sa nepodarilo objasniť. Podľa EAG je možné, že účinok VCS sa líši v závislosti od spôsobu jeho použitia, avšak na potvrdenie tohto predpokladu nie sú k dispozícii dostatočné dôkazy.
- Do štúdie bolo zaradených 34 – 38 % pacientov kaukazského pôvodu. Nakoľko zvyšní zaradení pacienti nereprezentujú dostatočne populáciu na Slovensku (ktorá je prevažne kaukazského pôvodu), pacienti v klinickej praxi môžu mať horšie výsledky ako boli pozorované v štúdiu. V podskupinovej analýze pacienti kaukazského pôvodu na VCS voči pacientom na PLA dosiahli OR = 1,7 (95 % CI: 0,8 – 3,7), ktoré predstavovalo numericky horšie OR, aké dosiahli pacienti iného pôvodu (OR bolo v závislosti od pôvodu v

rozsahu 2,8 – 4,8). Podľa EAG počet pacientov v štúdiu AURORA 1 bol nízky na to, aby sa dokázal spoľahlivo zistiť rozdiel v účinku medzi podskupinami.

NMA

- Zdroj neistoty predstavujú rôzne zahrnuté štúdie, v ktorých mohli mať pacienti iné charakteristiky a predchádzajúce liečebné postupy, ktoré nie sú v súlade s patientskou populáciou na Slovensku.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátory?

5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

Akceptujeme s neistotou predložené nastavenie DR. Predložený model je Markovov model, ktorý nezohľadňuje históriu pacienta a preto nereflektuje priebeh ochorenia reálne. Napríklad, pacienti sa môžu dostať viackrát do stavu transplantácie, pretože model nezohľadňuje predchádzajúce transplantácie. Ďalším problémom je slabé zachytenie reálneho priebehu ochorenia LN. Model napríklad nezohľadňuje dostatočne podanie ďalšej iniciálnej liečby a udržiavacej liečby v prípade, že pacienti neodpovedajú na iniciálnu liečbu.

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Akceptujeme s neistotou predložené nastavenie DR. Model obsahuje viacero zdrojov neistoty:

- Prechodové pravdepodobnosti medzi štádiami CKD 1 – 3a AD, PR, CR a smrti zo štúdie AURORA boli vypočítané základe „metódy počítania“ (angl. count method). Výpočet pre jednotlivé prechody vychádzal z celkovo nízkeho počtu udalostí a nízkeho celkového počtu pacientov zahrnutých v štúdiu, preto jednotlivé prechodové pravdepodobnosti použité pre modelovanie účinnosti VCS + MMF vs. MMF sú spojené s neistotou.
- Akceptujeme prechodové pravdepodobnosti od 18 – 36 mesiacov na základe údajov zo štúdie AURORA 2, keďže výsledky boli štatisticky významné a pomer pacientov, ktorí nepokračovali zo štúdie AURORA 1 do 2 bol podobný medzi ramenami. Nastavenie je spojené s neistotou, nakoľko štúdia AURORA 2 je spojená s vysokým rizikom skreslenia kvôli tzv. „attrition bias“. Skreslenie vyplýva z potenciálneho porušenia randomizácie, nakoľko vyše 40 % pacientov nepokračovalo zo štúdie AURORA 1 do AURORA 2. Je možné, že pacienti, ktorí pokračovali v liečbe boli systematicky odlišný od pacientov, ktorí sa rozhodli v liečbe nepokračovať. Okrem toho, výsledky účinnosti VCS + MMF voči MMF po 36. mesiaci liečby boli na hranici štatistickej významnosti. Nastavenie rovnakých pravdepodobností medzi ramenami by bolo vzhľadom na veľkosť prínosu konzervatívne.
- Údaje o účinnosti po 3 rokoch do konca časového horizontu dlhého 67 rokov sú modelované na základe údajov štúdie AURORA 2 z váženého priemeru oboch ramien posledných dvoch sledovaných období (po 30 mesiacoch a po 36 mesiacoch). Projektovanie účinnosti na základe krátkych dát na dlhom časovom horizonte je limitáciou modelu a spojené s neistotou.

5.1.3 Populácia

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.4 Klinická účinnosť

Celkové prežívanie

Neakceptujeme predložené nastavenie DR. Preferujeme odstrániť úmrtia v stavoch CKD 1 – 3a AD, PRR a CRR, nakoľko výpočet prechodových pravdepodobností vychádza z veľmi nízkeho počtu úmrtí v štúdiu AURORA. Ukazovateľ OS nebol sledovaný v štúdiu a preto nebola dokázaná účinnosť VCS + MMF voči MMF na mortalitu pacientov s LN. Nepovažujeme preto za opodstatnené modelovať rozdielnu účinnosť VCS + MMF vs. MMF na prežívanie. Úprava zvýšila ICUR VCS + MMF voči MMF o 17,0-tisíc €/QALY a voči L-CYC o 7,9-tisíc €/QALY.

Prechodové pravdepodobnosti CKD 1 – 3a

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Prechodové pravdepodobnosti CKD 3b – 4

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Prechodové pravdepodobnosti CKD 5 Dialýza – Transplantácia

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Vyprchanie prínosu (z angl. waning effect)

Neakceptujeme predložené nastavenie DR. DR modeluje dlhodobý prínos VCS + MMF od 3. roku na základe spriemerovaných dát z ramena VCS + MMF a MMF za posledné 2 obdobia štúdie AURORA 2 (30 mesiacov a 36 mesiacov). DR tak predpokladá u pacientov, ktorí prestanú užívať VCS, že prínos liečby nevyprchá, len sa čiastočne zníži. Predpoklad nebol podložený dátami. DR modeluje dlhodobý prínos L-CYC od 3. roku na základe prechodov z ramena MMF, na ktoré sú aplikované OR L-CYC vs. MMF pri prechode z AD do stavu PRR/CRR. DR tak podobne predpokladá, že po ukončení liečby L-CYC, pacienti majú rovnakú šancu odpovede na liečbu ako počas liečby L-CYC. Preferujeme modelovať dlhodobý prínos od 3. roku pre všetky ramená rovnako podľa prechodových pravdepodobností MMF. Dlhodobý prínos VCS je zohľadnený tým, že v ramene VCS + MMF má viac pacientov lepšie výsledky po 3 rokoch liečby ako na liečbe komparátormi. Toto nastavenie tak stále predpokladá lepšie celkové výsledky na liečbe VCS + MMF ako na liečbe komparátormi. Nastavenie je aj v súlade s modelovanými nákladmi na následnú liečbu, nakoľko väčšina pacientov na následnej liečbe dostane MMF. Úprava zvýšila ICUR VCS + MMF voči MMF o 13,9-tisíc €/QALY a voči L-CYC o 8,4-tisíc €/QALY.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.6 Klinická bezpečnosť

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.7 Náklady

Zotrvanie na liečbe (z angl. time on treatment, TOT)

Neakceptujeme predložené nastavenie DR. DR v modeluje, že liečba L-CYC trvá 36 mesiacov. Podľa odporúčaní však liečba L-CYC trvá dokopy 3 mesiace. Predpoklad sme konzultovali aj s odborníkom, ktorý nám potvrdil, že v praxi sa L-CYC dáva 6-krát v dvojtyždňových cykloch, po čom nasleduje udržiavacia terapia (väčšinou MMF). Úprava zvýšila ICUR VCS + MMF voči L-CYC o 0,6-tisíc €/QALY.

Jednotkové náklady na lieky

Neakceptujeme predložené nastavenie DR. Náklady sme upravili podľa platného ZKL z 11/2024. Zmena mala zanedbateľný vplyv na výsledok.

Náklady na následnú liečbu

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

Neakceptujeme predložené nastavenie DR.

- V nastavení DR sa predpokladá, že pri jednom podaní L-CYC sa vyhodí celé balenie, ktoré obsahuje 6 dávok liečiva (6 injekčných liekoviek). Predpoklad nebol nijak odôvodnený. Preferovali sme vypnúť nastavenie zahrnutia odpadu pri intravenóznom podaní. Úprava zvýšila ICUR VCS + MMF voči L-CYC o 0,5-tisíc €/QALY.
- DR zároveň nepočítal so žiadnym odpadom pri liečbe VCS a MMF. Ku každej perorálnej liečbe sme započítali náklady na polovicu nespotrebovaného balenia pre zohľadnenie odpadu. Pri liečbe L-CYC nepredpokladáme odpad, nakoľko väčšine pacientov je liečba podaná v rámci ústavnej starostlivosti a DR modeluje 100 % zotrvanie pacientov na liečbe L-CYC (tzn. žiadny pacient neukončí liečbu predčasne). Predpoklad je spojený s neistotou, nemá však významný vplyv na ICUR. Úprava zvýšila ICUR VCS + MMF voči MMF o 0,5-tisíc €/QALY a voči L-CYC o 0,4-tisíc €/QALY.

Ostatné náklady

Neakceptujeme predložené nastavenie DR. DR predpokladá podanie L-CYC iba počas hospitalizácie. Po konzultácii s odborníkom sme zmenili pomer medzi ambulantným a hospitalizačným podaním L-CYC. Predpokladáme, že L-CYC je podávaný 80 % počas hospitalizácie a 20 % ambulantne. Náklady na hospitalizáciu boli aktualizované podľa základnej sadzby 2024 Národného ústavu reumatologických chorôb a aktuálnej DRG relatívnej váhy [19, 20]. Náklady na ambulantné podanie vychádzajú z Databázy OAHTA 2023 [21]. Úprava znížila ICUR VCS + MMF voči MMF o 0,1-tisíc €/QALY a voči L-CYC znížila ICUR o 1,5-tisíc €/QALY.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme ekonomický model, v ktorom je zapnuté porovnanie s relevantnými komparátormi MMF a L-CYC s následná liečba po L-CYC je nastavená podľa následnej liečby po H-CYC. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 14: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	VCS + MMF	MMF	L-CYC
Roky života (nediskontované)	■	■	■
QALY			
CKD 1-3	■	■	■
CKD 3-4	■	■	■
CKD 5	■	■	■
spolu	■	■	■
Náklady (€)			
Iniciálna liečba	■	■	■
Administrácia iniciálnej liečby	■	■	■
Udržiavacia liečba	■	■	■
Administrácia udržiavacej liečby	■	■	■
Monitoring	■	■	■
spolu	■	■	■
VCS + MMF vs.			
Inkrementálne QALY	-	■	■
Inkrementálne náklady (€)	-	■	■
ICUR (€/QALY)	-	20 715 €	11 533 €
Prahová hodnota (€/QALY) ¹³	-	67 952 €	67 952 €

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM, ktorý bol dodaný DR

5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Ako vyplýva z tabuľky nižšie, kombinácia VCS + MMF dosahuje ICUR voči MMF na úrovni 74,0-tisíc €/QALY, a preto nie je nákladovo efektívna pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie s MMF je 45,3-tisíc €/QALY).

Aby liek Lupkynis bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární.

Tabuľka 15: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	VCS + MMF	MMF	L-CYC
Roky života (nediskontované)	■	■	■
QALY			
CKD 1-3	■	■	■
CKD 3-4	■	■	■
CKD 5	■	■	■
spolu	■	■	■
Náklady (€)			
Iniciálna liečba	■	■	■

¹³ Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplývala z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z. z.

Výsledky	VCS + MMF	MMF	L-CYC
Administrácia iniciálnej liečby	■	■	■
Udržiavacia liečba	■	■	■
Administrácia udržiavacej liečby	■	■	■
Monitoring	■	■	■
spolu	■	■	■
VCS + MMF vs.			
Inkrementálne QALY	-	■	■
Inkrementálne náklady (€)	-	■	■
ICUR (€/QALY)	-	74 003 €	39 658 €
Prahová hodnota (€/QALY) ¹⁴	-	45 301 €	67 952 €

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 16: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú. To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie:

- Prechodové pravdepodobnosti medzi štádiami CKD 1 – 3a AD, PR, CR a smrti zo štúdie AURORA boli vypočítané na základe „metódy počítania“ (angl. count method). Výpočet pre jednotlivé prechody vychádzal z celkovo nízkeho počtu udalostí a nízkeho celkového počtu pacientov zahrnutých v štúdiu, preto jednotlivé prechodové pravdepodobnosti použité pre modelovanie účinnosti VCS + MMF vs. MMF sú spojené s neistotou.
- Prechodové pravdepodobnosti od 18 – 36 mesiacov boli získané zo štúdie AURORA 2, ktorá je spojená s vysokým rizikom skreslenia kvôli tzv. „attrition bias“. Skreslenie vyplýva z potenciálneho porušenia randomizácie, nakoľko vyše 40 % pacientov nepokračovalo zo štúdie AURORA 1 do AURORA 2. Je možné, že pacienti, ktorí pokračovali v liečbe boli systematicky odlišný od pacientov, ktorí sa rozhodli v liečbe nepokračovať.
- Údaje o účinnosti po 3 rokoch do konca časového horizontu dlhého 67 rokov sú modelované na základe údajov štúdie AURORA 2 z váženého priemeru posledných dvoch sledovaných období (30 mesiacov a 36 mesiacov). Projektovanie účinnosti na základe krátkych dát na dlhom časovom horizonte je limitáciou modelu a spojené s neistotou.
- Neistotu predstavuje aj externá validita štúdie AURORA, na základe ktorej sa modeluje prínos. V podskupinovej analýze štúdie AURORA 1 pacienti kaukazského pôvodu na VCS voči pacientom na PLA dosiahli štatisticky nevýznamné výsledky s OR = 1,7 (95 % CI: 0,8 – 3,7). Výsledky pacientov kaukazského pôvodu boli numericky horšie, aké dosiahli pacienti iného pôvodu (OR = 2,8 – 4,8). Počet pacientov v štúdiu AURORA 1 bol však nízky na to, aby sa dokázal spoľahlivo zistiť rozdiel v účinku medzi podskupinami. Vzhľadom na výsledky je však možné, že slovenskí pacienti by mali na liečbe VCS horšie výsledky, aké mali pacienti v štúdiu.

¹⁴ Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údajov „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údajov „om7011rr“. Uvedená zmena vyplýva z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona 363/2011 Z. z.

- Predložený model je Markovov model, ktorý nezohľadňuje históriu pacienta a preto nereflektuje priebeh ochorenia reálne (napr. z hľadiska opakovaných transplantácií).

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

- **Akceptujeme** spôsob zohľadnenia času na liečbe, akceptujeme maximálne užívanie liečby po dobu 36 mesiacov.
- **Neakceptujeme** nezohľadnenie porovnania s komparátorom L-CYC v dopade na rozpočet. DR predložil porovnanie s režimom H-CYC, ktorý nepovažujeme za relevantný komparátor. Do modelu dopadu na rozpočet sme preto zahrnuli porovnanie VCS + MMF s komparátorom L-CYC. Predpokladáme, že 60 % pacientov užíva MMF a 40 % L-CYC na základe odhadu odborníka na nefrológiu.
- **Neakceptujeme** skokovitý nárast počtu pacientov, ktorí sú vhodní na iniciálnu liečbu, medzi 1. – 5. rokom. DR predpokladá na základe odhadu odborníkov, že počet pacientov bude každoročne narastať o 5 novodiagnostikovaných/recidivujúcich pacientov oproti minulému obdobiu, čo predstavuje nárast vhodných pacientov o 67 % medzi 1. a 5. rokom (pozri Tabuľka 17). Podľa konzultovaných odborníkov neexistuje register liečených pacientov s LN. Konzultovaná odborníčka odhadla, že ročne bude vhodných na iniciálnu liečbu 50 pacientov, čo sa zhoduje s odhadom odborníkov DR v 5. roku. V Českej republike (ČR) DR pre SÚKL odhadol 172 vhodných pacientov na liečbu každoročne, ktorú SÚKL akceptoval [11]. Na základe odhadov odborníkov predpokladáme, že na liečbu bude vhodných každý rok 50 nových pacientov. Predpoklad je spojený s neistotou, nakoľko vychádza z expertného odhadu.
- **Neakceptujeme** 80 % penetráciu trhu. DR vychádza z očakávaní DR odvodených zo skúseností na zahraničných trhoch, avšak odborníci pre DR predpokladali penetráciu ■■■ % v 1. roku s postupným nárastom na ■■■ % v 5. roku (pozri Tabuľka 17). DR v Česku predpokladal podobnú penetráciu (38 – 52 %, pozri Tabuľka 18). Penetráciu sme nastavili na 40 % v 1. roku, 50 % v 2. roku a plnú penetráciu 60 % odhadujeme v 3. roku. Vychádzame z odhadu slovenských odborníkov pre DR, pričom plnú penetráciu predpokladáme v treťom roku.
- **Neakceptujeme** jednotkové náklady na lieky, náklady sme upravili podľa platného ZKL 11/2024.
- **Neakceptujeme** započítanie nákladov na odpad za celé balenie L-CYC. Zjednodušené predpokladáme, že pri liečbach nevznikajú dodatočné náklady za nespotrebované lieky.
- **Neakceptujeme** náklady na liečbu L-CYC na 36 mesiacov, nakoľko sa L-CYC užíva iba 3 mesiace a po ňom nasleduje udržiavacia liečba. Náklady sme upravili podľa zmeny vykonanej vo FEM.
- **Neakceptujeme** výpočet nákladov na podanie L-CYC, náklady sme upravili podľa zmeny vykonanej vo FEM.
- **Neakceptujeme** započítanie nákladov na monitoring do BIA, nakoľko nie je bežnou praxou v BIA porovnávať náklady na monitoring medzi liečbami. V súlade s predchádzajúcou NIHO praxou preferujeme v BIA zohľadniť iba náklady na podanie L-CYC, nakoľko sú vysoké a reflektujú odlišné podania liečob. Náklady na podanie L-CYC sme použili podľa NIHO úpravy vo FEM.
- **Neakceptujeme** výpočet dopadu zaradenia nového lieku. Dopad na rozpočet je prezentovaný za celú indikáciu a nie z perspektívy nového lieku (teda porovnanie nákladov len pre pacientov, u ktorých sa predpokladá liečba novým liekom). Upravili sme preto počet pacientov v nahrádzanej liečbe tak, aby sa mohol vypočítať čistý dopad na rozpočet kombinácie VCS + MMF.
- **Neakceptujeme** predpokladaný dátum zaradenia lieku do ZKL na 08/2024. Najskorší dátum zaradenia VCS + MMF do ZKL predpokladáme v 03/2025. Model však nezohľadňoval dátum zaradenia a počítal iba s ročnými obdobiami od zaradenia lieku. Model sme vzhľadom na dátum zaradenia neupravovali, nakoľko úprava by bola časovo náročná. Nižšie reportujeme výsledky iba pre ročné obdobia od zaradenia lieku, výsledky pre jednotlivé kalendárne roky pre vyššie uvedené neuvádzame.

Tabuľka 17: Odhad odborníkov pre DR o počte pacientov vhodných na liečbu a výške penetrácie

--

Zdroj: [1]

Tabuľka 18: Predpokladaná penetrácia trhu VCS + MMF v ČR podľa DR

Penetrace voklosporinu	Průměr	Min	Max
Rok 1	38.39 %	15.63 %	50.00 %
Rok 2	42.67 %	23.44 %	54.81 %
Rok 3	46.94 %	31.25 %	59.62 %
Rok 4	49.65 %	31.25 %	64.42 %
Rok 5	52.36 %	31.25 %	69.23 %

Zdroj: [11]

6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Tabuľka 19: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO – scenár hornej hranice, rozpočítané na obdobia

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
počet pacientov začínajúcich liečbu VCS + MMF v danom období	20	25	30	30	30
počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	20	45	55	60
počet pacientov spolu	20	45	75	85	90
náklady na Lupkynis pri požadovanej úhrade (814,60 €) – hrubý dopad	166 212 €	341 007 €	528 883 €	590 447 €	618 700 €
náklad na Lupkynis pri nákladovo efektívnej úhrade (■) – hrubý dopad	■	■	■	■	■
náklady na nahrádzanú liečbu	9 645 €	18 672 €	28 013 €	30 986 €	32 305 €
náklady na podanie nahrádzanej liečby	29 889 €	37 361 €	44 833 €	44 833 €	44 833 €
Čistý dopad lieku Lupkynis pri požadovanej úhrade	126 679 €	284 974 €	456 037 €	514 628 €	541 563 €
Čistý dopad lieku Lupkynis pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104) [7]

Liečba LN režimom VCS + MMF prináša významné zlepšenie funkcie obličiek, no môže byť spojená s rizikom infekcií a nefrotoxicitou, ktoré treba zohľadniť pri individuálnom hodnotení. Neidentifikovali sme počas hodnotenia etické prekážky pre získavanie dôkazov.

Profesionálne hodnoty (F0007)

Neidentifikovali sme žiadne aspekty, ktoré by mali vplyv na profesionálne hodnoty.

Rovnosť (F0012, G0007)

Hradenie VCS ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

7.2. Organizačné aspekty

Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008) [7, 8, 22]

Liečba VCS si vyžaduje pravidelné monitorovanie renálnych funkcií a krvného tlaku, čo môže čiastočne zvýšiť zaťaženie zdravotníckeho systému najmä voči monoterapii MMF. Pri liečbe L-CYC je potrebné dôsledne monitorovať krvný obraz.

Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009) [7]

Pacienti musia byť posudzovaní na základe kontraindikácií, ako sú interakcie so silnými inhibítormi CYP3A4. V niektorých patientských skupinách VCS nebol skúšaný, ako napr. u starších pacientov alebo pacientov so závažným poškodením obličiek (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²), preto je dôležité, aby lekár zvážil, či potenciálne benefity liečby prevažujú riziká. Podľa navrhovaného preskripčného obmedzenia môže liečbu indikovať nefrológ alebo reumatológ.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

Počas hodnotenia sme neobdržali vstup od patientskej organizácie. Predpokladáme, že pacienti očakávajú stabilizáciu funkcie obličiek a zlepšenie kvality života.

Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Podľa konzultovaného odborníka časť pacientov v súčasnosti nemá prístup k štandardnej liečbe MMF kvôli jej off-label použitiu. Podľa odborníka iba štyri odborné pracoviská majú povolenie MZ SR jej off-label použitie. Dostupnosť VCS môže byť nevyrovnaná v závislosti od lokality jednotlivých pacientov, nakoľko VCS sa užíva v kombinácii s MMF.

Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

Zlepšenie renálnych funkcií môže pacientom umožniť viesť kvalitnejší život z dlhodobého hľadiska, avšak liečba vyžaduje pravidelnú kontrolu a spoluprácu so zdravotníckym tímom.

Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Komunikácia je kľúčová na zabezpečenie pochopenia prínosov a rizík liečby VCS zo strany pacienta. Pacienti by pred začatím liečby mali byť v plnej miere uzrozumení s možnými prínosmi a nežiaducimi účinkami liečby, s dávkovaním, interakciami a potrebou monitorovania (funkcia obličiek, krvný tlak atď.).

Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005) [7]

Opatrnosť je potrebná u starších pacientov a pacientov s viacerými komorbiditami, ktorí sú vystavení vyššiemu riziku vedľajších účinkov. Liečba sa neodporúča u pacientov starších ako 75 rokov. VCS nebol skúšaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30ml/min) a neodporúča sa u týchto pacientov, pokiaľ prínos nepreváži riziko. Liečba VCS nie je vhodná u tehotných pacientok a u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

7.4. Právne aspekty

Neidentifikovali sme žiadne relevantné aspekty.

Autori

Viktória Mailan Doanová, B.Sc.
Mgr. Marek Juračka

Rola autorov: VD je prvou autorkou hodnotenia; MJ je druhým autorom hodnotenia.

Podpora

Klinickí odborníci: Odborník: [REDACTED]

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Doanová V., Juracka M.: Liečivo voklosporín (Lupkynis) v kombinácii s mofetil-mykofenolátom na liečbu dospelých pacientov s aktívnou lupusovou nefritídou triedy III, IV alebo V. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL106; 2024; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40 % a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení v prípade ich zapojenia boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO. Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z. z.

8. Zdroje

- [1] DR. Farmako-ekonomický rozbor lieku Lupkynis a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 31537 – typ A1N – Lupkynis (voklosporín). Dostupné 11/2024 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/31537>. Plné znenie a podklady poskytnuté prostredníctvom verejnej zóny.
- [2] Doanová V., Kozák D.; Liečivo finerenón (Kerendia) na liečbu pacientov s chronickou chorobou obličiek spojenou s diabetes mellitus 2. typu. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 9; 2022; Bratislava: NIHO; použité v 09/2024; https://niho.sk/wp-content/uploads/2022/10/NIHO_2022_finerenon-Kerendia_chronicka-choroba-obliciek-s-DM2_hodnotenie-9.pdf.
- [3] MSD Manual; Classification of Lupus Nephritis; dostupné 11/2024 z <https://www.msdmanuals.com/professional/multimedia/table/classification-of-lupus-nephritis>
- [4] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79:713–723.
- [5] Eleni Frangou, Annette Bruchfeld, Gema M Fernandez-Juarez, Jürgen Floege, Dimitrios Goumenos, Sarah M Moran, Stefanie Steiger, Kate I Stevens, Kultigin Turkmen, Andreas Kronbichler, EULAR 2023 recommendations for SLE treatment: synopsis for the management of lupus nephritis: the European Renal Association–Immunonephrology Working Group (ERA-IWG) perspective, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 39, Issue 5, May 2024, Pages 727–730, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad230>
- [6] KDIGO; KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis; Vol 105, Issue 15, 2024; dostupné z <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/01/KDIGO-2024-Lupus-Nephritis-Guideline.pdf>
- [7] ŠUKL. Súhrn charakteristických vlastností lieku Lupkynis. SPC lieku Lupkynis. Dostupné na: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240216161972/anx_161972_sk.pdf
- [8] ŠUKL. Súhrn charakteristických vlastností lieku Mykofenolát mofetil Sandoz. Dostupné na: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00828132.pdf>.
- [9] MFSR. Zoznam kategorizovaných liekov 1.11.2024 – 30.11.2024. Dostupné na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202411>
- [10] NICE; Voclosporin with mycophenolate mofetil for treating lupus nephritis – Technology appraisal guidance; 05/2023; dostupné z www.nice.org.uk/guidance/ta882
- [11] SUKL; Obsah spisu SUKLS180994/2023 LUPKYNIS, CPS MOL - Žádost o stanovení maximální ceny výrobce a výše a podmínek úhrady L; 2023; dostupné z https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=718934884
- [12] Skupinové povolenia na terapeutické použitie neregistrovaných liekov alebo liekov v neschválenej indikácii, MZ SR, dostupné online na: <https://www.health.gov.sk/Clanok?skupinove-povolenia-na-terapeuticke-pouzitie-neregistrovaniych-liekov>
- [13] NCZI; Účet poistenca - Humánne lieky hradené z verejného zdravotného poistenia v SR podľa ATC skupiny lieku, diagnózy (MKCH-10_5) a pohlavia poistenca, rok 2023; dostupné z https://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/Ucet-poistenca-humanne-lieky-hradene-z-verejneho-zdravotneho-poistenia-v-SR.aspx
- [14] OPEN Health – Lambton M, Gittfried A, Ektare V; Network Meta-Analyses for Voclosporin plus Mycophenolate Mofetil in Active Lupus Nephritis; 2022; podklady poskytnuté DR prostredníctvom verejnej zóny z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/31537>
- [15] Štúdia AURORA 1: Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J, Gibson K, Kaplan J, Lisk L, Navarra S, Parikh SV, Randhawa S, Solomons N, Huizinga RB. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2070–2080. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00578-X. Epub 2021 May 7. Erratum in: *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2048. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01160-0. PMID: 33971155.
- [16] Štúdia AURORA 2: Saxena, A., Ginzler, E.M., Gibson, K., Satirapoj, B., Santillán, A.E.Z., Levchenko, O., Navarra, S., Atsumi, T., Yasuda, S., Chavez-Perez, N.N., Arriens, C., Parikh, S.V., Caster, D.J., Birardi, V., Randhawa, S., Lisk, L., Huizinga, R.B. and Teng, Y.K.O. (2024), Safety and Efficacy of Long-Term Voclosporin Treatment for Lupus Nephritis in the Phase 3 AURORA 2 Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol*, 76: 59-67. <https://doi.org/10.1002/art.42657>

[17] Jolly M, et al. Patient Reported Outcomes Analyses from AURORA 1 Clinical Trial: Lupus Impact Tracker and LupusPRO. ACR Convergence 2024.; dostupné z <https://acrabstracts.org/abstract/patient-reported-outcomes-analyses-from-aurora-1-clinical-trial-lupus-impact-tracker-and-lupuspro/>

[18] NICE; Voclosporin with mycophenolate mofetil for treating lupus nephritis – Committee papers; 05/2023; dostupné z <https://www.nice.org.uk/guidance/ta882/evidence>

[19] CKS DRG; Základné sadzby; 2024; dostupné z <https://www.cksdrg.sk/sk/documents>

[20] CKS DRG; Katalóg prípadových paušálov; 2024; dostupné z <https://www.cksdrg.sk/sk/documents/medicinska-oblast>

[21] MZ SR; Databáza jednotkových nákladov; 2024; dostupné z <https://health.gov.sk/?Databaza-jednotkovych-nakladov>

[22] ŠUKL. Súhrn charakteristických vlastností lieku Endoxan. SPC lieku Endoxan. Dostupné na: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00823038.pdf>

9. Apendix

9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa nezapojil formou vstupu žiadny odborník ani patientska organizácia. V procese hodnotenia sme pre objasnenie aspektov liečby LN v klinickej praxi konzultovali klinického odborníka.

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva voklosporín v predmetnej indikácii nekomunikovali.