

Analiza Ekonomiczna

GAZYVARO® (obinutuzumab)

w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu

w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN)
klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili innego konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 17 lutego 2026 r.

GAZYVARO® (obinutuzumab)

w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	8
ANALIZA EKONOMICZNA	12
1 Cel analizy.....	13
2 Problem decyzyjny	13
2.1 Populacja	13
2.2 Oceniana interwencja.....	14
2.3 Komparatory.....	15
2.4 Efekty zdrowotne.....	17
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Gazyvaro i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	18
4 Metodyka analizy ekonomicznej	20
4.1 Strategia analityczna.....	20
4.2 Perspektywa analizy.....	22
4.3 Horyzont czasowy.....	22
4.4 Schemat obliczeń w modelu i czas do zakończenia leczenia	23
4.5 Długość cyklu modelu	24
4.6 Dyskontowanie	25
5 Parametry kosztowe.....	25
5.1 Ceny jednostkowe leków	26
5.2 Dawkowanie leków	27
5.3 Koszty podania leków	28
5.4 Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii.....	29
5.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (AEs)	31
5.6 Zestawienie zbiorcze kosztów cyklu leczenia.....	32
6 Walidacja modelu.....	33
6.1.1 Walidacja wewnętrzna	33
6.1.2 Walidacja konwergencji	34
6.1.3 Walidacja zewnętrzna	34
7 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie	34
7.1 Analiza podstawowa	34
7.2 Deterministyczna analiza wrażliwości.....	35

8	Wyniki analizy podstawowej	36
8.1	Analiza minimalizacji kosztów (CMA).....	36
8.1.1	Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	36
8.1.2	Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS).....	39
8.2	Wyniki analizy progowej	41
9	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (AW)	42
9.1	Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	42
9.2	Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)	46
10	Ograniczenia analizy	49
11	Dyskusja	51
12	Wnioski końcowe	54
13	Załączniki.....	55
13.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	55
13.2	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	55
13.2.1	Metodyka.....	55
13.2.1.1	Cel.....	55
13.2.1.2	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	55
13.2.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	56
13.2.3	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	57
13.2.4	Wyszukiwanie uzupełniające w zagranicznych agencjach HTA	58
13.3	Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu	59
	Spis Tabel	61
	Spis Wykresów	63
	Piśmiennictwo	64

Wykaz skrótów

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ADCC	Cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał
AE	Analiza ekonomiczna
AKL	Analiza efektywności klinicznej
ANA	Przeciwciała przeciwnajdrowe (z ang. anti-nuclear antibodies)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDA-AMC	<i>Canada's Drug Agency</i>
CHB	Cena hurtowa brutto
CHOP	Schemat skojarzony: cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
CNI	Inhibitor kalcyneuryny (z ang. calcineurin inhibitor)
COVID	Choroba wywołana przez koronawirusa SARS-CoV-2 (z ang. <i>Coronavirus Disease 2019</i>)
CTH	Chemioterapia
CVP	Schemat skojarzony: cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon
CZN	Cena zbytu netto
DGL	Departament gospodarki lekami
DSOZ	Departament Systemów Ochrony Zdrowia
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
GKS	Glikokortykosteroidy
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej (z ang. <i>Global Trade Item Number</i>)
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
IL-2	interleukina 2

JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
L-CYC	Cyklofosfamid w małych dawkach
LN	Nefropatia toczniowa
MMF	Mykofenolan mofetylu
MPAA	Analog kwasu mykofenolowego
MZ	Ministerstwo zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	Amerykański Instytut Badań nad Rakiem (z ang. <i>National Cancer Institute</i>)
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOS	Niesklasyfikowany (z ang. <i>Not Otherwise Specified</i>)
OBI	Obinuzutumab
OBI+SoC	Terapia obinutuzumabem w skojarzeniu z terapią standardową (MMF+prednizon)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBO	Placebo
PDD	Przepisana dawka dobową (z ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. <i>Population, intervention, comparator, outcome</i>)
PPP	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDI	Rzeczywista intensywność dawkowania (z ang. <i>relative dose intensive</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
SLE	Toczeń rumieniowaty układowy (z ang. <i>Systemic Lupus Erythematosus</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TAC	Takrolimus
TNM	System służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu, który określa trzy cechy guza: T – guz pierwotny, N – regionalne węzły chłonne, M – przerzuty odległe (z ang. T – <i>primary tumor</i> , N – <i>nearby [regional] lymph nodes</i> , M – <i>distant metastasis</i>)
TRU	Toczeń rumieniowaty układowy
TTD	Czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>Time to treatment discontinuation</i>)
TZN	Toczeniowe zapalenie nerek
UPCR	Stosunek białka w moczu do kreatyniny (z ang. <i>Urinary Protein-to-Creatinine Ratio</i>)
UR NFZ	Uchwały Rady NFZ

VCS	Woklosporyna
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WOK	Woklosporyna
WOK+SoC	Terapia woklosporyną w skojarzeniu z terapią standardową (MMF+prednizon)

Streszczenie

Cel

Celem przeprowadzonej analizy była ocena opłacalności stosowania obinutuzumabu (produkt leczniczy Gazyvaro) w skojarzeniu mykofenolanem mofetylu w leczeniu pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), 1000 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 40 ml, w ramach wnioskowanego programu lekowego: „Leczenie chorych z toczniowym zapaleniem nerek (LN, *lupus nephritis*) (ICD-10: M32.1, N08.5, N16.4)”.

Metodyka

Analizę ekonomiczną produktu Gazyvaro przeprowadzono z wykorzystaniem modelu obliczeniowego, skonstruowanego w programie Microsoft Excel. Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu.

Definicję populacji i dobór komparatora oparto na analizie problemu decyzyjnego, wykorzystując schemat PICO. Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego Gazyvaro ze środków publicznych,

populację rozważaną w analizie stanowią chorzy z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V.

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Gazyvaro (OBI), stosowany wraz z terapią standardową zawierającą mykofenolan mofetylu (MMF). Biorąc pod uwagę standardowe stosowanie glikokortykosteroidów (GKS), w analizie rozpatrywano koszty leczenia terapią OBI+MMF+GKS (OBI+SoC).

Produkt Gazyvaro zawiera obinutuzumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne klasy IgG1, skierowane przeciwko CD20, o zwiększonej aktywności cytotoksyczności zależnej od komórek (ADCC). Obinutuzumab wiąże się z antygenem CD20 obecnym na powierzchni pre-B i dojrzałych limfocytów B, prowadząc do ich bezpośredniej cytotoksyczności, fagocytozy oraz apoptozy. Mechanizm ten skutkuje selektywną deplecją komórek B, które odgrywają kluczową rolę w patogenezie tocznia rumieniowatego układowego i jego manifestacji nerkowych (*ChPL Gazyvaro 2026*).

Jako komparator dla produktu Gazyvaro przyjęto terapię woklosporyną (WOK) w skojarzeniu z terapią standardową (mykofenolan mofetylu + glikokortykosteroidy), tj. terapię WOK+SoC.

Produkt Gazyvaro podawany jest dożylnie w dawce 1000 mg, w tygodniu 0, 2, 24 i 26 na etapie leczenia indukcyjnego (pierwszy rok terapii), a następnie co 6 miesięcy (leczenie podtrzymujące, kolejne lata terapii). Zgodnie z *ChPL Gazyvaro 2026*, leczenie prowadzone jest przez 76 tygodni, a następnie podejmowana jest dalsza decyzja co do stosowania obinutuzumabu, biorąc pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka.

Woklosporyna stosowana jest doustnie dwa razy na dobę, 7 dni w tygodniu, gdzie dzienna

dawka wynosi 23,7 mg. Zgodnie z *ChPL Lupkynis 2026*, analizę stosunku korzyści do ryzyka należy przeprowadzać co najmniej co 24 tygodnie leczenia.

Schemat dawkowania terapii standardowej (mykofenolanu mofetylu oraz glikokortykosteroidów), stosowanej razem z wnioskowaną interwencją lub z woklosporyną, przyjęto zgodnie z badaniem REGENCY (por. Rozdział 5.2).

Ze względu na brak dowodów na różnice w skuteczności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem (*AKL Gazyvaro 2026*), analizę przeprowadzono techniką analizy minimalizacji kosztów (CMA) poprzez porównanie kosztów terapii z uwzględnieniem szacunkowych krzywych czasu leczenia (por. Rozdział 4.4). Jednocześnie, w analizie wrażliwości rozpatrywano wariant porównania kosztów pacjentoterapii.

Oceniano przy tym koszty lekowe, koszty podania, koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych dla porównywanych technologii medycznych. W analizie przyjęto perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów, a także perspektywę wyłącznie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Zastosowany 2-letni horyzont czasowy pozwolił na wiarygodne porównanie wartości kosztowych, biorąc pod uwagę wyższą częstość stosowania obinutuzumabu w pierwszym roku leczenia względem kolejnych lat leczenia.

Wnioskowaną cenę zbytu netto produktu leczniczego Gazyvaro otrzymano od Zleceńodawcy. Proponowane warunki objęcia refundacją produktu Gazyvaro obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), w związku z czym obliczenia

kosztów przeprowadzono równolegle w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS. Cenę efektywną woklosporyny, mykofenolanu mofetylu oraz prednizonu oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 stycznia 2026 (*MZ 18/12/2025*).

Wyceny jednostkowe świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego w związku z podaniem leków, diagnostyką i monitorowaniem leczenia zaczerpnięto z aktualnego zarządzenia NFZ.

Ze względu na niedostępność krzywych czasu leczenia dla porównywanych interwencji, w analizie wykorzystano szacunkowe krzywe TTD wyznaczone na podstawie odsetków pacjentów pozostających na leczeniu zgodnie z badaniami rejestracyjnymi porównywanych interwencji. W przypadku terapii OBI+SoC, odsetki te wynosiły: 78,7% pacjentów po 1,5 roku leczenia i 71,9% pacjentów po 3 latach leczenia (REGENCY i założenie własne). W przypadku terapii WOK+SoC, wykorzystywane odsetki wynosiły: 76,0% chorych po roku stosowania terapii i 66,2% chorych po 3 latach (AURORA 1&2 i założenie własne). Założono przy tym liniowe zmiany odsetków pomiędzy powyższymi punktami czasowymi.

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono jako porównanie całkowitego kosztu terapii ocenianą interwencją oraz komparatorem w przyjętym 2-letnim horyzoncie analizy z uwzględnieniem opisanych powyżej krzywych TTD, w leczeniu nefropatii toczniowej w przeliczeniu na jednego pacjenta. Cały przebieg krzywych wykorzystano natomiast w analizie wrażliwości, gdzie przedstawiono wariant z zastosowaniem 3-letniego horyzontu czasowego.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; *AOTMiT 2016*) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24

października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023).

Wyniki

Analiza z uwzględnieniem RSS

W wariantcie podstawowym analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), całkowity koszt leczenia chorych z nefropatią toczniową:

- w analizie z perspektywy płatnika oszacowano na [REDAKTOWANO] w przypadku terapii OBI+SoC oraz [REDAKTOWANO] w przypadku terapii WOK+SoC, w przeliczeniu na jednego pacjenta.
- w analizie z perspektywy wspólnej oszacowano na [REDAKTOWANO] w przypadku terapii OBI+SoC oraz [REDAKTOWANO] w przypadku terapii WOK+SoC, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

W analizie z **perspektywy płatnika**, zastosowanie terapii OBI+SoC zamiast terapii WOK+SoC w rozpatrywanym wskazaniu wiąże się ze średnimi **oszczędnościami na poziomie** [REDAKTOWANO]

W analizie z **perspektywy wspólnej**, zastosowanie terapii OBI+SoC zamiast terapii WOK+SoC w rozpatrywanym wskazaniu średnie **oszczędności wyniosły** [REDAKTOWANO].

Analiza bez uwzględnienia RSS

W wariantcie podstawowym analizy bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), koszt leczenia produktem Gazyvaro w skojarzeniu z terapią standardową jest wyższy [REDAKTOWANO] w porównaniu z terapią WOK+SoC w perspektywie płatnika oraz wyższy [REDAKTOWANO] zł w porównaniu z terapią WOK+SoC w perspektywie wspólnej.

Analiza wrażliwości

W analizie z RSS, zarówno z perspektywy płatnika, jak i z perspektywy wspólnej, największe zmiany wyników inkrementalnych uzyskano dla scenariuszy dotyczących zastosowania trzyletniego horyzontu czasowego (wzrost oszczędności inkrementalnych o ok. 63%; oszczędności na poziomie [REDAKTOWANO] obu perspektywach), przyjęcia metodyki porównania kosztów pacjentoterapii (wzrost oszczędności inkrementalnych o ok. 49%) oraz przy obniżeniu ceny jednostkowej woklosporyny (spadek oszczędności inkrementalnych o ok. 27%; oszczędności inkrementalne na poziomie [REDAKTOWANO] w obu perspektywach). W pozostałych scenariuszach, zmiana inkrementalnych oszczędności nie przekroczyła 30%.

W analizie wrażliwości z RSS nie odnotowano zmiany wnioskowania, tj.: we wszystkich wariantach, inkrementalne koszty były ujemne. Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości wskazują na stabilność uzyskanych wyników.

Trendy obserwowane w analizie wrażliwości bez uwzględnienia RSS były analogiczne do przedstawionych w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka. Jednocześnie w większości scenariuszy obserwowano zmianę wnioskowania: koszty leczenia terapią OBI+SoC były wyższe względem terapii WOK+SoC. Należy przy tym podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na

konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującą cenę efektywną produktu leczniczego Gazyvaro.

pacjentów z nefropatią toczniową w ramach polskiej praktyki klinicznej.

Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka zastosowanie obinutuzumabu (produkt leczniczy Gazyvaro) w skojarzeniu z terapią standardową zawierającą mykofenolan mofetylu w rozpatrywanym wskazaniu pozwoli na uzyskanie dodatkowych oszczędności na poziomie [REDACTED] w analizie z perspektywy płatnika, jak i w analizie z perspektywy wspólnej.

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność uzyskanych wyników - w żadnym z rozpatrywanych scenariuszy nie zaobserwowano zmiany wniosku. Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

Terapia obinutuzumabem w skojarzeniu z terapią standardową w rozpatrywanym wskazaniu jest rekomendowana przez wytyczne praktyki klinicznej, podobnie jak terapia WOK+SoC, stanowiąca komparator niniejszej analizy (EULAR 2025). **Objęcie refundacją obinutuzumabu w rozważanym wskazaniu pozwoli na rozszerzenie wachlarza terapii celowanych o udowodnionej skuteczności klinicznej, dostępnych dla**

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem przeprowadzonej analizy była ocena opłacalności stosowania obinutuzumabu (produkt leczniczy Gazyvaro) w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V, w ramach programu lekowego.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Roche Polska, w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Gazyvaro (obinutuzumab), 1 000 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 40 ml, GTIN: 05902768001105,

w ramach nowo utworzonego programu lekowego „Leczenie chorych z toczniowym zapaleniem nerek (LN, *lupus nephritis*) (ICD-10: M32.1, N08.5, N16.4)”.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Gazyvaro 2026*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Gazyvaro ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego Gazyvaro ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie stanowią wcześniej leczeni lub nowo zdiagnozowani dorośli chorzy z aktywnym toczniowym zapaleniem nerek (*lupus nephritis*), u których konieczne jest wdrożenie terapii biologicznej.

Rozważana populacja docelowa zawiera się w zakresie wskazań klinicznych, w których zarejestrowany jest obinutuzumab na terenie Unii Europejskiej (*ChPL Gazyvaro 2026*).

Zgodnie z proponowanym programem lekowym, główne kryteria kwalifikowania pacjentów do leczenia obinutuzumabem obejmują m.in. następujące kryteria:



pomimo stosowania GKS w przeliczeniu na prednizon w dawce ≥ 5 mg/dobę oraz co najmniej jednego leku spośród rekomendowanych do leczenia LN zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR/ACR/KDIGO przez okres co najmniej 3-6 miesięcy lub krócej w przypadku nietolerancji lub działań niepożądanych lub sytuacji wskazującej na wysoką aktywność choroby w ocenie lekarza prowadzącego, oraz jeśli zastosowanie danego leku nie jest przeciwwskazane lub nie istnieją ograniczenia dotyczące jego stosowania.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (zob. *APD Gazyvaro 2026*).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Gazyvaro, zawierający obinutuzumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne klasy IgG1, skierowane przeciwko CD20, z modyfikowaną glikozylacją regionu Fc, co prowadzi do zwiększonej aktywności cytotoksyczności zależnej od komórek (ADCC). Obinutuzumab wiąże się z antygenem CD20 obecnym na powierzchni pre-B i dojrzałych limfocytów B, prowadząc do ich bezpośredniej cytotoksyczności, fagocytozy oraz apoptozy. Mechanizm ten skutkuje selektywną deplecją komórek B, które odgrywają kluczową rolę w patogenezie toczenia rumieniowatego układu i jego manifestacji nerkowych.

Produkt Gazyvaro występuje w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dożylniej i jest podawany w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF), u dorosłych pacjentów z aktywnym toczniowym zapaleniem nerek klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V. Jedna fiołka zawiera 1 000 mg obinutuzumabu w 40 ml roztworu.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (*EULAR 2025 wg APD Gazyvaro 2026*), w terapii z wykorzystaniem obinutuzumabu w skojarzeniu z analogiem kwasu mykofenolowego (takiego jak mykofenolan mofetylu, MMF) stosuje się także glikokortykosteroidy (GKS). Schemat OBI+MMF+GKS był również stosowany w badaniu rejestracyjnym REGENCY, stąd w dalszej analizie rozpatrywano wnioskowaną interwencję w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu oraz glikokortykosteroidami (terapia OBI+SoC).

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (zob. *APD Gazyvaro 2026*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 24/10/2023*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię (*AOTMiT 2016*).

Zgodnie z analizą problemu decyzyjnego (*APD Gazyvaro 2026*), odnalezione wytyczne kliniczne: *ACR 2025, EULAR 2023, KDIGO 2024* dotyczące leczenia chorych z czynnym toczniowym zapaleniem nerek klasy III, IV, V, III+V lub IV+V wskazują na stosowanie w ramach leczenia indukującego schematów immunosupresyjnych obejmujących glikokortykosteroidy (GKS) w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF) lub cyklofosfamidem w niskiej dawce (L-CYC). Rekomenduje się również schematy bardziej złożone, gdzie do glikokortykosteroidów i mykofenolanu mofetylu dodawany jest inhibitor kalcyneuryny (CNI; najczęściej woklosporyna: VCS lub rzadziej takrolimus: TAC) lub do glikokortykosteroidów i mykofenolanu mofetylu/cyklofosfamidu w niskiej dawce dodawany jest belimumab.

Cyklofosfamid finansowany w ramach listy aptecznej, dostępny pozarejestracyjnie w rozpatrywanym wskazaniu, jest jednak pozycjonowany odmiennie od obinutuzumabu (*APD Gazyvaro 2026*). Refundacji podlega również azatiopryna, stosowana w TZN w przypadku, gdy MPAA nie może zostać zastosowany ze względu na indywidualne cechy chorego, nie jest dostępny lub nie jest tolerowany. Powyższe wskazuje więc, że leczeniu azatiopryną podlega inna grupa chorych niż wnioskowana, gdyż terapia

obinutuzumabem prowadzona będzie jako leczenie dodane do terapii SoC z MMF (pochodną MPAA). Tym samym azatiopryna nie stanowi właściwego komparatora dla ocenianej interwencji (*APD Gazyvaro 2026*).

Jednocześnie należy zauważyć, że leki biologiczne – belimumab, anifrolumab i rytuksymab nie są dostępne dla polskich chorych na TZN.

- Belimumab stosowany w skojarzeniu z terapią standardową (GKS i MMF/L-CYC), jest dostępny jedynie w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), a refundacja odbywa się indywidualnie, po akceptacji wniosku przez Ministerstwo Zdrowia. Liczba pacjentów korzystających z leczenia jest więc ograniczona (por. Tabela 1) dlatego nie należy rozpatrywać go jako powszechnej praktyki klinicznej w ocenianym wskazaniu. Analitycy AOTMiT przyjęli podobną argumentację w analizie weryfikacyjnej dla woklosporyny (*AWA Lupkynis 2024*).
- Anifrolumab i rytuksymab są obecnie refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z toczniem rumieniowatym układowym (SLE, TRU) (ICD-10: M32)” wyłącznie dla chorych na TRU. Co prawda zapisy programu nie wykluczają wprost możliwości leczenia tymi lekami chorych z TRU ze współistniejącym TZN, jednak w przypadku obu tych leków wskazania rejestracyjne nie obejmują leczenia TZN.

Zgodnie z *APD Gazyvaro 2026*, w Karcie Charakterystyki Produktu Leczniczego (*ChPL*) i aktualnie obowiązującym programie lekowym dla anifrolumabu nie dopuszcza się intensyfikacji leczenia, dla której odnotowano by potencjalne korzyści z zastosowania niwolumabu u pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek, zgodnie z wynikami badania II fazy *TULIP-LN*. Dodatkowo, w przypadku rytuksymabu, wnioskowanie o słuszności jego zastosowania w rozpatrywanej populacji jest oparte na dowodach niskiej jakości, a próby RCT nie potwierdzają jego skuteczności. Potencjalne zastosowanie rytuksymabu będzie więc rozważane jedynie u bardzo wyselekcjonowanej, mocno przeleczonej grupy chorych. W związku z powyższym, można przyjąć, że anifrolumab oraz rytuksymab nie jest aktualnie wykorzystywany w ramach programu lekowego w terapii TZN.

Tabela 1. Liczba chorych na TRU lub TZN leczonych belimumabem w ramach RDTL (*NFZ-DGL.0143.57.2025*).

Kod rozpoznania wg klasyfikacji ICD-10	2023	2024	2025 (1 kwartał)
M32	1	–	
M32.8	7	6	1

Kod rozpoznania wg klasyfikacji ICD-10	2023	2024	2025 (1 kwartał)
M32.9	1	–	
N08.5	–	–	1
łącznie TRU	9	6	1
łącznie TZN	–	–	1

Jednocześnie, woklosporyna w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu finansowana jest powszechnie w ramach refundacji aptecznej w rozpatrywanym wskazaniu i stosowana na tym samym etapie leczenia co obinutuzumab, w tym samym skojarzeniu z (GKS) i mykofenolanem mofetylu. Zgodnie z *APD Gazyvaro 2026*, **terapia woklosporyną z MMF+GKS (WOK+SoC) stanowi właściwy komparator dla ocenianej interwencji.**

Woklosporyna jest doustnym inhibitorem kalcyneuryny, który w sposób selektywny moduluje aktywność układu odpornościowego poprzez hamowanie transkrypcji cytokin prozapalnych (m.in. IL-2). Działanie to prowadzi do zmniejszenia aktywności limfocytów T i ograniczenia odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko antygenom własnym w przebiegu toczniowego zapalenia nerek. Woklosporyna stosowana jest w schemacie skojarzonym z mykofenolanem mofetylu (MMF) oraz glikokortykosteroidami. Lek podawany jest doustnie dwa razy dziennie w dawce początkowej 23,7 mg. W ramach badania klinicznego AURORA 1 wykazano istotną poprawę wskaźnika odpowiedzi nerkowej po 12 miesiącach terapii. Woklosporyna (Lupkynis) jest obecnie **refundowana w trybie sprzedaży aptecznej.**

Szczegółowe uzasadnienie doboru komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Gazyvaro 2026*).

2.4 Efekty zdrowotne

Z uwagi na charakter przyjętej metody analitycznej (analiza minimalizacji kosztów; szczegółowe omówienie w Rozdziale 4.1), w analizie ekonomicznej nie oceniano efektów zdrowotnych porównywanych interwencji, zakładając – w oparciu o przeprowadzoną analizę kliniczną (*AKL Gazyvaro 2026*) – porównywalną efektywność kliniczną terapii OBI+SoC oraz WOK+SoC.

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Gazyvaro i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkt leczniczy Gazyvaro jest obecnie refundowany ze środków płatnika publicznego w ramach następujących programów lekowych (MZ 18/12/2025):

- B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” u dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym:
 - w 1. linii leczenia – obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną);
 - w 2. lub kolejnych liniach leczenia – obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną;
- B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w 1. linii leczenia - obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem lub wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem - bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).

Produkt leczniczy Gazyvaro umieszczony jest w grupie limitowej „1148.0, Obinutuzumab”.

Obecne warunki finansowania obinutuzumabu w ramach obowiązujących programów lekowych podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 2. Obecne warunki finansowania produktu leczniczego Gazyvaro (MZ 18/12/2025).

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gazyvaro, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	9 700,00 zł	10 476,00 zł	11 104,56 zł	11 104,56 zł	B.12.FM., B.79.	bezpłatny	0 zł

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro

GAZYVARO® (obinutuzumab)

w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab).

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Substancja czynna	
Dawka	
Postać farmaceutyczna	
Zawartość opakowania jednostkowego	
Kategoria dostępności refundacyjnej	
Cena zbytu netto ¹⁾	
Urzędowa cena zbytu ²⁾	
Cena hurtowa ³⁾	
Cena hurtowa brutto ⁴⁾	
Grupa limitowa ⁵⁾	
Podstawa limitu w grupie	
PDD ⁶⁾	
Liczba PDD w opakowaniu	
Wysokość limitu finansowania	
Cena hurtowa brutto / PDD w opak.	
Poziom odpłatności	
Dopłata świadczeniobiorcy	
Koszt dziennej terapii wg CZN ⁷⁾	
Instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. <i>risk sharing scheme</i>)	

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe

¹⁾ wnioskowana cena zbytu netto; ²⁾ cena zbytu netto powiększona o podatek VAT (8%); ³⁾ cena zbytu netto powiększona o marżę hurtową (6%); ⁴⁾ cena hurtowa powiększona o podatek VAT (8%); ⁵⁾ istniejąca, odrębna grupa limitowa; ⁶⁾ schemat dawkowania zgodny z proponowanym programem lekowym; ⁷⁾ według CZN oraz PDD w opakowaniu.

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (*APD Gazyvaro 2026*),
- Analizy klinicznej, w ramach której wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania obinutuzumabu w skojarzeniu z terapią standardową, w leczeniu aktywnego toczniowego zapalenia nerek (*lupus nephritis, LN*) (*AKL Gazyvaro 2026*).

Ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Gazyvaro wykonano za pomocą modelu obliczeniowego, skonstruowanego w programie Microsoft Office Excel. Analiza ekonomiczna zawiera analizę scenariuszową analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu. Model ten stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Analiza ekonomiczna spełnia polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*).

W badaniu RCT III fazy REGENCY wykazano wyższą skuteczność obinutuzumabu stosowanego w skojarzeniu z terapią standardową (mykofenolan mofetylu i prednizon, ramię OBI+SoC) względem placebo stosowanego w skojarzeniu z terapią standardową (mykofenolan mofetylu i prednizon: ramię PBO+SoC) w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego jakim jest całkowita odpowiedź nerkowa w 76. tygodniu. W ramieniu OBI+SoC, 46,4% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź nerkową w 76. tygodniu, natomiast w ramieniu PBO+SoC: 33,1% pacjentów. Skorygowana różnica wyniosła 13,4 punktu procentowego (95% CI: 2,0; 24,8, $p = 0,02$). Stosowanie obinutuzumabu w skojarzeniu z terapią standardową wiązało się więc z istotnie wyższym odsetkiem pacjentów z całkowitą odpowiedzią nerkową względem terapii PBO+SoC. W związku z powyższym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, stąd w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 24/10/2023).

W celu doboru właściwej strategii analitycznej dotyczącej analizy kosztów porównywanych interwencji, odwołano się do porównania pośredniego, opisanego w ramach analizy klinicznej dla wnioskowanej interwencji (AKL *Gazyvaro* 2026). Porównanie przeprowadzono metodą Buchera, z wykorzystaniem wspólnego komparatora (placebo). Analizie poddano następujące punkty końcowe, biorąc pod uwagę dostępne dane źródłowe: całkowita odpowiedź nerkowa (CRR pierwszorzędnego punktu końcowego), częściowa odpowiedź nerkowa, zmniejszenie białkomoczu poniżej zakładanego poziomu, zmiana eGFR, konieczność stosowania leczenia ratunkowego oraz zmiana poziomów wybranych markerów służących do oceny aktywności TRU.

Zgodnie z AKL *Gazyvaro* 2026, w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (CRR) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema interwencjami [REDACTED]. Podobne wyniki analizy uzyskano przy porównaniu częściowej odpowiedzi nerkowej (PRR) [REDACTED]. W kontekście zmniejszenia białkomoczu, skuteczność obu interwencji była porównywalna. Analizując wskaźnik eGFR, w badaniu REGENCY dla wnioskowanej interwencji zaobserwowano jedynie niewielkie zmiany wskaźnika filtracji kłębuszkowej w obu ramionach analizy (OBI+SoC, PBO+SoC), natomiast w badaniach dla komparatora analizy (WOK+SoC vs PBO+SoC), odnotowano początkowe obniżenie eGFR, a następnie stabilny poziom eGFR. Występowanie różnic w sposobie wyznaczenia zmian analizowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej w porównywanych badaniach nie pozwoliło na wyznaczenie wiarygodnego efektu porównania OBI+SoC vs WOK+SoC. W zakresie otrzymywania leczenia ratunkowego nie wykazano różnic w częstości jego stosowania pomiędzy badanymi interwencjami, a w kontekście markerów służących do oceny aktywności tocznia rumieniowatego układowego, zastosowanie terapii OBI+SoC względem WOK+SoC pozwoliło na istotnie

większą poprawę w zakresie stężenia składowej C3 oraz C4 dopełniacza. Szczegółowe omówienie wyników porównania pośredniego przedstawiono w analizie klinicznej (AKL Gazyvaro 2026).

Zgodnie z powyższymi wynikami porównania pośredniego, przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej, skuteczności terapii OBI+SoC i WOK+SoC są do siebie zbliżone (AKL Gazyvaro 2026). Z tego względu, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej produktu Gazyvaro względem woklosporyny uznano analizę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *cost-minimization analysis*). W ramach przyjętej techniki uwzględniono następujące koszty: lekowe, podania, diagnostyki i monitorowania leczenia oraz koszty zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Gazyvaro, dla której koszty całkowite porównywanych interwencji są równe.

Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych podrozdziałach dotyczących metodyki niniejszej analizy.

4.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023) oraz wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę przeprowadzono z **perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów**, a także z **perspektywy wyłącznie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych** (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

4.3 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, horyzont analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni. W przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok (AOTMiT 2016).

Biorąc pod uwagę, że w pierwszym roku terapii OBI+SoC, obinutuzumab podawany jest z wyższą częstotliwością w porównaniu do kolejnych lat analizy, (podczas gdy dawkowanie woklosporyny w terapii WOK+SoC jest stałe w czasie), w oszacowaniu kosztów leczenia przyjęto horyzont 2-letni co pozwoli na pełne porównanie wartości kosztowych dla obu interwencji (OBI+SoC vs WOK+SoC).

W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz zakładający 3-letni horyzont czasowy.

4.4 Schemat obliczeń w modelu i czas do zakończenia leczenia

Na potrzeby analizy przygotowano arkusz kalkulacyjny w programie Microsoft Excel. Przeprowadzono obliczenia kosztów leczenia (terapii OBI+SoC, WOK+SoC) w tygodniowych cyklach obliczeniowych, w przyjętym horyzoncie czasowym. Ponieważ w ramach analizy klinicznej wykazano, iż obie porównywane interwencje mają podobną skuteczność w rozważanym wskazaniu, w analizie zastosowano metodę minimalizacji kosztów.

Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, w rozpatrywanym wskazaniu leczenie toczniowego zapalenia nerek klasy III/IV±V prowadzone jest w sposób ciągły, jako leczenie indukcyjne, a następnie leczenie podtrzymujące. Po uzyskaniu odpowiedzi nerkowej leczenie powinno być kontynuowane przez co najmniej 3 lata (APD Gazyvaro 2026)

Biorąc pod uwagę, że część pacjentów przerywa leczenie porównywanymi terapiami, w celu oszacowania przebiegu krzywych czasu leczenia dla terapii OBI+SoC i WOK+SoC, w analizie podstawowej wykorzystano odsetki pacjentów przerywających leczenie zgodnie z badaniami klinicznymi REGENCY oraz AU-RORA 1 i 2.

Odsetki przerywających leczenie z jakiegokolwiek powodu (do oszacowania TTD OBI+SoC):

- **w okresie pierwszego 1,5 roku leczenia OBI+SoC: 21,3% pacjentów** przerywa leczenie (29 z 136 pacjentów wg REGENCY opisane w *Furie 2025*)
- **w okresie kolejnego 1,5 roku leczenia OBI+SoC: oszacowano odsetek 8,6% pacjentów** przerywających leczenie (zakładając obniżenie udziału pacjentów w kolejnych latach jako proporcjonalne do przyjętego w WOK+SoC – patrz poniżej). Alternatywną możliwością jest założenie częstości przerywania leczenia przez pacjentów na poziomie obserwowanym w okresie pierwszego 1,5 roku analizy (21,3% pacjentów). Przyjęty obecnie wariant (8,6%) stanowi jednak podejście konserwatywne. Jednocześnie należy zauważyć, że przyjęcie odsetek w całym horyzoncie dla

OBI+SoC na poziomie WOK+SoC ma nieznaczny wpływ na wyniki analizy (por. Analiza wrażliwości, Rozdział 9).

Odsetki przerywających leczenie z jakiegokolwiek powodu (do oszacowania TTD WOK+SoC):

- **w pierwszym roku leczenia WOK+SoC: 24,0% pacjentów** (43 z 179 pacjentów, AURORA 1 opisane w *Saxena 2024*) przerywa leczenie w okresie pierwszego roku leczenia,
- **sumarycznie w okresie drugiego i trzeciego roku leczenia WOK+SoC: 12,9% chorych** przerywa uczestnictwo w badaniu (15 z 116 pacjentów, AURORA 2 opisane w *Saxena 2024*) włączanych na leczenie w drugim roku – założono tutaj, że przerwanie uczestnictwa w badaniu jest równoznaczne z przerwaniem leczenia, choć odsetek pacjentów może być wyższy u chorych którzy przerwali leczenie, ale pozostali w obserwacji badania.

Wykorzystując powyższe odsetki wyznaczono następujące referencyjne punkty czasowe: na leczeniu schematem OBI+SoC **po półtorej roku** leczenia pozostanie **78,7% pacjentów**, a **po 3 latach** będzie to **71,9% pacjentów**. W przypadku schematu WOK+SoC, **po roku** stosowania terapii na leczeniu pozostanie **76,0% chorych**, a **po 3 latach** odsetek ten wyniesie **66,2%**.

Ze względu na brak dostępności większej ilości danych dotyczących krzywych czasu leczenia dla porównywanych schematów, w analizie założono liniowy spadek liczebności pacjentów pomiędzy powyższymi punktami referencyjnymi.

Biorąc pod uwagę zastosowany w analizie 2-letni horyzont czasowy, uzyskane krzywe będą stosowane w tym horyzoncie, natomiast cały przebieg krzywych zostanie wykorzystany w analizie wrażliwości, gdzie przedstawiono wariant z zastosowaniem 3-letniego horyzontu czasowego. W analizie wrażliwości uwzględniono także wariant porównujący koszty pacjentoterapii (założenie stosowania planowego dawkowania w całym horyzoncie analizy) oraz wariant zakładający przyjęcie identycznych odsetków pacjentów przerywających leczenie dla obu terapii na poziomie odsetków z badania AURORA 1 i 2 (76,0% chorych po roku oraz 66,2% chorych po 3 latach leczenia).

4.5 Długość cyklu modelu

Kalkulacje kosztów terapii przeprowadzono w cyklach o długości 1 tygodnia. Ze względu na różną częstotliwość stosowania obinutuzumabu (4 podania w pierwszym roku leczenia, 2 podania w kolejnych latach leczenia, *ChPL Gazyvaro 2026*) i woklosporyny (podanie doustne 2 razy dziennie, *ChPL Lupkynis*

2026) w rozważanym wskazaniu, przyjęty tygodniowy cykl obliczeniowy umożliwił precyzyjną kalkulację kosztów stosowanych terapii.

4.6 Dyskontowanie

Leczenie chorych z nefropatią toczniową może być kontynuowane przez okres przekraczający 1 rok, w związku z czym w obliczeniach kosztów przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów na poziomie 5%, naliczaną od drugiego roku obliczeniowego.

5 Parametry kosztowe

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, uwzględniając następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych, związanych z leczeniem nefropatii toczniowej:

- koszty porównywanych interwencji (obinutuzumab + terapia standardowa, woklosporyna + terapia standardowa),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.
- koszty zdarzeń niepożądanych,

W analizie pominięto koszty ponoszone po zakończeniu leczenia w programie, z uwagi na brak istotnych różnic w skuteczności porównywanych immunoterapii (tj. brak wpływu na wyniki inkrementalne).

Uwzględnione w analizie ceny jednostkowe leków obecnie refundowanych pochodzą z najbardziej aktualnych danych NFZ, MZ:

- obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 stycznia 2026 r. (MZ 18/12/2025),
- raportu refundacyjnego o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres od stycznia do listopada 2025 r. (NFZ 04/02/2026),

Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kategorii kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

5.1 Ceny jednostkowe leków

Ceny jednostkowe produktu leczniczego Gazyvaro z perspektywy płatnika publicznego przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3), tj. [REDACTED]

Tabela 4. Cena jednostkowa produktu leczniczego Gazyvaro, wariant z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS (dane od Wnioskodawcy).

Prezentacja	Cena za mg, z uwzględnieniem RSS	Cena za mg, bez uwzględnienia RSS
Gazyvaro, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Cenę jednostkową woklosporyny wyznaczono w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia (MZ 18/12/2025), natomiast jednostkowe ceny substancji stosowanych w ramach leczenia standardowego (mykofenolan mofetylu, prednizon) szacowano z wykorzystaniem cen obwieszczeniowych z uwzględnieniem udziałów poszczególnych opakowań w realnym zużyciu, na podstawie raportu refundacyjnego za okres od stycznia do listopada 2025 (NFZ 04/02/2026). W przypadku szacowania ceny jednostkowej prednizonu uwzględniono jedynie produkt Encorton, ponieważ na podstawie powyższego raportu refundacyjnego (NFZ 04/02/2026) głównie ten produkt był refundowany spośród produktów zawierających prednizon i dostępnych w ramach polskiej praktyki klinicznej w katalogu A1 Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 18/12/2025).

Oszacowane wyceny jednostkowe substancji czynnych przyjęte w analizie zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 5. Ceny jednostkowe pozostałych substancji stosowanych w ramach terapii OBI+SoC i WOK+SoC.

Substancja czynna	Cena jednostkowa	Źródło
woklosporyna	perspektywa płatnika: 2,3979 zł/mg <u>perspektywa wspólna: 2,4001 zł/mg</u>	MZ 18/12/2025
mykofenolan mofetylu	perspektywa płatnika: 0,0030 zł/mg <u>perspektywa wspólna: 0,0038 zł/mg</u>	MZ 18/12/2025 + ważenie liczbą opakowań wg NFZ 04/02/2026

GAZYVARO® (obinutuzumab)

w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V

Substancja czynna	Cena jednostkowa	Źródło
prednizon	perspektywa płatnika: 0,0434 zł/mg <u>perspektywa wspólna: 0,1336 zł/mg</u>	

Koszty jednostkowe, wraz z zużyciem substancji czynnych, posłużyły do kalkulacji cyklicznego kosztu porównywanych interwencji.

5.2 Dawkowanie leków

Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania ocenianej interwencji oraz komparatora przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Dawkowanie rozpatrywanych terapii (OBI+SoC, WOK+SoC).

Etap terapii	Substancja czynna	Dawka jednostkowa	Schemat dawkowania	Źródło
OBI+SoC	obinutuzumab	1000 mg/podanie	<u>leczenie indukujące:</u> podanie w tygodniu 0, 2, 24 i 26 <u>leczenie podtrzymujące:</u> co każde kolejne 6 miesięcy	ChPL Gazyvaro 2026
	mykofenolan mofetylu (MMF w SoC)	1500 – 2500 mg/dzień	podanie raz na dobę, 7 dni w tygodniu: tydzień 1: 1500 mg tydzień 2: 2000 mg tydzień 3: 2500 mg tydzień 4+: 2500 mg	Badanie REGENCY (Furie 2025)
	prednizon (SoC)	5 – 33 mg/dzień	podanie raz na dobę, 7 dni w tygodniu: tydzień 1*: 33 mg tydzień 2-3: 30 mg tydzień 4-11: stopniowe obniżanie dawki aż do 7,5 mg w tygodniu 12 tydzień 12: 7,5 mg tydzień 13+: 5 mg	
	woklosporyna	23,7 mg/dzień	podanie dwa razy na dobę, 7 dni w tygodniu	
WOK+SoC	mykofenolan mofetylu (MMF w SoC)	1500 – 2500 mg/dzień	dawkowanie jak w MMF terapii OBI+SoC	Badanie REGENCY (Furie 2025)
	prednizon (SoC)	5 – 33 mg/dzień	dawkowanie jak prednizon w terapii OBI+SoC	

* - wyjściową dawkę 33 mg (0,5 mg/kg mc.) wyznaczono przyjmując średnią masę ciała pacjentów (66,3 kg) z badania REGENCY (Furie 2025) i stosując zaokrąglenie dawki do liczb całkowitych

W badaniu rejestracyjnym REGENCY, w ramieniu interwencji (OBI+SoC) jak i w ramieniu kontrolnym (PBO+SoC), lek główny stosowano razem z terapią standardową, którą stanowił mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z prednizonem.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu standardowym stosowane mogą być następujące substancje lecznicze: glikokortykosteroidy (GKS), mykofenolan mofetylu (MMF), cyklofosfamid w niskiej dawce (L-CYC) oraz azatiopryna (APD Gazyvaro 2026). Jednocześnie, zarówno cyklofosfamid w niskiej dawce

GAZYVARO® (obinutuzumab)

w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V

(L-CYC), jak i azatiopryna są w wytycznych klinicznych pozycjonowane inaczej niż obinutuzumab, dlatego nie rozpatrywano ich w kategorii komparatora analizy (por. Rozdział 2.3 oraz *APD Gazyvaro 2026*).

W niniejszym oszacowaniu przyjęto założenie, że MMF stosowany z prednizonem (zgodnie z badaniem REGENCY) będzie stanowić terapię standardową, do której dodawany jest obinutuzumab (terapia OBI+SoC) lub woklosporyna (terapia WOK+SoC).

Ze względu na znaczne różnice w sposobie dawkowania obinutuzumabu i woklosporyny, zdecydowano się zestawzić roczne koszty lekowe pacjentoterapii dla porównywanych interwencji (planowe dawkowanie leków, tj. bez uwzględnienia ewentualnego opóźnienia lub pominięcia dawki, RDI = 100%). Oszacowanie kosztów rocznych przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 7. Podsumowanie kosztów lekowych – roczne koszty pacjentoterapii.

Etap terapii	Substancje czynne	Perspektywa płatnika publicznego – roczne koszty lekowe	Perspektywa wspólna – roczne koszty lekowe
OBI+SoC	obinutuzumab		
	SoC (MMF+prednizon)	pierwszy rok: 2 851 zł drugi i kolejny rok: 2 828 zł	pierwszy rok: 3 808 zł drugi i kolejny rok: 3 679 zł
	woklosporyna	41 372 zł/rok	41 411 zł/rok
WOK+SoC	SoC (MMF+prednizon)	pierwszy rok: 2 851 zł drugi i kolejny rok: 2 828 zł	pierwszy rok: 3 808 zł drugi i kolejny rok: 3 679 zł

W modelu ekonomicznym analizę kosztów docelowo przeprowadzono w oparciu o szacunkowe krzywe czasu leczenia (por. Rozdział 4.4). Jednostkowe wartości kosztowe z uwzględnieniem odsetka pacjentów pozostających na leczeniu naliczano w kolejnych cyklach tygodniowych modelu w momencie podania.

5.3 Koszty podania leków

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych zdarzeń niepożądanych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentowi leku w postaci tabletek lub kapsułek. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospitalizacji. W tabeli poniżej zestawiono wartości punktowe oraz koszty świadczeń, w ramach których potencjalnie możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków uwzględnionych w analizie. Średnie ceny punktów rozliczeniowych przyjęto z Raportu AOTMiT (*AOTMiT WT.543.4.2025*).

Tabela 8. Świadczenia związane z podaniem leku.

Nazwa świadczenia	Wartość punk- towa	Cena punktu rozli- czeniowego	Koszt świadczenia	Źródło
Świadczenia z zakresu programów lekowych				
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,87 zł*	202,26 zł	NFZ 17/2026/DGL
Hospitalizacja w trybie jednodniowym zwią- zana z wykonaniem programu	486,72		910,17 zł	
Świadczenia specjalistyczne w ramach wizyt ambulatoryjnych				
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,86 zł*	81,84 zł	NFZ 132/2024/DSOZ
W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	172		319,92 zł	

*Aktualną średnią cenę punktu w zakresie realizacji programów lekowych przyjęto na poziomie 1,87 zł, natomiast w zakresie realizacji świadczeń specjalistycznych – na poziomie 1,86 zł, zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.4.2025).

Spośród rozpatrywanych terapii jedynie obinutuzumab w terapii OBI+SoC podawany jest w infuzji dożylniej (hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu), natomiast pozostałe leki: mykofenolan mofetylu, prednizon i woklosporyna podawane są doustnie.

Koszty podania terapii OBI+SoC oszacowano poprzez naliczanie kosztów hospitalizacji dla każdego podania obinutuzumabu (W0, W2, W24, W26, W52 i co 6 miesięcy) oraz kosztów wizyty ambulatoryjnej w celu wydania leków doustnych raz na 3 miesiące (założenie własne). Koszty podania dożylnego wynoszą 910,17zł na podanie (NFZ 17/2026/DGL, AOTMiT WT.543.4.2025), natomiast tygodniowe koszty wizyty ambulatoryjnej 6,27zł na tydzień (81,84zł na 3 miesiące, NFZ 132/2024/DSOZ, AOTMiT WT.543.4.2025). W uśrednieniu, całkowity tygodniowy koszt podania leków w terapii OBI+SoC wyniósł 76 zł/tydzień (pierwszy rok) i 41 zł/tydzień (drugi i kolejny rok).

Wszystkie leki stosowane w schemacie WOK+SoC podawane są doustnie w ramach katalogu leków aptecznych, stąd koszty podania terapii WOK+SoC rozpatrywano jako koszty wizyty ambulatoryjnej W14 z jednoczesnym uwzględnieniem diagnostyki i monitorowania w ramach tej wizyty, zakładając że będzie się ona odbywać raz na 3 miesiące. Tygodniowy koszt wizyty naliczany w modelu wyniósł 24,53zł na tydzień (319,92zł na 3 miesiące, NFZ 132/2024/DSOZ, AOTMiT WT.543.4.2025).

5.4 Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie terapii

Zakres badań diagnostycznych wykonywanych podczas kwalifikacji oraz w ramach monitorowania leczenia terapią OBI+SoC przyjęto jako analogiczny do zakresu uwzględnionego w programie lekowym B.150 (MZ 18/12/2025). Koszty diagnostyki i monitorowania w ramieniu OBI+SoC wyznaczono więc jako równe ryczałtowi diagnostycznemu w pierwszym oraz kolejnych latach leczenia w programie B.150.

GAZYVARO® (obinutuzumab)

w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V

Jednocześnie, w kontekście terapii WOK+SoC stosowanej w ramach leczenia aptecznego również założono analogiczny do programu B.150 zakres badań diagnostycznych, który w przybliżeniu pokrywa świadczenie specjalistyczne W14 (co najmniej 3 procedury z listy W1 oraz co najmniej jedna procedura z listy W3).

Średnie ceny punktów rozliczeniowych przyjęto na podstawie Raportu AOTMiT (AOTMiT WT.543.4.2025). Ryczałty diagnostyczne naliczane w modelu dla obu porównywanych terapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w modelu ekonomicznym (NFZ 11/2026/DGL, NFZ 132/2024/DSOZ i AOTMiT WT.543.4.2025).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punkty)	Cena punktu rozliczeniowego	Ryczałt roczny (zł)
Diagnostyka w ramach programu lekowego B.150				
5.08.08.0000227	Diagnostyka w programie leczenia chorych z toczniem rumieniowatym układowym – 1 rok terapii	1 426	1,87 zł	2 666,62
5.08.08.0000228	Diagnostyka w programie leczenia chorych z toczniem rumieniowatym układowym – 2 i kolejny rok terapii	566		1 058,42
Diagnostyka w ramach wizyty ambulatoryjnej W14				
5.30.00.0000014	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	172	1,86 zł	319,92

Zgodnie z aktualnymi zasadami rozliczania świadczeń diagnostyki w programach lekowych przyjęto, że ryczałt roczny w leczeniu pacjentów z nefropatią toczniową jest rozliczany proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjentów w programie, co wynika z faktu, że leczenie w programie może przekraczać okres 1 roku.

W przypadku terapii OBI+SoC, koszt diagnostyki w modelu naliczano w przedziałach tygodniowych w przyjętym horyzoncie czasowym, w wysokości 51,11 zł na tydzień w pierwszym roku oraz 20,28 zł na tydzień w drugim i kolejnym roku (odpowiednio: 2 666,62 zł/52,18 tyg. i 1 058,42 zł/52,18 tyg.; na podstawie NFZ 11/2026/DGL i AOTMiT WT.543.4.2025).

W przypadku terapii WOK+SoC, tygodniowy koszt diagnostyki i monitorowania zawiera się w ryczałcie naliczanym w ramach kosztów podania leków (por. Rozdział 5.3).

5.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (AEs)

W przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej porównaniu pośrednim, dotyczącym oceny bezpieczeństwa stosowania obinutuzumabu w skojarzeniu z terapią standardową (OBI+SoC) oraz woklosporyny stosowanej w skojarzeniu z terapią standardową (WOK+SoC), nie wykazano istotnych różnic co do ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych zarówno w przypadku AEs ogółem, jak i występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (*serious* AEs). Jednocześnie, zależnie od wariantu porównania pośredniego, ryzyko występowania AEs wymagających trwałego zakończenia leczenia było porównywalne lub istotnie wyższe w ramieniu OBI+SoC względem WOK+SoC (por. AKL Gazyvaro 2026, *Porównanie pośrednie OBI+SoC vs WOK+SoC < Bezpieczeństwo*).

Ze względu na powyższe w analizie założono, że koszty leczenia zdarzeń niepożądanych będą nieróżniące między porównywanymi interwencjami (OBI+SoC vs WOK+SoC). Częstości zdarzeń niepożądanych dla badania WOK+SoC przyjęto jako równe częstościom z badania REGENCY (ramię OBI+SoC). W tabeli poniżej zestawiono rozpatrywane zdarzenia niepożądane wraz z częstością ich występowania u pacjentów.

Tabela 10. Częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, występujące u $\geq 2\%$ chorych (REGENCY).

Zdarzenie niepożądane	Częstości wystąpienia zdarzenia	
	ramię OBI+SoC (N=136) źródło: Furie 2025 (REGENCY)	ramię WOK+SoC źródło: przyjęte jako równe OBI+SoC
Zapalenie płuc	11 (8,1%)	11 (8,1%)
Zapalenie żołądka i jelit	3 (2,2%)	3 (2,2%)
Infekcja dróg moczowych	4 (2,9%)	4 (2,9%)
Pozostałe infekcje stopnia ≥ 3	3 (2,2%)	3 (2,2%)
Ostra niewydolność nerek	3 (2,2%)	3 (2,2%)

Zdarzenia niepożądane występujące w 3. lub cięższym stopniu nasilenia z reguły wymagają specjalistycznego leczenia w ramach hospitalizacji pacjenta. W przypadku takich zdarzeń, koszt pojedynczej hospitalizacji oszacowano przypisując każdemu z wyszczególnionych zdarzeń odpowiednią grupę z katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), w ramach której można rozliczyć hospitalizację związaną z tym zdarzeniem (*statystyki.nfz.gov.pl*). Średni koszt świadczenia zaktualizowano o aktualnie obowiązujące wyceny punktów rozliczeniowych z Raportu AOTMiT (hospitalizacja do grup JGP dla szpitali w sieci objętej ryczałtem PSZ w wysokości 1,96 zł; AOTMiT WT.543.4.2025).

W tabeli poniżej podsumowano uwzględnione w analizie zdarzenia niepożądane oraz przypisane do nich koszty świadczeń.

Tabela 11. Jednostkowy roczny koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (statystyki.nfz.gov.pl).

Zdarzenie niepożądane	Odpowiadająca grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji [pkt]	Wartość punktu rozliczeniowego	Wycena hospitalizacji
zapalenie płuc, zapalenie płuc związane z COVID-19	D48 Zapalenie płuc bez pw	25 467	2616,58		5 128,50 zł
zapalenie żołądka i jelit	P22 Infekcyjne i nieinfekcyjne zapalenie żołądka i jelit	54 346	2856,21		5 598,17 zł
zakażenie dróg moczowych	L07 Zakażenia nerek lub dróg moczowych	13 335	1829,75	1,96 zł*	3 586,31 zł
infekcja stopnia ≥3	P05 – Główne infekcje (w tym choroby immunologiczne)	9 691	5844,08		11 454,40 zł
ostra niewydolność nerek	L82 Ostra niewydolność nerek	44 007	6 254,37		12 258,57 zł

*Aktualną średnią cenę punktu przyjęto na poziomie 1,96 zł (świadczenia z zakresu SZP dla sieci szpitali objętej ryczałtem PSZ), zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.4.2025).

Przyjmując opisane wyżej koszty jednostkowe oraz uwzględniając częstotliwości zdarzeń niepożądanych przedstawione wcześniej (Tabela 10), wyznaczono uśrednione koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Wyniki zamieszczono w kolejnej tabeli.

Tabela 12. Całkowite roczne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (statystyki.nfz.gov.pl).

Interwencja	Całkowite koszty leczenia AEs
OBI+SoC	1 167 zł
WOK+SoC	1 167 zł

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych naliczono jednorazowo w 1. cyklu leczenia.

5.6 Zestawienie zbiorcze kosztów cyklu leczenia

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie jednostkowych kosztów leczenia, z uwzględnieniem kosztów podania leków oraz diagnostyki ujętych w leczeniu pacjentów z nefropatią toczniową klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V.

GAZYVARO® (obinutuzumab)

w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V

Tabela 13. Zestawienie uśrednionych tygodniowych kosztów terapii (z RSS, koszty pacjentoterapii).

typ kosztów	schemat OBI+SoC		schemat WOK+SoC	
	perspektywa płatnika	perspektywa wspólna	perspektywa płatnika	perspektywa wspólna
Koszty lekowe: lek główny			793 zł/tydzień	794 zł/tydzień
Koszty lekowe: SoC	pierwszy rok: 55 zł/tydzień drugi i kolejny rok: 54 zł/tydzień	pierwszy rok: 73 zł/tydzień drugi i kolejny rok: 71 zł/tydzień	pierwszy rok: 55 zł/tydzień drugi i kolejny rok: 54 zł/tydzień	pierwszy rok: 73 zł/tydzień drugi i kolejny rok: 71 zł/tydzień
Podanie leków	pierwszy rok: 76 zł/tydzień drugi i kolejny rok: 41 zł/tydzień		24 zł/tydzień	
Diagnostyka w programie	pierwszy rok: 51 zł/tydzień drugi i kolejny rok: 20zł/tydzień		- (rozliczane w ramach kosztów podania)	
Zdarzenia niepożądane	1 167 zł naliczane jednorazowo		1 167 zł naliczane jednorazowo	

Zestawione w powyższej tabeli jednostkowe wartości kosztowe naliczano w modelu ekonomicznym w celu wyznaczenia całkowitych wydatków przypadających na pacjenta w rozpatrywanym horyzoncie analizy, uwzględniając szacunkowe krzywe TTD dla schematów OBI+SoC vs WOK+SoC (por. Rozdział 4.4).

6 Walidacja modelu

6.1.1 Walidacja wewnętrzna

Walidację modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości (załącznik do analizy ekonomicznej, zob. Rozdział 13.3),
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych,
- analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów.

6.1.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania leczenia obinutuzumabem w skojarzeniu z terapią standardową w leczeniu pacjentów z nefropatią toczniową. W wyniku przeglądu nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej kryteria włączenia, zarówno w ramach wyszukiwania w bazie PubMed i Cochrane, jak i w ramach wyszukiwania w zagranicznych agencjach HTA – szczegółowe wyniki opisano w Załączniku 13.2.

6.1.3 Walidacja zewnętrzna

Ze względu na charakter niniejszej analizy (minimalizacja kosztów bez oceny wyników zdrowotnych), przeprowadzenie walidacji zewnętrznej nie było zasadne.

7 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie

7.1 Analiza podstawowa

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej.

Tabela 14. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry globalne		
Perspektywa analizy (Rozdział 4.2)	perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy (Rozdział 4.3)	2-letni	założenie własne
Długość cyklu obliczeniowego modelu (Rozdział 4.5)	1 tydzień (7 dni)	założenie własne

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Roczna stopa dyskonta dla kosztów (Rozdział 4.6)	5%	AOTMiT 2016
Parametry kosztowe		
Koszt Gazyvaro, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg		dane od Wnioskodawcy
Koszty podania obinutuzumabu w ramach programu lekowego	910,17 zł	NFZ 17/2026/DGL, AOTMiT WT.543.4.2025
Koszty wydania SoC w OBI+SoC (wizyta ambulatoryjna W11)	81,84 zł	NFZ 132/2024/DSOZ, AOTMiT WT.543.4.2025
Koszty wydania oraz diagnostyki i monitorowania w WOK+SoC	319,92 zł	NFZ 132/2024/DSOZ, AOTMiT WT.543.4.2025
Koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym (OBI+SoC)	pierwszy rok: 2666,62 zł drugi rok: 1058,42 zł	NFZ 11/2026/DGL, AOTMiT WT.543.4.2025
Zużycie zasobów		
OBI: <u>leczenie indukujące</u>: podanie w tygodniu 0, 2, 24 i 26 <u>leczenie podtrzymujące</u>: co każde kolejne 6 miesięcy		
SoC w OBI+SoC: MMF (mykofenolan mofetylu) dawka stopniowo zwiększana z 1500 mg do 2500 mg, podanie raz na dobę, 7 dni w tygodniu prednizon dawka stopniowo zmniejszana z 33 mg do 5 mg, podanie raz na dobę, 7 dni w tygodniu		
Schemat dawkowania OBI+SoC (Rozdział 5.2)		ChPL Gazyvaro 2026, REGENCY (Furie 2025)
WOK: podanie dwa razy na dobę, 7 dni w tygodniu		
Schemat dawkowania WOK+SoC (Rozdział 5.2)		ChPL Lupkynis 2026, REGENCY (Furie 2025)
SoC w WOK+SoC: (dawkowanie analogicznie do OBI+SoC)		

7.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2024 r. (MZ 24/10/2023), w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne warianty poszczególnych parametrów z uwzględnieniem zakresów zmienności przedstawionych poniżej.

GAZYVARO® (obinutuzumab)

w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V

Tabela 15. Zestawienie założeń wariantów analizy wrażliwości.

Lp.	Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
1	Brak dyskontowania kosztów	5%	0%	AOTMiT 2016
2	Cena jednostkowa Gazyvaro-5%			założenie własne
3	Cena jednostkowa Gazyvaro +5%			
4	Cena punktu za świadczenia w programie lekowym -10%	1,87	1,68	założenie własne
5	Cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%		2,06	
6	Uwzględnienie wyłącznie kosztów lekowych	koszty lekowe, koszty podania, diagnostyki i monitorowania leczenia oraz koszty leczenia AEs	wyłącznie koszty lekowe	założenie własne
7	Trzyletni horyzont czasowy	horyzont 2-letni	horyzont 3-letni	założenie własne
8	Cena jednostkowa Lupkynis-10%	3409,78 zł za opakowanie wg MZ 18/12/2025	3068,80 zł	założenie własne
9	Cena jednostkowa Lupkynis +10%		3750,76 zł	
10	Porównanie kosztów pacjentoterapii	Szacunkowa krzywa TTD na podstawie odsetków przerwania leczenia z REGENCY (OBI+SoC) i AURORA 1&2 (WOK+SoC)	Koszty pacjentoterapii (placnowe dawkowanie w całym horyzoncie czasowym)	standardowa opcja porównania kosztów, gdy nie są dostępne krzywe TTD
11	Obie terapie: czas leczenia przybliżony odsetkami przerwania leczenia wg AURORA 1 i 2	Szacunkowa krzywa TTD na podstawie odsetków przerwania leczenia z REGENCY (OBI+SoC) i AURORA 1&2 (WOK+SoC)	Szacunkowa krzywa TTD na podstawie odsetków przerwania leczenia z AURORA 1&2 dla ramion OBI+SoC i WOK+SoC	odsetki z badania AURORA 1&2

8 Wyniki analizy podstawowej

8.1 Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

8.1.1 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

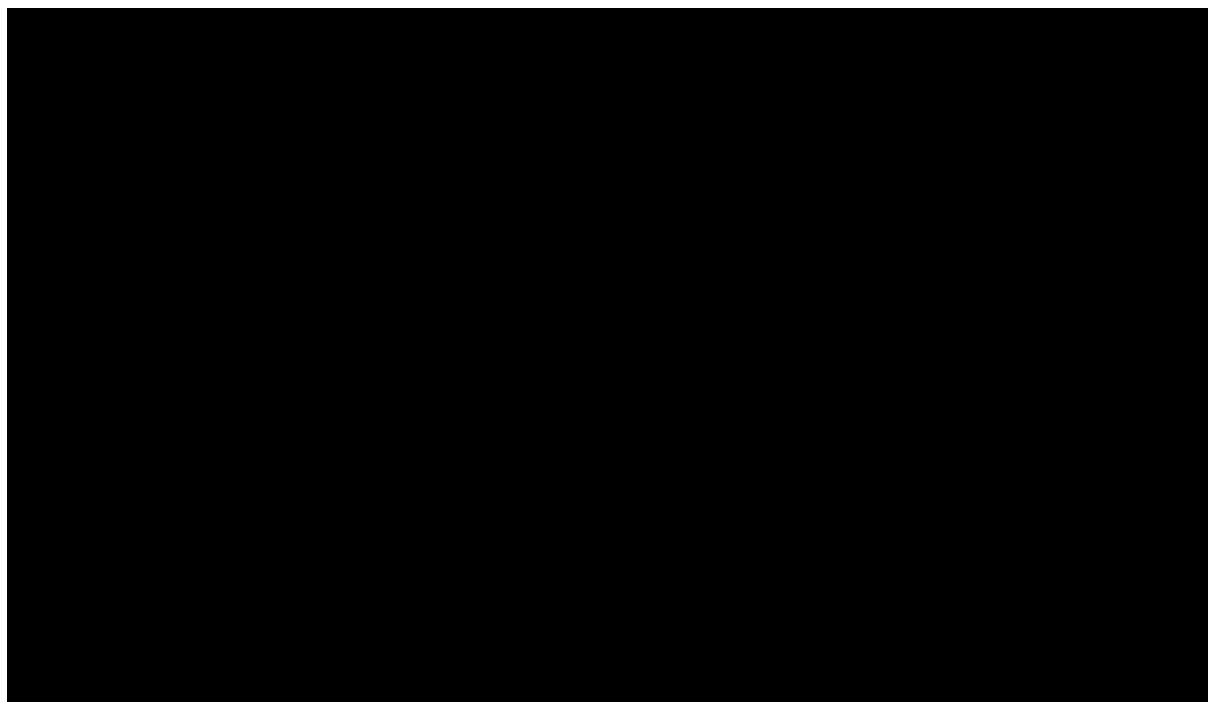
Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania obinutuzumabu (produkt leczniczy Gazyvaro) i woklosporyny, stosowanych w skojarzeniu z terapią standardową przedstawiono w poniżej z uwzględnieniem perspektywy płatnika (Tabela 16) oraz perspektywy wspólnej (Tabela 17).

Tabela 16. Analiza minimalizacji kosztów, terapie OBI+SoC vs WOK+SoC; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS (perspektywa płatnika).

Kategorie kosztów	OBI+SoC	WOK+SoC	inkrementalne OBI+SoC vs WOK+SoC
Koszty leków	██████	70 786 zł	██████
w tym: obinutuzumab	██████	-	-
w tym: woklosporyna	-	66 237 zł	-
w tym: wydatki na SoC	4 849 zł	4 549 zł	-
Koszty podania oraz diagnostyki/monitorowania	8 829 zł	2 042 zł	6 787 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	1 167 zł	1 167 zł	0 zł
łącznie	██████	73 995 zł	██████

Przyjmując przybliżone krzywe czasu leczenia dla porównywanych schematów (por. Rozdział 4.4), w analizie z RSS **w perspektywie płatnika**, refundacja obinutuzumabu w skojarzeniu z terapią standardową (OBI+SoC) względem woklosporyny stosowanej w skojarzeniu z terapią standardową (WOK+SoC) **generuje oszczędności na poziomie ██████** w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Wykres 1. Analiza minimalizacji kosztów, OBI+SoC vs WOK+SoC; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS (perspektywa płatnika).



W tabeli poniżej zestawiono koszty porównywanych terapii w perspektywie wspólnej (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy).

GAZYVARO® (obinutuzumab)

w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V

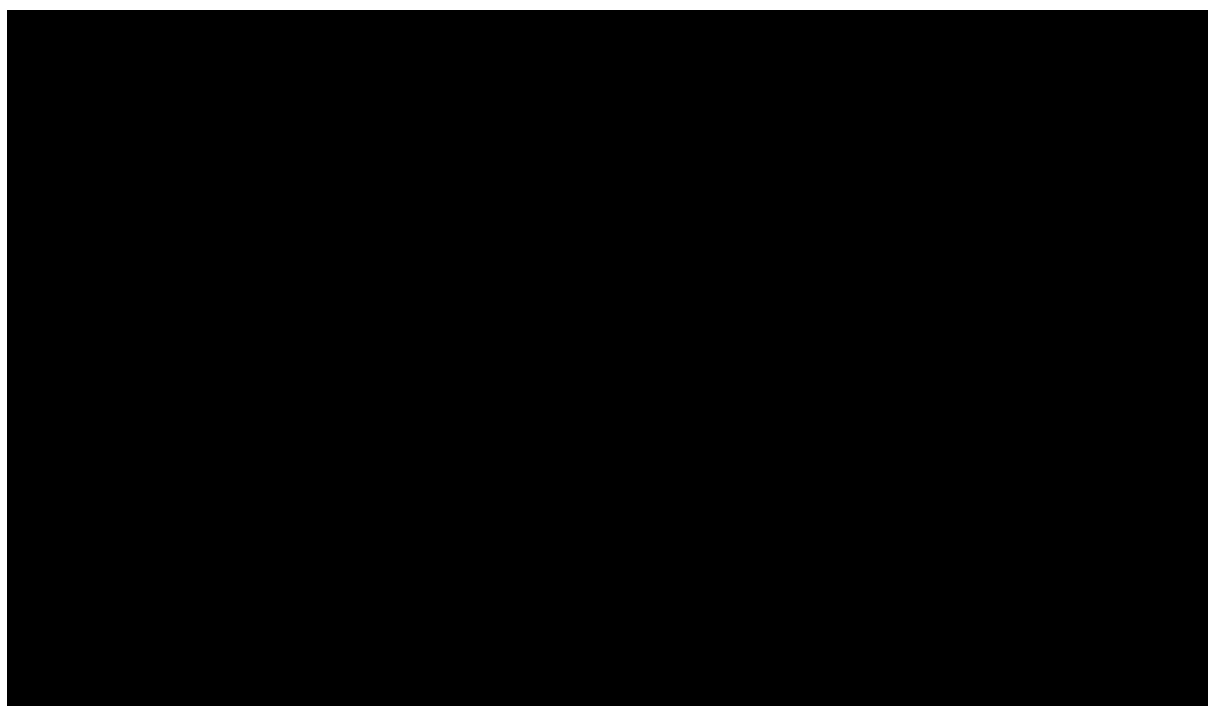
Tabela 17. Analiza minimalizacji kosztów, terapie OBI+SoC vs WOK+SoC; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS (perspektywa wspólna).

Kategorie kosztów	OBI+SoC	WOK+SoC	inkrementalne OBI+SoC vs WOK+SoC
Koszty leków	████████	72 315 zł	████████
w tym: obinutuzumab	████████	-	-
w tym: woklosporyna	-	66 299 zł	-
w tym: wydatki na SoC	6 408 zł	6 016 zł	-
Koszty podania oraz diagnostyki/monitorowania	8 829 zł	2 042 zł	6 787 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	1 167 zł	1 167 zł	0 zł
łącznie	████████	75 524 zł	████████

Średnie oszczędności na pacjenta **w perspektywie wspólnej**, związane z zastosowaniem terapii OBI+SoC zamiast terapii WOK+SoC wynoszą ██████████

Wyniki w zobrazowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 2. Analiza minimalizacji kosztów, OBI+SoC vs WOK+SoC; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS (perspektywa wspólna).



Koszty lekowe terapii OBI+SoC i WOK+SoC stanowiły główną składową kosztów dla porównywanych terapii. Pozostałe koszty miały nieznaczny wpływ na wyniki analizy. Zastosowanie terapii OBI+SoC wiązało się z wyższymi kosztami podania i diagnostyki (wzrost o ██████████ w obu perspektywach analizy). Koszty

zdarzeń niepożądanych były nieróżniące dla obu terapii (zgodnie z przyjętymi założeniami por. Rozdział 5.5).

8.1.2 Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

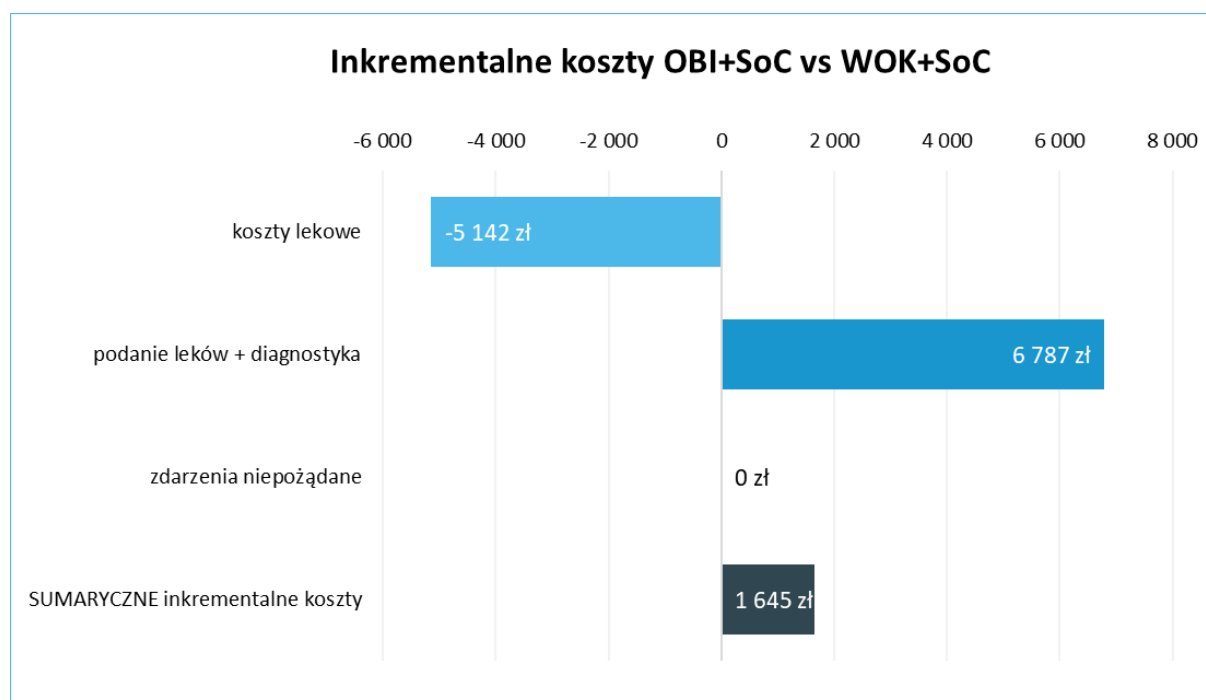
Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania obinutuzumabu (produkt leczniczy Gazyvaro) i woklosporyny, stosowanych w skojarzeniu z terapią standardową przedstawiono poniżej z uwzględnieniem perspektywy płatnika (Tabela 18) oraz perspektywy wspólnej (Tabela 19).

Tabela 18. Analiza minimalizacji kosztów, terapie OBI+SoC vs WOK+SoC; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS (perspektywa płatnika).

Kategorie kosztów	OBI+SoC	WOK+SoC	inkrementalne OBI+SoC vs WOK+SoC
Koszty leków	65 644 zł	70 786 zł	-5 142 zł
w tym: obinutuzumab	■	-	-
w tym: woklosporyna	-	■	-
w tym: wydatki na SoC	■	4 549 zł	-
Koszty podania oraz diagnostyki/monitorowania	8 829 zł	2 042 zł	6 787 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	1 167 zł	1 167 zł	0 zł
łącznie	75 639 zł	73 995 zł	1 645 zł

W porównaniu kosztów leczenia w wariantcie bez RSS **w perspektywie płatnika**, refundacja obinutuzumabu w skojarzeniu z terapią standardową (OBI+SoC) względem woklosporyny stosowanej w skojarzeniu z terapią standardową (WOK+SoC) **wiąże się z dodatkowymi wydatkami na poziomie 1,6 tys. zł w przeliczeniu na jednego pacjenta.**

Wykres 3. Analiza minimalizacji kosztów, terapie OBI+SoC vs WOK+SoC; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS (perspektywa płatnika).



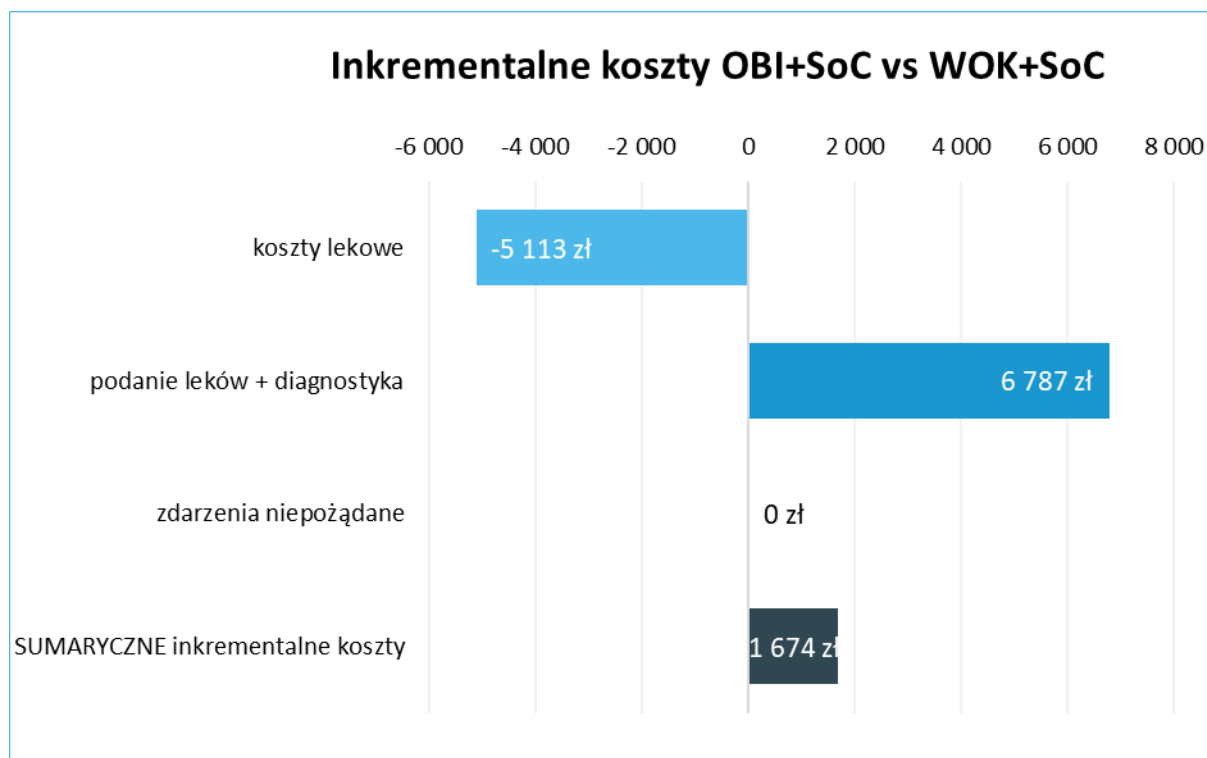
W tabeli poniżej zestawiono koszty porównywanych terapii w perspektywie wspólnej (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy).

Tabela 19. Analiza minimalizacji kosztów, terapie OBI+SoC vs WOK+SoC; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS (perspektywa wspólna).

Kategorie kosztów	OBI+SoC	WOK+SoC	inkrementalne OBI+SoC vs WOK+SoC
Koszty leków	67 202 zł	72 315 zł	-5 113 zł
w tym: obinutuzumab		-	-
w tym: woklosporyna	-		-
w tym: wydatki na SoC			-
Koszty podania oraz diagnostyki/monitorowania	8 829 zł	2 042 zł	6 787 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	1 167 zł	1 167 zł	0 zł
łącznie	77 197 zł	75 524 zł	1 674 zł

Średnie wydatki inkrementalne na pacjenta **w perspektywie wspólnej**, związane z zastosowaniem terapii OBI+SoC zamiast terapii WOK+SoC **wynoszą 1,7 tys. zł**. Wyniki w zobrazowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 4. Analiza minimalizacji kosztów, terapie OBI+SoC vs WOK+SoC; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS (perspektywa wspólna).



W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, koszty podania i diagnostyki stanowiły główną różnicą składową kosztów. Drugą istotną składową były koszty lekowe porównywanych interwencji, natomiast koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stanowiły składową nieróżniącą.

Należy przy tym podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozdzielalną częścią analizy, kształtującą cenę efektywną produktu leczniczego Gazyvaro.

8.2 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023), obliczając ceny zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Gazyvaro 1000 mg (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) tak, aby koszt

terapii OBI+SoC był równy kosztowi terapii WOK+SoC (inkrementalny koszt pomiędzy porównywanymi technologiami wynoszący 0 zł).

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]. Szczegóły podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy progowej dla produktu Gazyvaro 1000 mg, analiza podstawowa.

Gazyvaro 1000 mg	
Perspektywa płatnika	
Cena zbytu netto	[REDACTED]
Cena hurtowa	[REDACTED]
Cena hurtowa brutto	[REDACTED]
Perspektywa wspólna	
Cena zbytu netto	[REDACTED]
Cena hurtowa	[REDACTED]
Cena hurtowa brutto	[REDACTED]

Progowa cena zbytu netto leku Gazyvaro 1000 mg (zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS) z perspektywy płatnika wynosi [REDACTED] a cena hurtowa brutto: [REDACTED]. W analizie z perspektywy wspólnej, progowa cena zbytu netto leku Gazyvaro 1000 mg [REDACTED], a cena hurtowa brutto: [REDACTED].

9 Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (AW)

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości uwzględniono 11 wariantów obliczeniowych, w których zmieniono wartości wybranych parametrów modelu, celem sprawdzenia ich wpływu na wyniki analizy. Testowane parametry w ramach analizy deterministycznej przedstawiono w Rozdziale 7.2.

9.1 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Analizę wrażliwości dla porównania terapii OBI+SoC (produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z terapią standardową) oraz terapii WOK+SoC przeprowadzono w perspektywie płatnika zobowiązanego do

finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywie wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy).

Perspektywa płatnika

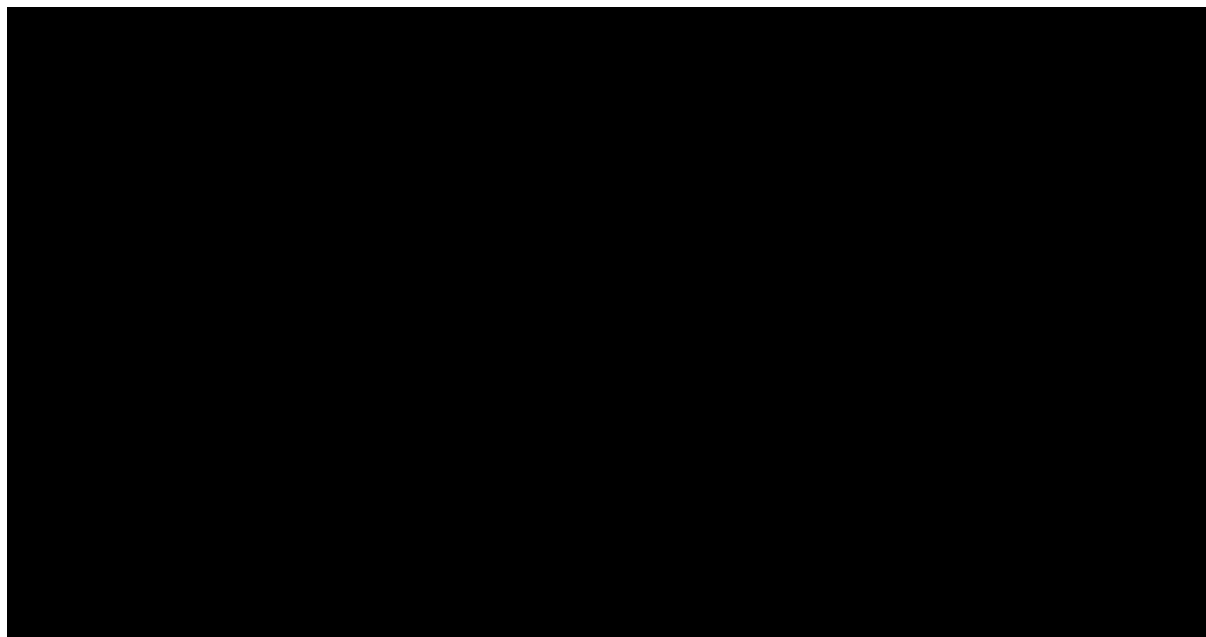
Wyniki analizy w wariantach z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii w perspektywie płatnika przedstawiono poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości, OBI+SoC vs WOK+SoC, z uwzględnieniem RSS (perspektywa płatnika).

Nr	Scenariusz	Koszty terapii jednego pacjenta			T	I	I
		T	+	WOK+SoC [zł]			
0	Wariant podstawowy			73 995			
1	Brak dyskontowania kosztów			74 762			
2	Cena jednostkowa Gazyvaro -5%			73 995			
3	Cena jednostkowa Gazyvaro +5%			73 995			
4	Cena punktu za świadczenia w programie lekowym -10%			73 995			
5	Cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%			73 995			
6	Uwzględnienie wyłącznie kosztów lekowych			70 786			
7	Trzyletni horyzont czasowy			103 052			
8	Cena jednostkowa Lupkynis -10%			67 371			
9	Cena jednostkowa Lupkynis +10%			80 618			
10	Porównanie kosztów pacjentoterapii			91 084			
11	Obie terapie: czas leczenia przybliżony odsetkami przerwania leczenia wg AURORA 1 i 2			73 995			

Na poniższym wykresie zestawiono wydatki inkrementalne w poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości w perspektywie płatnika.

Wykres 5. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne, wariant z RSS (perspektywa płatnika).



Omówienie wyników analizy wrażliwości z obu analizowanych perspektyw (płatnika i wspólna) przedstawiono na końcu Rozdziału.

Perspektywa wspólna

W dalszej części zestawiono wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka w perspektywie wspólnej.

Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości, OBI+SoC vs WOK+SoC, z uwzględnieniem RSS (perspektywa wspólna).

Nr	Scenariusz	Koszty terapii jednego pacjenta			T	I	I
		T	+	WOK+SoC [zł]			
0	Wariant podstawowy			75 524			
1	Brak dyskontowania kosztów			76 306			
2	Cena jednostkowa Gazyvaro -5%			75 524			
3	Cena jednostkowa Gazyvaro +5%			75 524			
4	Cena punktu za świadczenia w programie lekowym -10%			75 524			
5	Cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%			75 524			

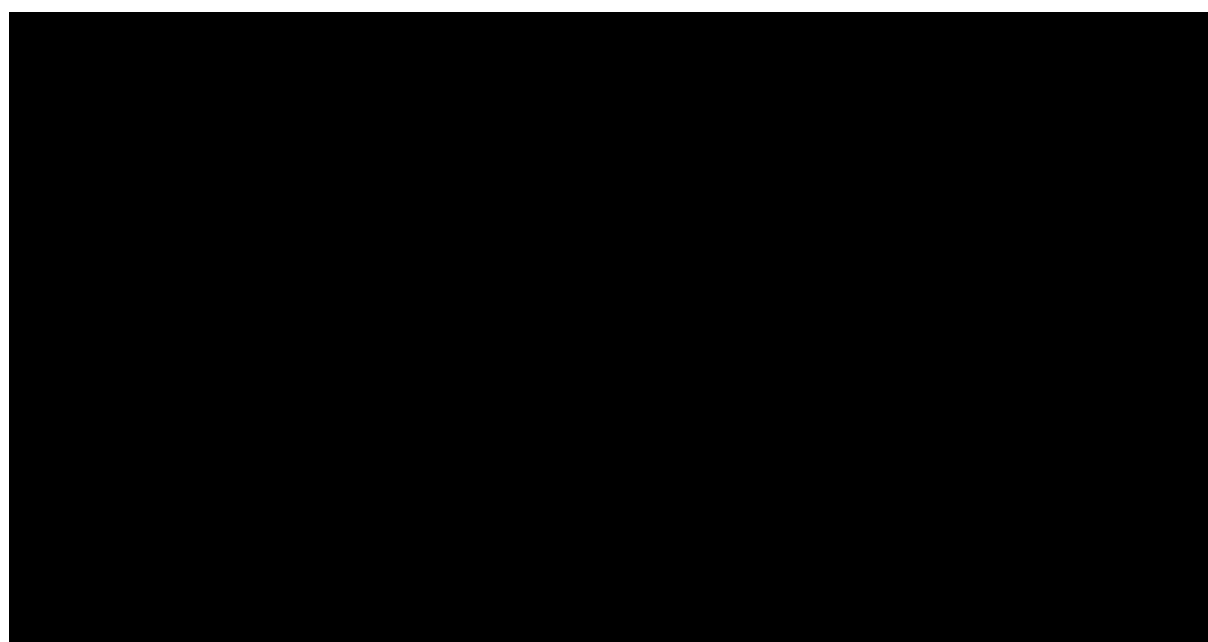
GAZYVARO® (obinutuzumab)

w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V

Nr	Scenariusz	Koszty terapii jednego pacjenta			T	I	I
		T	+	WOK+SoC [zł]			
6	Uwzględnienie wyłącznie kosztów lekowych			72 315			
7	Trzyletni horyzont czasowy			105 150			
8	Cena jednostkowa Lupkynis -10%			68 894			
9	Cena jednostkowa Lupkynis +10%			82 154			
10	Porównanie kosztów pacjentoterapii			92 950			
11	Obie terapie: czas leczenia przybliżony odsetkami przerwania leczenia wg AURORA 1 i 2			75 524			

Na poniższym wykresie zestawiono wydatki inkrementalne w poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości w perspektywie wspólnej.

Wykres 6. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne, wariant z RSS (perspektywa wspólna).



Wyniki analizy wrażliwości w perspektywie płatnika oraz w perspektywie wspólnej były bardzo zbliżone. W obu perspektywach, największe zmiany wyników inkrementalnych uzyskano przy zmianie horyzontu czasowego na trzyletni (wzrost oszczędności inkrementalnych o ok 63%), przyjęciu metodyki

porównania kosztów pacjentoterapii (wzrost oszczędności inkrementalnych o ok 49%) oraz przy obniżeniu ceny jednostkowej woklosporyny (spadek oszczędności inkrementalnych o ok 27%).

W żadnym z wariantów nie odnotowano dodatnich kosztów inkrementalnych – terapia OBI+SoC w każdym wariancie była tańsza względem WOK+SoC. Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej.

9.2 Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

Analizę wrażliwości dla porównania terapii OBI+SoC (produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z terapią standardową) oraz terapii WOK+SoC przeprowadzono w perspektywie płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywie wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy)

Perspektywa płatnika

Wyniki analizy w wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii w perspektywie płatnika przedstawiono poniżej.

Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości, OBI+SoC vs WOK+SoC, bez uwzględnienia RSS (perspektywa płatnika).

Nr	Scenariusz	Koszty terapii jednego pacjenta			Różnica kosztów [zł]	Progowa CZN Gazyvaro 1000 mg [zł]	Progowa CHB Gazyvaro 1000 mg [zł]
		OBI+SoC [zł]	w tym Gazyvaro [zł]	WOK+SoC [zł]			
0	Wariant podstawowy	75 639	60 794	73 995	1 645	9 438	10 804
1	Brak dyskontowania kosztów	75 938	61 000	74 762	1 176	9 513	10 890
2	Cena jednostkowa Gazyvaro -5%	72 600	57 755	73 995	-1 395	9 438	10 804
3	Cena jednostkowa Gazyvaro +5%	78 679	63 834	73 995	4 685	9 438	10 804
4	Cena punktu za świadczenia w programie lekowym -10%	74 812	60 794	73 995	818	9 570	10 955
5	Cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%	76 466	60 794	73 995	2 472	9 306	10 653
6	Uwzględnienie wyłącznie kosztów lekowych	65 644	60 794	70 786	-5 142	10 520	12 044
7	Trzyletni horyzont czasowy	95 558	76 520	103 052	-7 494	10 650	12 192
8	Cena jednostkowa Lupkynis -10%	75 639	60 794	67 371	8 268	8 381	9 594
9	Cena jednostkowa Lupkynis +10%	75 639	60 794	80 618	-4 979	10 494	12 014

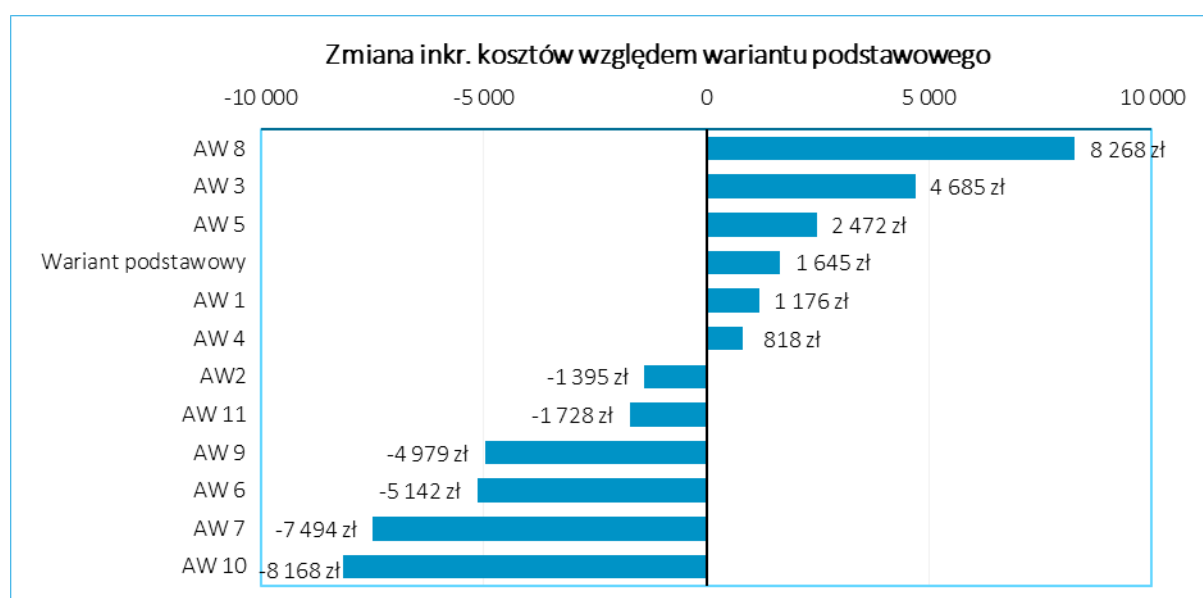
GAZYVARO® (obinutuzumab)

w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V

Nr	Scenariusz	Koszty terapii jednego pacjenta			Różnica kosztów [zł]	Progowa CZN Gazyvaro 1000 mg [zł]	Progowa CHB Gazyvaro 1000 mg [zł]
		OBI+SoC [zł]	w tym Gazyvaro [zł]	WOK+SoC [zł]			
10	Porównanie kosztów pacjentoterapii	82 917	66 365	91 084	-8 168	10 894	12 471
11	Obie terapie: czas leczenia przybliżony odsetkami przerwania leczenia wg AURORA 1 i 2	72 267	58 159	73 995	-1 728	9 988	11 434

Na poniższym wykresie zestawiono wydatki inkrementalne w poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości w perspektywie płatnika.

Wykres 7. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne, wariant bez RSS (perspektywa płatnika).



Omówienie wyników analizy wrażliwości z obu analizowanych perspektyw (płatnika i wspólna) przedstawiono na końcu rozdziału.

Perspektywa wspólna

W dalszej części zestawiono wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka w perspektywie wspólnej.

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości, OBI+SoC vs WOK+SoC, bez uwzględnienia RSS (perspektywa wspólna).

Nr	Scenariusz	Koszty terapii jednego pacjenta			Różnica kosztów [zł]	Progowa CZN Gazyvaro 1000 mg [zł]	Progowa CHB Gazyvaro 1000 mg [zł]
		OBI+SoC [zł]	w tym Gazyvaro [zł]	WOK+SoC [zł]			
0	Wariant podstawowy	77 197		75 524	1 674		
1	Brak dyskontowania kosztów	77 512		76 306	1 206		
2	Cena jednostkowa Gazyvaro -5%	74 158		75 524	-1 366		
3	Cena jednostkowa Gazyvaro +5%	80 237		75 524	4 713		
4	Cena punktu za świadczenia w programie lekowym -10%	76 370		75 524	847		
5	Cena punktu za świadczenia w programie lekowym +10%	78 025		75 524	2 501		
6	Uwzględnienie wyłącznie kosztów lekowych	67 202		72 315	-5 113		
7	Trzyletni horyzont czasowy	97 704		105 150	-7 446		
8	Cena jednostkowa Lupkynis -10%	77 197		68 894	8 304		
9	Cena jednostkowa Lupkynis +10%	77 197		82 154	-4 956		
10	Porównanie kosztów pacjentoterapii	84 705		92 950	-8 244		
11	Obie terapie: czas leczenia przybliżony odsetkami przerwania leczenia wg AURORA 1 i 2	73 734		75 524	-1 790		

Na poniższym wykresie zestawiono wydatki inkrementalne w poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości w perspektywie wspólnej.

Wykres 8. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne, wariant bez RSS (perspektywa wspólna).



Wariancie bez uwzględnienia RSS, zarówno z perspektywy płatnika, jak i perspektywy wspólnej, uzyskane trendy były analogiczne do opisanych w ramach analizy z RSS (Rozdział 9.1) – największy wpływ na wyniki analizy miało zastosowanie metodyki porównania kosztów pacjentoterapii, zastosowanie trzy-letniego horyzontu czasowego oraz obniżenie ceny jednostkowej woklosporyny o 10%.

W części scenariuszy koszty leczenia terapią OBI+SoC były wyższe względem terapii WOK+SoC. Należy przy tym mieć na uwadze, że obliczenia przeprowadzone w wariancie nieuwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka wynikają z wymagań minimalnych (MZ 24/10/2023), a proponowany mechanizm RSS jest nierozdzielalną częścią proponowanych warunków refundacji produktu Gazyvaro.

10 Ograniczenia analizy

Czas leczenia pacjentów w ramach porównywanych interwencji

Kalkulacje przeprowadzone na potrzeby niniejszej analizy minimalizacji kosztów uwzględniają **wartości kosztowe** leczenia pacjentów w oparciu o **szacunkowe krzywe czasu leczenia** (por. Rozdział 4.4). Krzywe te wyznaczono **na podstawie odsetków pacjentów, którzy przegrali leczenie: po 1,5 roku i po 3 latach** w przypadku terapii OBI+SoC (na podstawie REGENCY oraz założeń własnych) oraz **po 1 roku i po 3 latach** w przypadku terapii WOK+SoC (na podstawie AURORA 1 i 2). Dodatkowo założono, że przebieg przybliżonych krzywych TTD pomiędzy rozpatrywanymi punktami będzie miał charakter liniowy. Biorąc pod

uwagę zastosowany w analizie 2-letni horyzont czasowy, uzyskane krzywe były stosowane w tym horyzoncie, natomiast cały przebieg krzywych wykorzystano w analizie wrażliwości, gdzie przedstawiono wariant z zastosowaniem 3-letniego horyzontu czasowego.

Zastosowane oszacowanie stanowi ograniczenie analizy, ponieważ opiera się na uproszczonych założeniach. Jednocześnie, ze względu na brak dostępnych realnych krzywych TTD uzyskanych w badaniach klinicznych porównywanych interwencji, przyjęte założenia pozwalają na oszacowanie przybliżonych różnic kosztowych biorąc pod uwagę choćby przybliżone odsetki pacjentów przerywających leczenie, raportowane w badaniach REGENCY i AURORA 1 i 2. W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano wariant z zastosowaniem **identycznej krzywej TTD dla terapii OBI+SoC i WOK+SoC**, wyznaczonej w oparciu o odsetki pacjentów przerywających leczenie po 1 roku i po 3 latach wg AURORA 1 i 2. Dodatkowo, w osobnym wariancie porównywano koszty pacjentoterapii (założenie otrzymywania planowego dawkowania w całym badanym okresie).

Analiza wrażliwości zarówno w perspektywie płatnika, jak i w perspektywie wspólnej, w wariancie z porównaniem kosztów pacjentoterapii - wzrost inkrementalnych oszczędności o około 49%, a w przypadku przyjęcia identycznej krzywej TTD dla obu terapii (wg wyników AURORA 1 i 2 i założeń własnych), analiza wykazała niewielki wzrost inkrementalnych oszczędności (o <10%), co wskazuje, że zastosowana w analizie podstawowej metodyka stanowi wariant względnie konserwatywny.

Porównanie pośrednie z komparatorem

Zastosowana w analizie ekonomicznej metodyka minimalizacji kosztów oparta jest o przeprowadzone w ramach analizy klinicznej porównanie pośrednie skuteczności leczenia schematami OBI+SoC oraz WOK+SoC u pacjentów z nefropatią toczniową. W porównaniu pośrednim bazowano na wynikach badań klinicznych: *REGENCY* i *NOBILITY* (terapia OBI+SoC) oraz *AURORA-1* z fazą przedłużoną *AURORA-2* oraz *AURA-LV* (terapia WOK+SoC), a uzyskane wyniki przedstawiono Rozdziale 4.1.

Biorąc pod uwagę, że wyniki porównania pośredniego analizy klinicznej wykorzystywane są w analizie minimalizacji kosztów, opisane w *AKL Gazyvaro 2026* ograniczenia związane z tym porównaniem mają zastosowanie także do analizy ekonomicznej.

11 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych obinutuzumabu (produkt leczniczy Gazyvaro), stosowanym w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF) w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V.

Aktualnie produkt leczniczy Gazyvaro jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego (MZ 18/12/2025):

- B.12.FM:
 - u pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem grudkowym w stadium II bulky, III, IV wg Ann Arbor, w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną) w 1. linii leczenia,
 - u pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem grudkowym, w skojarzeniu z bendamustyną w 2. lub kolejnych liniach leczenia
- B.79:
 - u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) w skojarzeniu z chlorambucylem w 1. linii leczenia,
 - u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) w skojarzeniu z wenetoklaksem w 1. linii leczenia.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu Gazyvaro o leczenie pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V w ramach wnioskowanego programu lekowego: „Leczenie chorych z toczniowym zapaleniem nerek (LN, *lupus nephritis*) (ICD-10: M32.1, N08.5, N16.4)”.

Zgodnie z analizą problemu decyzyjnego (*APD Gazyvaro 2026*), aktywną nefropatię toczniową definiuje się jako obecność zmian proliferacyjnych (klasa III lub IV według klasyfikacji ISN/RPS) lub jako złogi kompleksów immunologicznych o układzie ziarnistym w błonie podstawnej, którym towarzyszy masywny białkomocz. Oba te typy zmian wiążą się z ryzykiem nieodwracalnego uszkodzenia nerek, przewlekłej choroby nerek (PChN), powikłań sercowo-naczyniowych związanych z PChN, wtórnego niedoboru odporności oraz progresji do krańcowej/ schyłkowej niewydolności nerek. Szacuje się, że u 7-50%

pacjentów z TRU rozpoznaje się toczniowe zapalenie nerek już w momencie diagnozy choroby, a u pozostałej znacznej części chorych TZN pojawia się miarę postępu TRU — u około 30% w ciągu pierwszego roku, u około 40% w przeciągu 5 lat, a u 40–48% w ciągu 15 lat. Biorąc pod uwagę stosunkowo młody wiek zachorowania, osoby z toczniowym zapaleniem nerek przez długie lata doświadczają powikłań związanych z chorobą oraz pogorszenia jakości życia z powodu ogromnego obciążenia, jakie niesie ze sobą ta choroba (*APD Gazyvaro 2026*).

Pomimo postępu w zrozumieniu patogenezы choroby i wprowadzenia nowych terapii, nefropatia toczniowa wciąż pozostaje istotną przyczyną powikłań i śmiertelności u pacjentów z TRU, a śmiertelność związana z toczniem jest istotnie wyższa u osób z TZN w porównaniu do tych bez zajęcia nerek (*APD Gazyvaro 2026*). Głównym celem leczenia TZN jest zachowanie funkcji nerek oraz zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności związanej z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością nerek, przy jednoczesnym minimalizowaniu toksyczności związanej ze stosowanymi lekami (*APD Gazyvaro 2026*).

Jak donosi rejestracyjnym badanie kliniczne RCT III fazy dla wnioskowanej interwencji (REGENCY, *Furie 2025*), zastosowanie obinutuzumabu w skojarzeniu z terapią standardową (OBI+SoC) wiązało się z istotnie wyższym odsetkiem pacjentów z całkowitą odpowiedzią nerkową względem placebo stosowanego w skojarzeniu z terapią standardową (mykofenolan mofetylu i prednizon: ramię PBO+SoC). W 76. tygodniu, w ramieniu OBI+SoC, 46,4% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź nerkową, natomiast w ramieniu PBO+SoC było to 33,1% pacjentów, a skorygowana różnica wyniosła 13,4 punktu procentowego [95% CI: 2,0; 24,8, $p = 0,02$].

Leczenie TZN w klasach III, IV i V opiera się na intensywnych terapiach immunosupresyjnych obejmujących wysokie dawki kortykosteroidów i zwykle MMF. Choć uznawane są one za standardowymi opcje terapeutyczne ich skuteczność jest ograniczona (*APD Gazyvaro 2026*). Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi (*EULAR 2025*), terapia obinutuzumabem stosowanym w skojarzeniu z glikokortykosteroidami oraz z analogami kwasu mykofenolowego (takim jak mykofenolan mofetylu) jest rekomendowana jako jedną z opcji leczenia immunosupresyjnego u pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek klasy III/IV ± V (por. *APD Gazyvaro 2026*).

Ze względu na brak dowodów na różnice w skuteczności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem (por. Rozdział 4.1 oraz *AKL Gazyvaro 2026*), analizę przeprowadzono techniką analizy minimalizacji kosztów (CMA), która ze względu na prostotę obliczeń i brak złożoności modelu obliczeniowego, pozwala w sposób przejrzysty na przedstawienie kosztów terapii OBI+SoC w zestawieniu z terapią WOK+SoC.

W analizie podstawowej z RSS dla produktu leczniczego Gazyvaro, w zestawieniu kosztów leczenia z uwzględnieniem przybliżonych krzywych TTD, wyznaczonych zgodnie z opisaną metodyką (por. Rozdział 4.4), zastosowanie wnioskowanej interwencji w przeliczeniu na jednego pacjenta wiąże się z uzyskaniem inkrementalnych **oszczędności na poziomie [REDACTED] zarówno w perspektywie płatnika, jak i w perspektywie wspólnej.**

Przeprowadzona analiza wrażliwości (zarówno w perspektywie płatnika jak i wspólnej) wskazała, że wyniki analizy podstawowej są względnie stabilne, a żaden z rozpatrywanych scenariuszy nie wiązał się ze zmianą wnioskowania, dotyczącego uzyskiwania oszczędności przy zastosowaniu terapii OBI+SoC w miejsce WOK+SoC. Do najistotniejszych wariantów analizy należy zaliczyć zmianę horyzontu czasowego na trzyletni (wzrost oszczędności inkrementalnych ok. 63%), przyjęcie metodyki porównania kosztów pacjentoterapii (wzrost oszczędności inkrementalnych ok. 49%) oraz obniżenie ceny jednostkowej wloksoporyny (spadek oszczędności inkrementalnych ok. 27%).

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych, a także dodatkowe przeszukiwanie na portalach internetowych zagranicznych agencji HTA. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono jednak żadnego badania, która spełnia przyjęte kryteria włączenia. Zidentyfikowano jedynie dwie oceny będące w trakcie przygotowania, dotyczące zasadności finansowania obinutuzumabu w leczeniu TZN,,: ocena agencji brytyjskiej (*NICE 2026*) oraz ocena agencji kanadyjskiej (*CADTH/CDA-AMC 2026*). Wobec powyższego, nie było możliwe porównanie wyników przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów z analizami zewnętrznymi.

Zgodnie z przeprowadzonymi analizami, objęcie refundacją obinutuzumabu, stosowanego w skojarzeniu z terapią standardową w leczeniu pacjentów z aktywnym toczniowym zapaleniem nerek klasy III/IV ± V będzie wiązało się z oszczędnościami w przeliczeniu na pacjenta, wynoszącymi [REDACTED] w perspektywie płatnika, jak i w perspektywie wspólnej. Jednocześnie, rozpoczęcie refundacji rozpatrywanej terapii OBI+SoC będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby zdrowotne poprzez rozszerzenie możliwości terapeutycznych prowadzących do zmniejszenia ryzyka powikłań i poprawy stanu zdrowia osób dotkniętych toczniowym zapaleniem nerek w rozpatrywanym wskazaniu.

12 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że zastosowanie terapii obinutuzumabem (produkt leczniczy Gazyvaro) stosowanym w skojarzeniu z terapią standardową zawierającą mykofenolan mofetylu (MMF+GKS) w rozpatrywanym wskazaniu będzie wiązało się z uzyskaniem oszczędności na poziomie ████████ w perspektywie płatnika, jak i w perspektywie wspólnej w przeliczeniu na jednego pacjenta, w wariancie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Analiza wrażliwości potwierdziła względną stabilność uzyskanych wyników, przy czym największy wpływ na wyniki analizy w wariancie z RSS miało zastosowanie trzyletniego horyzontu czasowego, przyjęcie metodyki porównania kosztów pacjentoterapii oraz zastosowanie obniżki ceny jednostkowej woklosporyny o 10%. Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

Terapia obinutuzumabem w skojarzeniu z terapią standardową w rozpatrywanym wskazaniu jest rekomendowana przez wytyczne praktyki klinicznej podobnie jak terapia WOK+SoC, stanowiąca komparator niniejszej analizy (*EULAR 2025*). Objęcie refundacją obinutuzumabu w rozważanym wskazaniu pozwoli na rozszerzenie wachlarza terapii celowanych o udowodnionej skuteczności klinicznej, dostępnych dla pacjentów z nefropatią toczniową w ramach polskiej praktyki klinicznej.

13 Załączniki

13.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

13.2 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*), jako element walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczny przegląd badań ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego.

13.2.1 Metodyka

13.2.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

13.2.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

W tabeli poniżej zamieszczono predefiniowane kryteria włączenia oraz wykluczenia z przeglądu systematycznego analizowanych publikacji.

Tabela 25. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Zakres kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy na nefropatię toczniową	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	Terapia produktem Gazyvaro (obinutuzumab)	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Komparator	Dowolny	-
Metodyka	Raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-żyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych; do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim	Niezgodna z kryteriami włączenia

13.2.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie i analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań przeprowadzono **29 stycznia 2026 roku**, zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, w bazach informacji medycznej *Pubmed* oraz *Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 26. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Gazyvaro w leczeniu nefropatii toczniowej – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	1 382 308
#2	"Gazyvaro" OR "obinutuzumab"	1 274
#3	#1 AND #2	74
#4	"lupus nephritis"	14 071
#5	#3 AND #4	5
Data wyszukiwania: 29 stycznia 2026 r.		

Tabela 27. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii Gazyvaro w leczeniu nefropatii toczniowej – *Cochrane Library*.

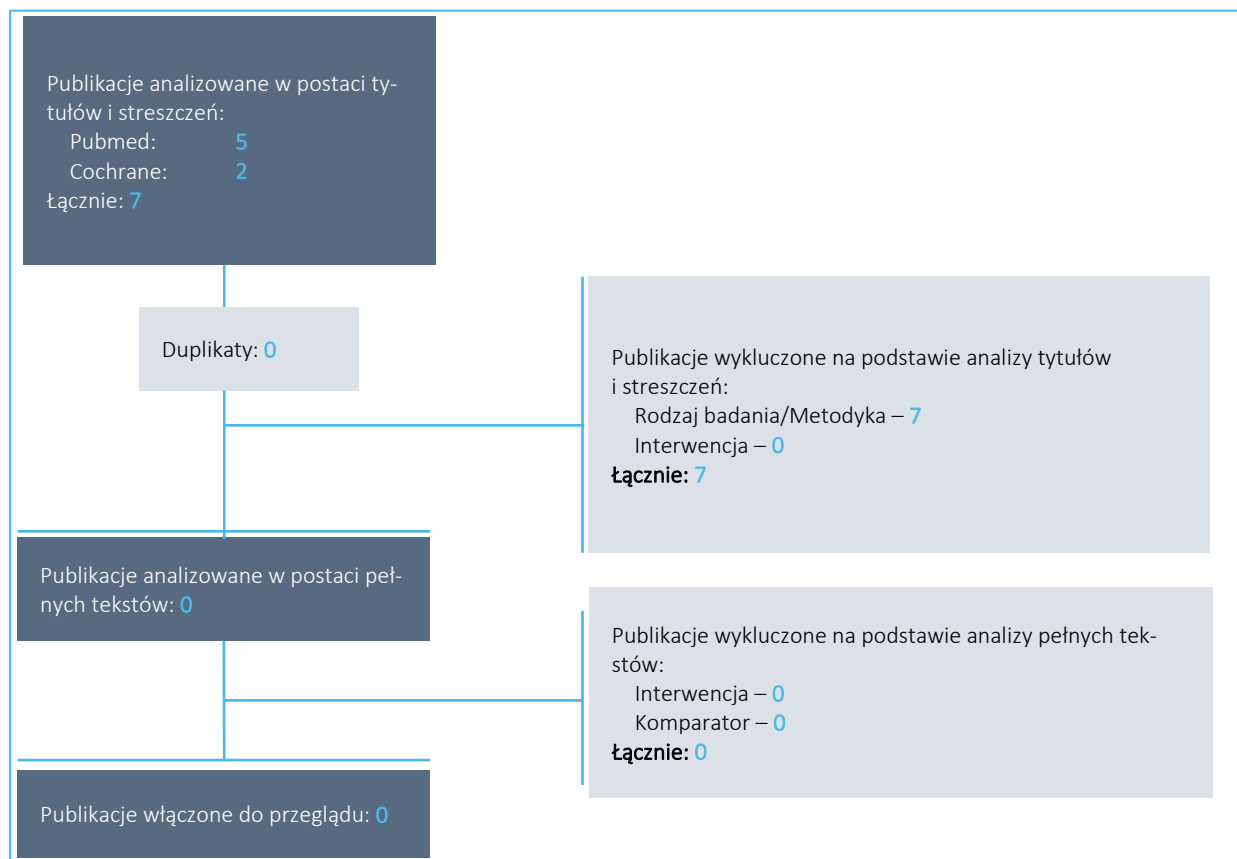
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	120 631
#2	"Gazyvaro" OR "obinutuzumab"	667
#3	#1 AND #2	32
#4	"lupus nephritis"	1 139
#5	#3 AND #4	2
Data wyszukiwania: 29 stycznia 2026 r.		

13.2.3 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii odnaleziono łącznie **7 publikacji**. Odnalezione doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 9. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Gazyvaro.



Żaden z odnalezionych tekstów nie zawierał analizy ekonomicznej, stąd do analizy pełnych tekstów nie włączono żadnych publikacji. Odnalezione pozycje zostały wykluczone na poziomie analizy tytułów i streszczeń ze względu na rodzaj badania – cztery z nich stanowiły pracę przeglądową, jedna dotyczyła wytycznych klinicznych leczenia toczenia rumieniowatego, natomiast dwie pozostałe dotyczyły opisu badania klinicznego.

13.2.4 Wyszukiwanie uzupełniające w zagranicznych agencjach HTA

Dodatkowo 29 stycznia 2026 roku wykonano przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA. W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Gazyvaro w leczeniu nefropatii toczniowej, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD Gazyvaro 2026):

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*

- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG); / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE);*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);*
- *Haute Autorité de Santé (HAS);*
- *Canada's Drug Agency (CDA-AMC) / Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);*

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych ukończonych analiz ekonomicznych przeprowadzonych w ramach ocen zasadności finansowania obinutuzumabu w leczeniu TZN, odnaleziono jednak dwie oceny w trakcie przygotowania: agencji brytyjskiej (*NICE 2026*) oraz agencji kanadyjskiej (*CADTH/CDA-AMC 2026*).

W przypadku agencji AWMSG odstąpiono od oceny zasadności finansowania obinutuzumabu w rozpatrywanym wskazaniu ze względu na przystąpienie agencji NICE do przygotowania analizy (*AWMSG 2026*), natomiast zgodnie z oceną NCPE, przeprowadzenie pełnej analizy HTA nie było rekomendowane (*NCPE 2026*). Spodziewane ukończenie przygotowania oceny *NICE 2026*, to 12.02.2026 r., natomiast w przypadku *CADTH/CDA-AMC 2026* data spodziewanego ukończenia nie jest znana.

13.3 Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu

Tabela 28. Walidacja wewnętrzna modelu – testowanie scenariuszy.

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie/brak potwierdzenia otrzymanego wyniku
Cena Gazyvaro z RSS = 0 zł	'CMA wyniki'!H8	Wydatki na Gazyvaro w ramieniu OBI+SoC = 0 zł	Potwierdzenie
Cena Gazyvaro bez RSS = 0 zł	'Ceny PL'!N8	Wydatki na Gazyvaro w ramieniu OBI+SoC = 0 zł	Potwierdzenie
Cena woklosporyny = 0 zł	'Ceny PL'!I59	Wydatki na Lupkynis w ramieniu WOK+SoC = 0 zł	Potwierdzenie
Ceny substancji stosowanych w ramach SoC 2x wyższe	'Ceny PL'!I42 oraz 'Ceny PL'!I43	Koszty lekowe na SoC 2x wyższe	Potwierdzenie
Ceny substancji stosowanych w ramach SoC 2x niższe	'Ceny PL'!I42 oraz 'Ceny PL'!I43	Koszty lekowe na SoC 2x niższe	Potwierdzenie
Koszt podania i diagnostyki w OBI+SoC = 0 zł	'Ceny PL'!F80 oraz c_hosp_PL	Wydatki na podanie i diagnostykę w OBI+SoC = 0 zł	Potwierdzenie

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie/brak potwierdzenia otrzymanego wyniku
Koszt podania i diagnostyki w WOK+SoC = 0 zł	'Ceny PL'!F81	Wydatki na podanie i diagnostykę w WOK+SoC = 0zł	Potwierdzenie

GAZYVARO® (obinutuzumab)

w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V

Spis Tabel

Tabela 1. Liczba chorych na TRU lub TZN leczonych belimumabem w ramach RDTL (NFZ-DGL.0143.57.2025).	16
Tabela 2. Obecne warunki finansowania produktu leczniczego Gazyvaro (MZ 18/12/2025).	18
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab).	19
Tabela 4. Cena jednostkowa produktu leczniczego Gazyvaro, wariant z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS (dane od Wnioskodawcy).	26
Tabela 5. Ceny jednostkowe pozostałych substancji stosowanych w ramach terapii OBI+SoC i WOK+SoC.	26
Tabela 6. Dawkowanie rozpatrywanych terapii (OBI+SoC, WOK+SoC).	27
Tabela 7. Podsumowanie kosztów lekowych – roczne koszty pacjentoterapii.	28
Tabela 8. Świadczenia związane z podaniem leku.	29
Tabela 9. Wycena rocznego ryczałtu za diagnostykę w modelu ekonomicznym (NFZ 11/2026/DGL, NFZ 132/2024/DSOZ i AOTMiT WT.543.4.2025).	30
Tabela 10. Częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, występujące u $\geq 2\%$ chorych (REGENCY).	31
Tabela 11. Jednostkowy roczny koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (statystyki.nfz.gov.pl).	32
Tabela 12. Całkowite roczne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (statystyki.nfz.pl).	32
Tabela 13. Zestawienie uśrednionych tygodniowych kosztów terapii (z RSS, koszty pacjentoterapii).	33
Tabela 14. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa.	34
Tabela 15. Zestawienie założeń wariantów analizy wrażliwości.	36
Tabela 16. Analiza minimalizacji kosztów, terapie OBI+SoC vs WOK+SoC; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS (perspektywa płatnika).	37
Tabela 17. Analiza minimalizacji kosztów, terapie OBI+SoC vs WOK+SoC; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS (perspektywa wspólna).	38
Tabela 18. Analiza minimalizacji kosztów, terapie OBI+SoC vs WOK+SoC; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS (perspektywa płatnika).	39
Tabela 19. Analiza minimalizacji kosztów, terapie OBI+SoC vs WOK+SoC; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS (perspektywa wspólna).	40
Tabela 20. Wyniki analizy progowej dla produktu Gazyvaro 1000 mg, analiza podstawowa.	42
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości, OBI+SoC vs WOK+SoC, z uwzględnieniem RSS (perspektywa płatnika).	43
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości, OBI+SoC vs WOK+SoC, z uwzględnieniem RSS (perspektywa wspólna).	44
Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości, OBI+SoC vs WOK+SoC, bez uwzględnienia RSS (perspektywa płatnika).	46
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości, OBI+SoC vs WOK+SoC, bez uwzględnienia RSS (perspektywa wspólna).	48
Tabela 25. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	56

Tabela 26. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Gazyvaro w leczeniu nefropatii toczniowej – Pubmed.....	56
Tabela 27. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii Gazyvaro w leczeniu nefropatii toczniowej – <i>Cochrane Library</i>	57
Tabela 28. Walidacja wewnętrzna modelu – testowanie scenariuszy.	59

Spis Wykresów

Wykres 1. Analiza minimalizacji kosztów, OBI+SoC vs WOK+SoC; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS (perspektywa płatnika).....	37
Wykres 2. Analiza minimalizacji kosztów, OBI+SoC vs WOK+SoC; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS (perspektywa wspólna).	38
Wykres 3. Analiza minimalizacji kosztów, terapie OBI+SoC vs WOK+SoC; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS (perspektywa płatnika).....	40
Wykres 4. Analiza minimalizacji kosztów, terapie OBI+SoC vs WOK+SoC; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS (perspektywa wspólna).	41
Wykres 5. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne, wariant z RSS (perspektywa płatnika).	44
Wykres 6. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne, wariant z RSS (perspektywa wspólna).....	45
Wykres 7. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne, wariant bez RSS (perspektywa płatnika).	47
Wykres 8. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne, wariant bez RSS (perspektywa wspólna).	49
Wykres 9. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Gazyvaro.	58

Piśmiennictwo

- ACR 2025** Sammaritano LR, Askanase A, Bermas BL, Dall'Era M, Duarte-García A, Hiraki LT, Rovin BH, Son MBF, Alvarado A, Aranow C, Barnado A, Broder A, Brunner HI, Chowdhary V, Contreras G, Felix C, Ferucci ED, Gibson KL, Hersh AO, Izmirly PM, Kalunian K, Kamen D, Rollins B, Smith BJ, Thomas A, Timlin H, Wallace DJ, Ward M, Azzam M, Bartels CM, Cunha JS, DeQuattro K, Fava A, Figueroa-Parra G, Garg S, Greco J, Cuéllar-Gutiérrez MC, Iyer P, Johannemann AS, Jorge A, Kasturi S, Kawtharany H, Khawandi J, Kirou KA, Legge A, Liang KV, Lockwood MM, Sanchez-Rodriguez A, Turgunbaev M, Williams JN, Turner AS, Mustafa RA. 2024 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol.* 2025 May 7. doi: 10.1002/art.43212.
- AKL Gazyvaro 2026** Aestimo s.c. Analiza kliniczna: GAZYVARO® (obinutuzumab) w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V. Kraków 2026.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT WT.543.4.2025** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Taryfikacji. Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 2139). Opracowanie nr WT.543.4.2025. Data ukończenia 24.06.2025.
- APD Gazyvaro 2026** Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: GAZYVARO® (obinutuzumab) w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V. Kraków 2026.
- AWA Lupkynis 2024** Wniosek o objęcie refundacją leku Lupkynis (woklosporyna) we wskazaniu: w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V). Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.0.1.2024. Data ukończenia: 11 kwietnia 2024 r.
- AWMSG 2026** AWMSG, obinutuzumab (Gazyvaro®). Numer referencyjny: 4836
Dostępne online pod adresem: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/obinutuzumab-gazyvaro3/>
Data ostatniego dostępu: 29.01.2026 r.
- CADTH/CDA-AMC 2026** CADTH/CDA-AMC. Brand Name: Gazyva. Project Number: SR0891-000. Dostępne online pod adresem: <https://www.cda-amc.ca/obinutuzumab>
Data ostatniego dostępu: 29.01.2026 r.
- ChPL Gazyvaro 2026** Charakterystyka Produktu Leczniczego Gazyvaro z dnia 7 stycznia 2026 r.
Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 29.01.2026 r.
- ChPL Lupkynis 2026** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lupkynis z dnia 24 listopada 2025 r.
Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lupkynis-epar-product-information_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 29.01.2026 r.
- EULAR 2023** Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, Boletis J, Bruce IN, Cervera R, Doria A, Dörner T, Furie RA, Gladman DD, Houssiau FA, Inês LS, Jayne D, Kouloumas M, Kovács L, Mok CC, Morand EF, Moroni G, Mosca M, Mucke J, Mukhtyar CB, Nagy G, Navarra S, Parodis I, Pego-Reigosa JM, Petri M, Pons-Estel BA, Schneider M, Smolen JS,

GAZYVARO® (obinutuzumab) w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN) klasy III lub IV, w tym ze współistniejącą klasą V

- Svenungsson E, Tanaka Y, Tektonidou MG, Teng YO, Tincani A, Vital EM, van Vollenhoven RF, Wincup C, Bertsias G, Boumpas DT. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jan 2;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762.
- EULAR 2025** Fanouriakis A, Kostopoulou M, Anders HJ, Andersen J, Aringer M, Beresford MW, Doria A, Frangou E, Furie R, Gladman DD, Houssiau F, Karras A, Kouloumas M, Madenidou AV, Malvar A, Marinaki S, Mok CC, Moroni G, Parodis I, Rednic S, Santos CS, Scire CA, Smolen JS, Tamirou F, Tanaka Y, Teng YKO, Welin E, Bertsias G, Boumpas DT. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with kidney involvement: 2025 update. *Ann Rheum Dis.* 2025 Oct 16:S0003-4967(25)04412-7. doi: 10.1016/j.ard.2025.09.007. Epub ahead of print.
- Furie 2025** Furie RA, Rovin BH, Garg JP, Santiago MB, Aroca-Martínez G, Zuta Santillán AE, Alvarez D, Navarro Sandoval C, Lila AM, Tumlin JA, Saxena A, Irazoque Palazuelos F, Raghu H, Yoo B, Hassan I, Martins E, Sehgal H, Kirchner P, Ross Terres J, Omachi TA, Schindler T, Pendergraft WF 3rd, Malvar A; REGENCY Trial Investigators. Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Active Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2025 Apr 17;392(15):1471-1483. doi: 10.1056/NEJMoa2410965.
- KDIGO 2024** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int.* 2024 Jan;105(1S):S1-S69. doi: 10.1016/j.kint.2023.09.002. Dostępne online pod adresem: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/01/KDIGO-2024-Lupus-Nephritis-Guideline.pdf>
Data ostatniego dostępu: 25.11.2025 r.
- MZ 18/12/2025** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2026 r.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- NCPE 2026** NCPE, obinutuzumab (Gazyvaro®). Numer referencyjny: 25065
Dostęp online pod adresem: <https://www.ncpe.ie/obinutuzumab-gazyvaro-hta-id-25065/>
Data ostatniego dostępu: 29.01.2026 r.
- NFZ 132/2024/DSOZ** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 132/2024/DSOZ z dnia 31 grudnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 04/02/2026** Raport refundacyjny Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lutego 2026 r. dotyczący wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres od stycznia do listopada 2025 r.
- NFZ 11/2026/DGL** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 11/2026/DGL z dnia 28.01.2026 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.
- NFZ 17/2026/DGL** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 17/2026/DGL z dnia 09.02.2026 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.

NFZ- DGL.0143.57.2025	Narodowy Fundusz Zdrowia. Centrala w Warszawie. Departament Gospodarki Lekami. Odpowiedź na wniosek o udostępnienie informacji publicznej. Znak sprawy: NFZ-DGL.0143.57.2025. 2025.204447.ANDY. Data: 07.05.2025 r.
NICE 2026	NICE. Obinutuzumab with immunosuppressive therapies for treating lupus nephritis [ID6420]. Reference number: GID-TA11478. Dostępne online pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11478 Data ostatniego dostępu: 29.01.2026 r.
Saxena 2024	Saxena A, Ginzler EM, Gibson K, Satirapoj B, Santillán AEZ, Levchenko O, Navarra S, Atsumi T, Yasuda S, Chavez-Perez NN, Arriens C, Parikh SV, Caster DJ, Birardi V, Randhawa S, Lisk L, Huizinga RB, Teng YKO. Safety and Efficacy of Long-Term Voclosporin Treatment for Lupus Nephritis in the Phase 3 AURORA 2 Clinical Trial. Arthritis Rheumatol. 2024 Jan;76(1):59-67. doi: 10.1002/art.42657. Epub 2023 Sep 15. PMID: 37466424.
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.