

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

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]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

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

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 17 luty 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.....	7
Streszczenie	13
ANALIZA KLINICZNA	27
1 Cel opracowania.....	28
2 Metodyka	28
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	28
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	29
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	30
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	31
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	33
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	33
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	33
2.2 Ocena bezpieczeństwa	34
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	34
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	34
2.5 Analiza statystyczna	35
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	37
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	51
5 Obinutuzumab+SOC vs woklosporyna+SOC – porównanie pośrednie	54
5.1 Włączone badania	54
5.2 Analiza heterogeniczności	57
5.2.1 Metodyka badań	57
5.2.2 Populacje.....	68
5.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	68
5.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	80
5.2.3 Interwencje	88
5.3 Metodyka porównania pośredniego.....	99
5.3.1 Zakres analiz.....	99
5.3.2 Analiza statystyczna	104
5.4 Skuteczność kliniczna.....	104
5.4.1 Całkowita odpowiedź nerkowa (CRR).....	106

5.4.2	Częściowa odpowiedź nerkowa (PRR).....	117
5.4.3	Zmniejszenie białkomoczu	119
5.4.4	Zmiana eGFR	120
5.4.5	Leczenie ratunkowe	122
5.4.6	Markery aktywności tocznia rumieniowatego układowego	124
5.5	Bezpieczeństwo	125
5.5.1	Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych	126
5.5.1.1	AEs ogółem	126
5.5.1.2	AEs prowadzące do zakończenia leczenia.....	127
5.5.1.3	SAEs	128
5.5.1.4	Zgony	128
5.5.2	Najczęstsze AEs	129
5.5.3	SAEs.....	130
6	Obinutuzumab+SOC vs placebo+SOC - badania z randomizacją	133
6.1	Opis metodyki włączonych badań	133
6.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	140
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	140
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	145
6.2.3	Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna.....	148
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	152
6.3.1	Czas leczenia	155
6.4	Skuteczność kliniczna.....	155
6.4.1	Całkowita odpowiedź nerkowa (CRR).....	159
6.4.1.1	CRR – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie demograficznych i klinicznych charakterystyk wyjściowych pacjentów	165
6.4.1.2	CRR – analiza w podgrupie pacjentów po skutecznym zmniejszaniu dawki prednizonu	171
6.4.1.3	CRR – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowego stężenia przeciwciał związanych z chorobą oraz statusu IFN-I.....	172
6.4.2	Ogólna odpowiedź nerkowa (ORR).....	174
6.4.3	Częściowa odpowiedź nerkowa (PRR).....	176
6.4.4	Odpowiedź białkomoczowa	177

6.4.5	Zmodyfikowana odpowiedź nerkowa określana jako <i>Primary Efficacy Renal Response</i> wg def. <i>BLISS-LN</i> (mPERR wg <i>BLISS-LN</i>).....	178
6.4.6	Remisja histologiczna	179
6.4.7	Zmiana eGFR	181
6.4.8	Zgony i zdarzenia związane z nerkami.....	182
6.4.9	Zmiana wyniku w skali FACIT-F od wartości wyjściowej	183
6.4.10	Ocena zmian biomarkerów aktywności choroby TZN w osoczu.....	183
6.4.11	Czas do zaostrzenia TZN.....	184
6.4.12	Czas do niekorzystnego wyniku nerkowego.....	185
6.4.13	Deplecja limfocytów B w czasie	186
6.4.14	Poziomy biomarkerów w moczu na początku badania	188
6.4.15	Poziomy limfocytów B w tkance	189
6.5	Bezpieczeństwo	190
6.5.1	AEs umożliwiające metaanalizę badań <i>REGENCY</i> i <i>NOBILITY</i>	190
6.5.2	Zdarzenia niepożądane w badaniu <i>REGENCY</i>	192
6.5.3	Reakcje związane z wlewem w <i>REGENCY</i> oraz <i>NOBILITY</i>	195
6.5.4	Zdarzenia niepożądane w badaniu <i>NOBILITY</i> w 104 tyg. FU.....	198
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	201
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	206
9	Badania w toku.....	209
10	Wyniki	210
11	Dyskusja	224
12	Ograniczenia	231
13	Wnioski końcowe	236
14	Załączniki.....	237
14.1	Lista punktów końcowych nieuwzględnionych w porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC.....	237
14.2	Charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badań <i>AURORA-1</i> i <i>AURA-LV</i>	240
14.3	Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie	243
14.3.1	<i>REGENCY</i>	243
14.3.2	<i>NOBILITY</i>	245
14.3.3	<i>AURORA-1</i>	247
14.3.4	<i>AURA-LV</i>	250

14.4	Opis skal wykorzystanych w raporcie	252
14.4.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	252
14.4.2	Skala Jadad	257
14.4.3	Skala NICE	257
14.4.4	Skala NOS	258
14.4.5	Skala AMSTAR 2	260
14.5	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	268
14.6	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	271
14.7	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	274
14.8	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	275
14.9	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	276
14.10	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	278
14.11	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	280
14.11.1	<i>REGENCY</i>	280
14.11.2	<i>NOBILITY</i>	290
14.11.3	<i>AURORA 1</i>	298
14.11.4	<i>AURORA 2</i>	305
14.11.5	<i>AURA-LV</i>	312
	Wkład autorów w opracowanie raportu	319
	Spis Tabel	320
	Spis Wykresów	324
	Piśmiennictwo	326

Wykaz skrótów

ACE	Konwertaza angiotensyny, enzym (z ang. Angiotensin-Converting Enzyme)
ACEI	Inhibitory konwertazy angiotensyny (z ang. <i>Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors</i>)
ACLE	Ostra skórna postać toczenia rumieniowatego (z ang. <i>Acute Cutaneous Lupus Erythematosus</i>)
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ADA	Przeciwciała przeciwlekowe (z ang. Anti-Drug Antibody)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AESI	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (z ang. <i>Adverse Events of Special Interest</i>)
AKI	Ostre uszkodzenie nerek (z ang. <i>Akute Kidney Injury</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa, ALAT, ALAT, ALAT (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
AMSTAR	<i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>
ANA	Przeciwciała przeciwjądrowe (z ang. anti-nuclear antibodies)
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilii (z ang. <i>Absolute Nuetrophile Count</i>)
anty-C1q	Przeciwciało przeciwko składowej dopełniacza C1q
anty-dsDNA	Przeciwciało przeciwko dwuniciowemu kwasowi dezoksyrybonukleinowemu
anty-RNP	Przeciwciało przeciwko U1-rybonukleoproteinie (z ang. <i>Anti-Ribonucleoprotein</i>)
anty-Ro	Przeciwciał antycytoplazmatycznej rybonukleinie (z ang. anti-Sjögren's-syndrome-related antigen P A autoantibodies, anti-Ro); inaczej anty-SSA
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARB	Antagonista receptora angiotensyny (z ang. <i>Angiotensin Receptor Blockers</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase, Aspartate Aminotransferase</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
bd.	Brak danych
BID	Dwa razy na dobę (z ang. <i>Twice A Day</i> , łac. <i>Bis In Die</i>)
BSR	<i>British Society for Rheumatology</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCL2/MCP-1	Chemokina przyciągająca monocyty, sygnał aktywnego zapalenia
CEC	Niezależna, zaślepiona Komisja CEC (<i>Clinical Endpoints Committee</i>),
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CMV	Cytomegalowirus
CNI	Inhibitory kalcyneuryny (z ang. <i>Calcineurin Inhibitors</i>)

CRP	Białko C-reaktywne (z ang. <i>C Reactive Protein</i>)
CRR	Całkowita odpowiedź nerkowa (z ang. <i>Complete Renal Response</i>)
DCO	Data odcięcia danych (z ang. <i>Data Cut-Off</i>)
DGN	Dolna granica normy
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
eGFR	Szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ERA–EDTA	<i>European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association</i>
ESRD	Schyłkowa niewydolność nerek (z ang. <i>End-Stage Renal Disease</i>)
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FACIT-F	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue</i>
FAERS	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (z ang. <i>Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FU	Okres obserwacji (z ang. <i>Follow-Up</i>)
GFR	Przesączanie kłębuszkowe (z ang. <i>Glomerular Filtration Rate</i>)
GGN	Górna granica normy
GKS	Glikokortykosteroidy
GLOSEN	<i>Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
hCG	Ludzka gonadotropina kosmówkowa
HCQ	Hydroksychlorochina
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HDL	Lipoproteina o wysokiej gęstości, lipoproteina o dużej gęstości, frakcja lipoproteiny osocza krwi o wysokiej gęstości (z ang. <i>High-Density Lipoprotein</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HPF	Pole widzenia dużej mocy, mikroskopowe (z ang. <i>High-Power Field</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<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>)
IDMC	Niezależny Komitet Monitorujący Dane (z ang. <i>Independent Data Monitoring Committee</i>)
IFN	Interferon
Ig	Immunoglobulina

IPP	Inhibitory pompy protonowej
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IRR	Reakcje związane z wlewem (z ang. <i>Infusion-Related Reaction</i>)
ISN	<i>International Society of Nephrology</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
IU	Jednostka międzynarodowa (z ang. <i>International Unit</i>)
IWRS	Interaktywny system internetowy (z ang. <i>Interactive Web Response System</i>)
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KIM-1	Marker uszkodzenia cewek proksymalnych
LDL	Lipoproteina o niskiej gęstości, lipoproteina o małej gęstości (z ang. <i>Low-Density Lipoprotein</i>)
LN	Nefropatia toczniowa, toczniowe zapalenie nerek (z ang. <i>Lupus Nephritis</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
MMF	Mykofenolan mofetylu (z ang. <i>Mycophenolate Mofetil</i>)
MMRM	Model mieszany dla powtarzalnych pomiarów (z ang. <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>)
MPA	Kwas mykofenolowy (z ang. <i>Mycophenolic Acid</i>)
MPAA	Kwas mykofenolowy (z ang. <i>Mycophenolic Acid</i>)
mPERR	Zmodyfikowana odpowiedź nerkowa określana jako <i>modified Primary Efficacy Renal Response</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	Chłoniak nieziarniczy (z ang. <i>Non-Hodgkin lymphoma</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne (z ang. <i>Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs</i>)
NMA	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Network Meta-Analysis</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>

NS	Nieistotne statystycznie
OB	Odczyn Biernackiego
OBI	Obinutuzumab
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
ORR	Ogólna odpowiedź nerkowa (z ang. <i>Overall Renal Response</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p.p.	Punkt procentowy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBL	Przewlekła białaczka limfocytowa
PBO	Placebo
per	Percentyl
PERR	<i>Primary Efficacy Renal Response</i>
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Studies</i>)
PKB	Produkt krajowy brutto
PLT	Trombocyty, płytki krwi (z ang. <i>Platelets</i>)
PML	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (z ang. <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i>)
PRAC	Europejska komisja odpowiedzialna za ocenę ryzyka związanego z lekami dopuszczonymi do obrotu (ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
PRISMA	Wytyczne raportowania wyników przeglądów systematycznych oraz metaanaliz (ang. <i>Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses</i>)
PRR	Częściowa odpowiedź nerkowa (z ang. <i>Partial Renal Response</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
QALY	Długość życia skorygowaną o jego jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
QRS	Zespół QRS – fragment zapisu elektrokardiograficznego.
QT	Odstęp QT jest to odległość (czas) od początku załamka Q, czyli początku zespołu QRS, do końca załamka T
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RBC	Czerwone krwinki krwi (z ang. <i>Red Blood Cells</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)

RDTL	Ratunkowy dostęp do terapii lekowych
RMP	Plan zarządzania ryzykiem (z ang. <i>Risk Management Plan</i>)
RNA	Kwas rybonukleinowy (z ang. <i>Ribonucleic Acid</i>)
RPA	Republika Południowej Afryki
RPS	<i>Renal Pathology Society</i>
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RTG	Badanie obrazowe radiologiczne
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SARS-CoV-2	Drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego, SARS-CoV-2 (z ang. <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>)
sCD163	Marker aktywacji makrofagów/monocytów, odzwierciedla zapalenie kłębuszkowo-cewkowe
SCLE	Podostra postać tocznia rumieniowatego (z ang. <i>Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SF-36	<i>36-Item Short Form Health Survey</i>
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SLE	Toczeń rumieniowaty układowy (z ang. <i>Systemic Lupus Erythematosus</i>)
SLEDAI-2K	<i>the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SOC	Standardowa terapia (z ang. <i>Standard of Care</i>)
SOC	Terapia standardowa (z ang. <i>Standard of Care</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TMA	Mikroangiopatia zakrzepowa (z ang. <i>Thrombotic Microangiopathy</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
TRU	Toczeń rumieniowaty układowy (z ang. <i>Systemic Lupus Erythematosus</i>)
TZN	Nefropatia toczniowa, toczniowe zapalenie nerek (z ang. <i>Lupus Nephritis</i>)
uEGF	Nerkowy epidermalny czynnik wzrostu (marker naprawy, zdrowia i funkcji kanalików)
UPCR	Stosunek białka w moczu do kreatyniny (z ang. <i>Urinary Protein-to-Creatinine Ratio</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UVB	Promieniowanie ultrafioletowe typu B (z ang. <i>Ultraviolet B</i>)
VAS	Wizualna skala analogowa (z ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
VCS	Woklosporyna
WBC	Białe krwinki, leukocyty (z ang. <i>White Blood Cells</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)
VCS	Woklosporyna

WZW

Wirusowe zapalenie wątroby

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

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego 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, w ramach programu lekowego.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, 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 oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i

metaanaliz) dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa obinutuzumabu.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - Wiek ≥ 18 lat;
 - Nefropatia toczniowa klasy III lub IV (w tym mieszane klasy III/IV i IV/V) potwierdzona biopsją;
 - Wskaźnik białka do kreatyniny w moczu (UPCR) $\geq 1,0$ g/g;
 - Obecność przeciwciał ANA $\geq 1:80$ lub dodatnie anty-dsDNA;
 - pomimo stosowania GKS w przeliczeniu na prednizon w dawce ≥ 5 mg/dobę oraz co najmniej jednego leku spośród rekomendowanych do leczenia TZN 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.
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** Obinutuzumab w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu, dawkowany zgodnie z obowiązującą ChPL dla TZN [OBI];
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** Woklosporyna w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu, dawkowana zgodnie z obowiązującą ChPL dla TZN [VCS];
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**
 - Odpowiedź nerkowa (CRR, ORR);
 - Zdarzenia nerkowe, w tym niewydolność nerek (dializoterapia, przeszczepienie);
 - Czynność nerek (eGFR, białkomocz, kreatynina);

- Leczenie towarzyszące/ratunkowe, w tym glikokortykosteroidy;
- Wskaźniki kliniczne i laboratoryjne aktywności toczenia rumieniowatego układowego;
- Śmiertelność;
- Jakość życia;
- Bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):**
 - Badania oceniające OBI: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo;
 - Badania umożliwiające porównanie vs. VCS: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną publikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009, Page 2021*).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 10 przeglądów systematycznych, w tym 2 przeglądy z metaanalizą klasyczną: *Chen 2023, Khan 2026*, 7 przeglądów z metaanalizą sieciową: *Izovich 2025, Jiang 2023, Lee 2023, Li 2023, Liu 2024, Tian 2024, Zhao 2024* i 1 przegląd przeprowadzony na potrzeby opracowania wytycznych klinicznych: *Sammaritano 2025*, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących efektywności klinicznej obinutuzumabu.

Obinutuzumab+SOC vs woklosporyna+SOC – porównanie pośrednie

W wyniku wyszukiwania systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących obinutuzumab stosowany w leczeniu pacjentów z aktywną nefropatią toczniową otrzymujących standardowe leczenie mykofenolanem mofetylu i glikokortykosteroidami (SOC, *Standard of Care*), z obecnie finansowaną w tym wskazaniu woklosporyną. Zidentyfikowano jednak dwa badania RCT oceniające leczenie obinutuzumabem w poszukiwanym wskazaniu (*REGENCY* i *NOBILITY*) oraz dwie próby z randomizacją, w których ocenie poddano woklosporynę + leczenie standardowe: mykofenolan mofetylu i glikokortykosteroidy (*AURORA-1* z fazą przedłużoną *AURORA-2* oraz *AURA-LV*). Jako że we wszystkich wymienionych badaniach grupę kontrolną stanowiło placebo + standardowe leczenie nefropatii toczniowej możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego OBI+SOC vs VCS+SOC metodą Buchera, przez wspólny komparator.

Wszystkie badania włączone do porównania pośredniego były wielośrodkowymi próbami

klinicznymi z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, o wysokiej wiarygodności. Do każdej z nich kwalifikowano pacjentów w wieku 18-75 lat, z rozpoznany toczniem rumieniowatym układowym i aktywną nefropatią toczniową, stwierdzoną w biopsji nerek, wykonaną zgodnie z wymaganiami protokołu.

W badaniu *REGENCY* schemat leczenia obinutuzumabem albo dopasowanym placebo obejmował wlewy dożylnie leku (każdorazowo 1000 mg OBI), które podawano w momencie rozpoczęcia badania, a następnie po 2, 24, 26 i 52 tygodniach (z lub bez dodatkowej dawki w 50 tygodniu), później co 6 miesięcy. W próbie *NOBILITY* początkowy etap leczenia odbywał się w identyczny sposób, jednak ostatnią zaplanowaną dawkę OBI podawano w 26 tygodniu, a po tym okresie prowadzono wyłącznie obserwację pacjentów. W analizie własnej uwzględniono wyniki analizy końcowej *REGENCY*, prowadzoną w 76 tygodniu (<6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku) oraz wyniki analizy *NOBILITY* z 52 tygodnia (ocena po podaniu dawek w 24 i 26 tyg.). W przypadku próby *NOBILITY* dostępne były również wyniki analizy wykonanej po 104 tygodniach, jednak nie są one przedmiotem zainteresowania niniejszej analizy klinicznej, ponieważ dotyczą pacjentów pozostających już od 1,5 roku bez leczenia (ostatnia dawka: 26 tydzień), podczas gdy w przypadku wnioskowanej interwencji, na tym etapie leczenia, taka sytuacja nie będzie miała miejsca (zgodnie z aktualnie obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego Gazyvaro, po początkowej infuzji 1000 mg obinutuzumabu, kolejne wlewy podaje się po 2, 24 i 26 tygodniach, a następnie powtarza się je co 6 miesięcy).

W przypadku badań oceniających woklosporynę + SOC w analizie własnej również uwzględniano tylko dane dotyczące jej stosowania zgodnie z aktualną ChPL (*ChPL Lupkynis 2024*) –

podanie doustne w dawce równej 23,7 mg dwa razy dziennie. Analizę końcową badania *AURA-LV* zaplanowano na 48 tydzień badania, a w badaniu *AURORA-1* analizę główną prowadzono po 52 tygodniach leczenia. Ponadto, w przypadku pacjentów, którzy zakończyli całe leczenie zaplanowane na *AURORA-1*, istniała możliwość kontynuacji stosowanego leczenia (woklosporyna lub placebo, z utrzymaniem zaślepienia) przez kolejne dwa lata, poprzez udział pacjentów w badaniu przedłużonym *AURORA-2*. W przeprowadzonym wyszukiwaniu odnaleziono również analizę połączoną badań *AURORA-1* i *AURA-LV*, uwzględniającej wyniki uzyskane po około 1 roku leczenia (48 albo 52 tygodni), mającą na celu ocenę efektów stosowania woklosporyny w liczniejszej populacji pacjentów z nefropatią toczniową, bardziej zróżnicowanej pod względem rasy i przynależności etnicznej, niż było to dotychczas możliwe.

We wszystkich ocenianych badaniach leczenie standardowe (SOC) obejmowało mykofenolan mofetylu oraz glikokortykosteroidy doustne, przy czym w każdym przypadku, autorzy ustalili schemat stopniowego redukowania dawki GKS w trakcie badania.

We wszystkich analizowanych badaniach, przeciętny wiek zakwalifikowanych pacjentów (średnia lub mediana) wyniósł nieco ponad 30 lat. W każdej z ocenianych grup, zdecydowaną większość badanej populacji stanowiły kobiety (od 82% do 91%). Odsetek osób rasy białej wyniósł około 42-48% w przypadku badań *REGENCY* i *NOBILITY* oraz 37-38% w badaniach dla woklosporyny. Spośród przedstawicieli innych ras, do badań *AURORA-1* i *AURA-LV* najczęściej kwalifikowano Azjatów (35-39%), a w przypadku prób *REGENCY* i *NOBILITY*: Indian Ameryki lub rdzennych mieszkańców Alaski (18-27%), we wszystkich badaniach osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie stanowili od kilku do kilkunastu procent

badanej populacji. Zarówno w badaniu *REGENCY*, jak i w próbie *NOBILITY* u większości włączonych pacjentów rozpoznano nefropatię klasy IV (z lub bez współwystępującej klasy V) – w zależności od grupy, dotyczyło to od 57% do 64% pacjentów. Zgodnie, z przyjętymi kryteriami włączenia u pozostałych chorych (37-44%) rozpoznano nefropatię klasy III (z lub bez klasy V). Natomiast, w populacji połączonej *AURORA-1+AURA-LV* najczęstszym rozpoznaniem była nefropatia klasy IV (wyłącznie) występująca u około 44-50% chorych, rzadziej klasa III lub IV z współwystępowaniem klasy V (około 24%), jedynie klasa III (12-18%) albo czysta klasę V (około 14%; uwaga: zgodnie z przyjętymi kryteriami selekcji, takich pacjentów nie włączano do badań *REGENCY* i *NOBILITY*). W badaniach oceniających OBI+SOC, we wszystkich analizowanych grupach, średnie wyjściowe wartości eGFR wynosiły około 102 ml/min/1,73 m², natomiast w badaniach dla woklosporyny było to nieco ponad 93 ml/min/1,73 m².

Skuteczność kliniczna

W ramach wykonanego porównania pośredniego, planowano, aby odpowiednie wyniki uzyskane w badaniach *REGENCY* i/lub *NOBILITY* zestawić z wynikami badań dla woklosporyny, jak najlepiej dopasowanymi pod względem definicji oraz okresu obserwacji. Wyniki uzyskane w badaniu *NOBILITY* (52 tygodnie) porównywano z wynikami badań *AURORA-1* i/lub *AURA-LV*, które uzyskano po 1 roku leczenia. Natomiast, w przypadku próby *REGENCY*, moment predefiniowanej analizy końcowej przypadał na czas trwania badania przedłużonego *AURORA-2*. Dla części punktów końcowych, dostępne były wyniki dla w pełni zgodnego okresu obserwacji (ocena po 18 miesiącach), a przy ich braku, jako najlepiej dopasowane dane przyjmowano wyniki badań dla woklosporyny uwzględniające

okres obserwacji krótszy albo dłuższy o 6 miesięcy. Dodatkowo, biorąc pod uwagę metodykę tej części badania (w szczególności nie w pełni losowy dobór pacjentów do porównywanych grup), obok analiz porównujących wyniki badań *REGENCY* i *AURORA-2*, wyniki uzyskane w badaniu *REGENCY* zestawiano z wynikami analiz końcowych *AURORA-1* i/lub *AURA-LV*.

Biorąc pod uwagę dostępność danych źródłowych, możliwe było przeanalizowanie różnic pomiędzy interwencjami (OBI+SOC vs VCS+SOC) w zakresie następujących punktów końcowych: uzyskanie całkowitej odpowiedzi nerkowej, CRR (pierwszorzędowy punkt końcowy), częściowa odpowiedź nerkowa, zmniejszenie białkomoczu poniżej zakładanego poziomu, zmiana eGFR, konieczność stosowania leczenia ratunkowego oraz zmiany poziomów wybranych markerów służących do oceny aktywności TRU.

W ramach oceny skuteczności klinicznej OBI+SOC vs VCS+SOC, rozważano wykonanie metaanaliz badań *REGENCY* i *NOBILITY*. Jednak ze względu na występowanie różnic w definicjach analizowanych punktów końcowych oraz ocenianych okresach obserwacji, zgodność danych pozwalających na wykonanie metaanalizy tych badań stwierdzono tylko dla jednego punktu końcowego skuteczności klinicznej (zmiana stężeń składowych C3 i C4 dopełniacza, ocena po 1 roku).

Jak wspomniano powyżej, w każdym z analizowanych badań pierwszorzędowym punktem końcowym było uzyskanie **całkowitej odpowiedzi nerkowej, CRR**. Istniały pewne różnice pomiędzy definicjami CRR, przyjętymi w poszczególnych badaniach, jednak w każdym przypadku do stwierdzenia CRR konieczne było spełnienie następujących warunków: zmniejszenie białkomoczu oraz stabilizacja albo poprawa czynności nerek. Co więcej, autorzy części analizowanych badań wykonali dodatkowe analizy CRR, i

niejednokrotnie wprowadzone modyfikacje skutkowały zmniejszeniem albo zniesieniem różnic pomiędzy porównywanymi definicjami. Najwyższą zgodność stwierdza się w przypadku zestawienia następujących danych:

- dodatkowa analiza *REGENCY*, wykonana w 76 tyg., w której definicję CRR zmodyfikowano tak, aby była jak najlepiej dopasowana do definicji tego punktu końcowego przyjętej przez autorów próby AURORA: eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² lub brak potwierdzonego pogorszenia o $>20\%$, względem wartości wyjściowej, UPCR $\leq 0,5$ g/g oraz brak zdarzeń przerywających (leczenie ratunkowe, niepowodzenie leczenia, zgon lub wycofanie z badania); i stosowanie nie więcej niż 10 mg prednizonu (lub równoważnik) dziennie, przez ≥ 3 kolejne dni albo przez ≥ 7 dni w tygodniach: 64-76;
- analiza badania *AURORA-2*, wykonana po 18 mies. leczenia; CRR definiowano jako UPCR $\leq 0,5$ mg/mg, eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² lub brak potwierdzonego spadku o $>20\%$ względem wartości wyjściowej, przy braku leczenia ratunkowego oraz przy braku stosowania prednizonu w dawce ≥ 10 mg (lub równoważnik) przez co najmniej 3 kolejne dni albo łącznie przez 7 dni, w określonym czasie przed oceną (8 tygodni).

W tej analizie, w badaniu *REGENCY* całkowitą odpowiedź nerkową uzyskano u 48,7% osób włączonych do grupy interwencji oraz u 33,8% z grupy kontrolnej; co przekładało się na istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania CRR podczas leczenia OBI+SOC w porównaniu do kontroli; RR = 1,45 (95% CI: 1,08; 1,93), $p = 0,0133$, NNT = 7. W próbie AURORA-2 również stwierdzono znamienne przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem w odniesieniu do CRR; 63,8% vs 46,0%; RR = 1,39 (95% CI:

1,08; 1,79), $p = 0,0112$, NNT = 6. W porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego, co świadczy o porównywalnej skuteczności obinutuzumabu i woklosporyny w zakresie indukcji całkowitej odpowiedzi nerkowej; RR = 1,04 (95% CI: 0,71; 1,53).

W wykonanych analizach wrażliwości, uwzględniających różne zestawy danych wejściowych, również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obinutuzumabem i woklosporyną w zakresie indukowania całkowitej remisji choroby w obrębie nerek u pacjentów z aktywnym TZN, otrzymujących leczenie standardowe. Porównywalna skuteczność obu interwencji utrzymywała się niezależnie od definicji CRR uwzględnionych w analizie oraz od przyjętego okresu obserwacji.

Całkowita odpowiedź nerkowa (CRR):

- Analiza główna: zestawienie definicji CRR *REGENCY* dopasowanej do AURORA z oryginalną definicją CRR z badania AURORA-2 (ocena po 1,5 roku): RB = 1,04 (95% CI: 0,71; 1,53);
- CRR analiza wrażliwości 1: zestawienie oryginalnych definicji CRR z badań *NOBILITY* i *AURORA-1+AURA-LV* (ocena 1-rocza): RB = 0,83 (95% CI: 0,44; 1,54);
- CRR analiza wrażliwości 2: zestawienie oryginalnej definicji CRR z badania *NOBILITY* z alternatywną definicją *AURORA-1* (ocena 1-rocza): RB = 0,91 (95% CI: 0,47; 1,77);
- CRR analiza wrażliwości 3: zestawienie oryginalnych definicji CRR z badań *REGENCY* i *AURORA-2* (ocena 1,5-rocza): RB = 1,00 (95% CI: 0,68; 1,48);
- CRR analiza wrażliwości 4: zestawienie oryginalnych definicji CRR z badań *REGENCY*

[dawkowanie: 2-2-2] i AURORA-2 (ocena 1,5-rocza): RB = 1,01 (95% CI: 0,66; 1,55);

- CRR analiza wrażliwości 5: zestawienie oryginalnych definicji CRR z badań *REGENCY* [dawkowanie: 2-2-1] i AURORA-2 (ocena 1,5-rocza): RB = 0,99 (95% CI: 0,64; 1,53);
- CRR analiza wrażliwości 6: zestawienie dodatkowej definicji CRR z badania *REGENCY*, uwzględniającej warunek skutecznej redukcji dawki steroidów z oryginalną definicją CRR z badania AURORA-2 (ocena 1,5 roczna): RB = 1,00 (95% CI: 0,67; 1,51);
- CRR analiza wrażliwości 7: zestawienie zmodyfikowanej definicji CRR z badania *REGENCY* z oryginalną definicją CRR z badania AURORA-2 (ocena 1,5 roczna): RB = 1,04 (95% CI: 0,71; 1,53);
- CRR analiza wrażliwości 8: zestawienie definicji CRR *REGENCY* dopasowanej do AURORA z oryginalną definicją CRR z badań *AURORA-1+AURA-LV* (analizy końcowe, ocena po 1 lub 1,5 roku): RB = 0,77 (95% CI: 0,52; 1,14);
- CRR analiza wrażliwości 9: zestawienie oryginalnych definicji CRR z badań *REGENCY* i *AURORA-1+AURA-LV* (analizy końcowe, ocena po 1 lub 1,5 roku): RB = 0,74 (95% CI: 0,50; 1,10);
- CRR analiza wrażliwości 10: zestawienie oryginalnej definicji CRR z badania *REGENCY* z alternatywną definicją *AURORA-1* (analizy końcowe, ocena po 1 lub 1,5 roku): RB = 0,82 (95% CI: 0,52; 1,29);
- CRR analiza wrażliwości 11: zestawienie dodatkowej definicji CRR z badania *REGENCY*, uwzględniającej warunek skutecznej redukcji dawki steroidów z oryginalną definicją CRR z badań *AURORA-1+AURA-LV* (analizy końcowe, ocena po 1 lub 1,5 roku): RB = 0,74 (95% CI: 0,49; 1,12);

- CRR analiza wrażliwości 12: zestawienie dodatkowych definicji CRR z badań *REGENCY* i *AURORA-1+AURA-LV*, uwzględniających warunki dotyczące redukcji dawek steroidów (analizy końcowe, ocena po 1 lub 1,5 roku): RB = 0,76 (95% CI: 0,50; 1,16);
- CRR analiza wrażliwości 13: zestawienie zmodyfikowanej definicji CRR z badania *REGENCY* z oryginalną definicją CRR z badań *AURORA-1+AURA-LV* (analizy końcowe, ocena po 1 lub 1,5 roku): RB = 0,77 (95% CI: 0,52; 1,14).

W ocenie skuteczności klinicznej uwzględniono również częściową odpowiedź nerkową, PRR. Do wyników tej analizy należy podchodzić z ostrożnością, ze względu na rozbieżności pomiędzy porównywanymi badaniami, w zakresie definicji tego punktu końcowego (w badaniach *AURORA-1* i *AURA-LV* jedynym kryterium wymaganym do stwierdzenia PRR było uzyskanie $\geq 50\%$ redukcji UPCR, względem wartości wyjściowej, natomiast, w przypadku próby *NOBILITY* do stwierdzenia PRR konieczne było wykazanie $\geq 50\%$ redukcji UPCR oraz spełnienie dodatkowych warunków, obejmujących m.in.: brak wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy o $\geq 15\%$ względem wartości wyjściowej i stwierdzenie w badaniu moczu < 10 erytrocytów w polu widzenia lub zwiększenie ich liczby nieprzekraczające 50%). Niemniej jednak, w wykonanym porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego (PRR); RR = 1,19 (95% CI: 0,77; 1,84).

Kolejnym parametrem poddanym ocenie, było **zmniejszenie białkomoczu** do zakładanego poziomu, który w badaniach dla OBI+SOC przyjęto jako UPCR $< 0,5$ mg/mg, a w przypadku prób oceniających VCS+SOC jako: UPCR $\leq 0,5$ mg/mg. Skuteczność obu interwencji w tym zakresie była porównywalna. Takie zależności

obserwowano niezależnie od zestawu danych wejściowych uwzględnionych w porównaniu:

- wersja 1: ocena 1,5-rocza, na podstawie badań *REGENCY* i *AURORA-2*: RR = 0,93 (95% CI: 0,64; 1,35),
- wersja 2: ocena 1-rocza, na podstawie badań *NOBILITY* i *AURORA-1+AURA-LV*: RR = 0,70 (95% CI: 0,44; 1,11),
- wersja 3: ocena 1-rocza, na podstawie badań *NOBILITY* i *AURORA-1+AURA-LV*, wariant 2: RR = 0,87 (95% CI: 0,57; 1,34),
- wersja 4: analizy końcowe (ocena po 1 lub 1,5 roku), badania *REGENCY* i *AURORA-1+AURA-LV*: RR = 0,68 (95% CI: 0,47; 0,99),
- wersja 5: analizy końcowe (ocena po 1 lub 1,5 roku), badania *REGENCY* i *AURORA-1+AURA-LV*, wariant 2: RR = 0,85 (95% CI: 0,61; 1,18).

Większość pacjentów włączonych do badania *REGENCY* oraz do próby *AURORA* i *AURA-LV* miała wyjściowo prawidłową czynność nerek. W trakcie leczenia obinutuzumabem albo placebo, w obu grupach badania *REGENCY*, odnotowano tylko niewielkie **zmiany eGFR**. Zauważono nieco korzystniejszy wpływ obinutuzumabu niż placebo na utrzymywanie czynności nerek, nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (OBI+SOC vs PBO+SOC) w tym zakresie. Natomiast, w badaniach dla komparatora, w początkowym okresie leczenia woklosporyną zaobserwowano niewielki spadek eGFR, po tym czasie średnie wartości eGFR utrzymywały się na stabilnym poziomie. Należy zaznaczyć, że zaobserwowane zmiany są charakterystyczne dla pacjentów stosujących inhibitory kalcyneuryny i, zgodnie z oczekiwaniami, przy uwzględnieniu całego czasu leczenia, w obu grupach, nie stwierdzano już większych zmian wartości eGFR. Ze względu

na różnice pomiędzy badaniami, dotyczące sposobu obliczania zmian eGFR, niemożliwe było obliczenie efektu dla porównania OBI+SOC vs VCS+SOC.

We wszystkich badaniach uwzględnionych w analizie, do stwierdzenia całkowitej remisji TZN konieczne było, aby w analizowanym okresie obserwacji pacjent nie otrzymał **leczenia ratunkowego**. W wykonanym porównaniu pośrednim OBI+SOC i VCS+SOC odnotowano następujące zależności:

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi interwencjami w częstości stosowania leczenia ratunkowego: ocena na podstawie badań *NOBILITY* i *AURORA-1+AURA-LV*: RR = 0,99 (95% CI: 0,33; 2,97),
- brak znamienych różnic pomiędzy interwencjami, przy liczbowej przewadze OBI+SOC nad VCS+SOC: ocena na podstawie badań *REGENCY* i *AURORA-1+AURA-LV*: RR = 0,51 (95% CI: 0,20; 1,27), albo RR = 0,30 (95% CI: 0,09; 0,98), w zależności od wariantu analizy.

Spośród **markerów służących do oceny aktywności toczenia rumieniowatego układowego**, wykonanie porównania pośredniego OBI+SOC vs VCS+SOC było możliwe dla następujących parametrów: zmiana stężenia składowych C3 i C4 dopełniacza. W wykonanych analizach wykazano, że po 1 roku obserwacji leczenie obinutuzumabem dodanym do terapii standardowej skutkowało istotnie większą poprawą w zakresie ocenianych parametrów niż terapia VCS+SOC; różnica wyniosła MD = 12,44 mg/dl (95% CI :4,77; 20,11) dla oceny stężenia składowej C3 dopełniacza oraz MD = 6,32 mg/dl (95% CI: 2,22; 10,42) dla składowej C4 dopełniacza.

Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa, analogicznie jak w przypadku skuteczności klinicznej, w porównaniach bezpieczeństwa VCS+SOC vs OBI+SOC uwzględniano dostępne dane ze strony obinutuzumabu (*REGENCY*: ocena po 76 tygodniach obserwacji, *NOBILITY*: ocena w 52 tygodniu) z odpowiednimi danymi dla woklosporyny, uwzględniającymi jak najlepiej dopasowany okres obserwacji (ocena po 1 roku w próbach *AURORA-1* i *AURA-LV*, ocena uwzględniająca do 2 lat leczenia z *AURORA-2*). Tam, gdzie było to możliwe metaanalizowano dane pochodzące z obu badań dla obinutuzumabu – przy uwzględnieniu zgodnych definicji punktu końcowego oraz takich samych lub zbliżonych okresów obserwacji.

Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych.

W ocenie ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych odnotowano następujące zależności:

- porównywalne ryzyko występowania AEs w dowolnym stopniu nasilenia u pacjentów leczonych OBI+SOC albo VCS+SOC: RR = 1,00 (95% CI: 0,91; 1,09),
- w ocenie ryzyka występowania AEs wymagających trwałego zakończenia leczenia; w zależności od wariantu analizy stwierdzono brak istotnych różnic pomiędzy interwencjami (RR = 1,89 [95% CI: 0,61; 5,88] albo istotnie wyższe ryzyko występowania takich zdarzeń wśród pacjentów leczonych OBI+SOC niż u chorych stosujących VCS+SOC (RR = 5,07 [95% CI: 1,07; 23,93]; NNH = 12 [95% CI: 6; 100])). Należy mieć jednak na uwadze fakt, że w drugim przypadku ze strony woklosporyny, uwzględnione zostały wyniki próby *AURORA-2*, stanowiącej fazę przedłużoną badania *AURORA-1*, do której kwalifikowano wyłącznie pacjentów, którzy ukończyli całe leczenie

zaplanowane w poprzednim etapie. Jako że pacjenci wymagający trwałego odstawienia leczenia w pierwszym roku terapii (*AURORA-1*), nie byli włączani do tej populacji, uzyskane wyniki mogą nie być w pełni miarodajne,

- zbliżone ryzyko występowania ciężkich (serious) AEs podczas leczenia OBI+SOC albo VCS+SOC; RR = 0,96 (95% CI: 0,35; 1,58),
- brak znamiennych różnic pomiędzy grupami w częstości zgonów leczonych pacjentów; RR = 0,53 (95% CI: 0,09; 3,14).

Najczęstsze AEs.

W badaniach *AURORA-1*+*AURA-LV*, zarówno wśród pacjentów leczonych woklosporyną +SOC, jak i u chorych otrzymujących PBO+SOC, najczęściej obserwowaną kategorią zdarzeń niepożądanych były zakażenia i zarażenia pasożytnicze. Autorzy próby *REGENCY* również wymienili zakażenia jako jedno z najczęstszych AEs obserwowanych u włączonych pacjentów. W porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC nie zaobserwowano różnic pomiędzy interwencjami OBI+SOC vs VCS+SOC, w zakresie ryzyka występowania zakażeń, w dowolnym stopniu nasilenia; RR = 1,04 (95% CI: 0,83; 1,30). Takie same zależności obserwowano po wykluczeniu przypadków COVID-19 z badania *REGENCY* albo po ich wykluczeniu; RR = 1,01 (95% CI: 0,79; 1,30).

SAEs.

W wykonanych porównaniach nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy interwencjami OBI+SOC vs VCS+SOC w częstości występowania ciężkich zakażeń. Takie zależności obserwowano w analizie uwzględniającej wszystkie ciężkie zakażenia odnotowane w ocenianych badaniach (RR = 0,61 [95% CI: 0,03; 11,93]) oraz w dodatkowej analizie, z której wykluczono

przypadki COVID-19 obserwowane w przebiegu próby *REGENCY* (RR = 0,51 [95% CI: 0,04; 6,39]). Nie odnotowano również różnic pomiędzy interwencjami w częstości występowania ciężkich zapaleń płuc, zakażeń układu moczowego, zapaleń żołądka i jelit ani ostrych uszkodzeń nerek.

Obinutuzumab+SOC vs placebo+SOC - badania z randomizacją *REGENCY* i *NOBILITY*

Badania *REGENCY* oraz *NOBILITY* były międzynarodowymi, wieloośrodkowymi, randomizowanymi próbami klinicznymi odpowiednio III i II fazy, prowadzonymi w układzie grup równoległych, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo. Ich głównym celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa obinutuzumabu dodanego do leczenia standardowego (mykofenolan mofetylu oraz kortykosteroidy; grupa OBI+SOC) w porównaniu z placebo + leczeniem standardowym (grupa PBO+SOC) u pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek (TZN).

W obu badaniach analizowano podobną populację dorosłych chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU) ze współistniejącym TZN klasy III lub IV (dopuszczano także współwystępowanie klasy V), potwierdzonym biopsją nerki wykonaną w ciągu 6 miesięcy przed lub w trakcie skringu. Wszyscy pacjenci mieli dodatni wynik przeciwciał antyjądrowych (ANA) oraz wskaźnik białka do kreatyniny w moczu (UPCR) ≥ 1 w 24-godzinnej zbiórce moczu.

W badaniu *REGENCY* 271 pacjentów poddano randomizacji: 135 osób przydzielono do grupy OBI+SOC, a 136 do grupy placebo+SOC. W badaniu *NOBILITY* w wyniku randomizacji do grupy obinutuzumabu przydzielono 64 pacjentów, a do grupy placebo 62 pacjentów. Analiza skuteczności prowadzona była w populacji ITT (chorzy poddani randomizacji), natomiast

analizę bezpieczeństwa w populacji mITT, obejmującej osoby, które otrzymały co najmniej jedną dawkę badanej terapii, zgodnie z faktycznie otrzymanym leczeniem.

Oba badania uzyskały maksymalną ocenę 5 punktów w skali Jadad. Ogółem ryzyko wystąpienia błędu systematycznego według narzędzia RoB2 oceniono na niskie. Oba badania były finansowane przez firmę *Hoffman-La Roche*.

Skuteczność kliniczna

W badaniu *REGENCY* w analizie skuteczności uwzględniono 135 i 136 osób odpowiednio w grupach OBI+SOC i PBO+SOC, a w badaniu *NOBILITY* odpowiednio 63 i 62 pacjentów.

Całkowita odpowiedź nerkowa (CRR) – pierwszorzędowy punkt końcowy. Definiowany jako złożona odpowiedź kliniczna, obejmująca redukcję białkomoczu, ocenę czynności nerek oraz brak zdarzeń pośrednich – szczegółowe kryteria różniły się nieznacznie pomiędzy badaniami *NOBILITY* i *REGENCY*. W obu badaniach definicja CRR obejmowała:

- Redukcję białkomoczu: wymagano, aby wskaźnik białko/kreatynina w moczu (UPCR) z dobowej zbiórki moczu był $< 0,5$ g/g;
- Ocenę czynności nerek, ale z różnymi kryteriami: w *REGENCY* wymagano, aby oszacowana filtracja kłębuszkowa (eGFR) wynosiła $\geq 85\%$ wartości wyjściowej; natomiast w *NOBILITY* stężenie kreatyniny w surowicy (SCr) musiało być $\leq$ GGN i nie mogło wzrosnąć o $> 15\%$ względem wartości wyjściowej.

W badaniu *REGENCY* do stwierdzenia CRR wymagano braku zdarzeń pośrednich, które definiowano jako leczenie ratunkowe, niepowodzenie leczenia, zgon lub przedwczesne wycofanie się z badania. Natomiast, tylko w badaniu

NOBILITY uwzględniono kryterium nieaktywnego osadu moczu (<10 erytrocytów w polu widzenia mikroskopowego [HPF, z ang. *high-power field*] i brak wałeczków erytrocytarnych), które nie zostało wymienione w definicji CRR w badaniu *REGENCY*.

Wykazano istotne statystycznie zwieszenie prawdopodobieństwa uzyskania CRR w grupie OBI+SOC względem PBO+SOC:

- *REGENCY*, 76 tyg.: 46,7% vs 33,1%, RB = 1,41 (95% CI: 1,05; 1,90), NNT = 8 (95% CI: 4; 50), $p = 0,0244$;
- *NOBILITY*, 52 tyg.: 35% vs 23%, RB = 1,83 (95% CI: 1,06; 3,16), NNT = 6 (95% CI: 3; 38), $p = 0,0307$.

Definicje CRR różniły się między badaniami, z tego względu odstąpiono od metaanalizy danych obu badań dla głównych wyników. W doniesieniach konferencyjnych odnaleziono wyniki oceny CRR z zastosowaniem różnych definicji. We wszystkich analizach obserwowano przewagę terapii obinutuzumabem nad placebo i dla większości analiz uzyskano istotne statystycznie wyniki.

W obydwu badaniach odnaleziono wyniki dla spójnej definicji CRR (UPCR <0,5 g/g; eGFR ≥85% wartości wyjściowej; brak zdarzeń zakłócających: terapii ratunkowej, niepowodzenia leczenia, zgonu ani wycofania zgody na udział), dla której możliwe było przeprowadzenie metaanalizy danych:

- Wynik metaanalizy (*fixed*): RB = 1,54 (95% CI: 1,20; 1,97), NNT = 6 (95% CI: 4; 14), $p = 0,0007$.

Autorzy badań przeprowadzili również analizę CRR w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk pacjentów, w których zaobserwowano spójny kierunek efektu

terapeutycznego na korzyść obinutuzumabu, wskazujący na jego przewagę nad leczeniem standardowym. W części analizowanych podgrup różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, co prawdopodobnie wynikało z małej liczebności pacjentów w poszczególnych podgrupach.

Analiza w podgrupie pacjentów po skutecznym zmniejszaniu dawki prednizonu (z redukcją dawki prednizonu ≤7,5 mg/dziennie w okresie od 64. do 76. tygodnia) wykazała, że terapia OBI+SOC jest istotnie bardziej skuteczna niż PBO+SOC: RB = 1,39 (95% CI: 1,01; 1,91), NNT = 9 (95% CI: 5; 148), $p = 0,0417$ w badaniu *REGENCY* i RB = 2,36 (95% CI: 1,23; 4,52), NNH = 5 (95% CI: 3; 15), $p = 0,0094$ w badaniu *NOBILITY*. Wyniki potwierdzają rzeczywistą skuteczność obinutuzumabu, bez przeciwwapalnego wpływu prednizonu.

Autorzy przeprowadzili szereg analiz *post-hoc*, oceniających wpływ terapii OBI+SOC na prawdopodobieństwo uzyskania CRR w wyróżnionych na podstawie wyjściowych stężeń przeciwciał związanych z TZN oraz statusu IFN-I, w których potwierdzono skuteczność obinutuzumabu.

Ogólną odpowiedź nerkową (ORR) uzyskało więcej chorych leczonych OBI+SOC niż PBO+SOC, jednak wynik istotny statystycznie uzyskano tylko w badaniu *NOBILITY*, RB = 1,57 (95% CI: 1,05; 2,34), NNT = 5 (95% CI: 3; 34), $p = 0,0288$. Wynik metaanalizy (*fixed*) potwierdził istotnie większą skuteczność OBI+SOC nad PBO+SOC: RB = 1,27 (95% CI: 1,04; 1,53), NNT = 9 (95% CI: 5; 41), $p = 0,016$.

Odpowiedź białkomoczowa. W badaniu *REGENCY* odpowiedź białkomoczowa definiowana była jako uzyskanie UPCR <0,8 bez zdarzeń zakłócających, natomiast w badaniu *NOBILITY* przedstawiony wyniki dla dwóch definicji: UPCR

$<0,8$ oraz UPCR $<0,8$ i SCr $\leq$ GGN i brak wzrostu o $>15\%$ od wartości wyjściowej.

- **REGENCY**, 76 tyg.: 55,5% vs 41,9%, RB = 1,33 (95% CI: 1,03; 1,70), NNT = 8 (95% CI: 4; 54), $p = 0,0264$.
- **NOBILITY**: istotny statystycznie wynik osiągnięto dla oceny w 76. tygodniu wg definicji UPCR $<0,8$ z uwzględnieniem SCr: 64% vs 45%, RB = 1,41 (95% CI: 1,01; 1,96), NNH = 6 (95% CI: 3; 87), $p = 0,0444$.

Zmodyfikowana odpowiedź nerkowa określana jako **Primary Efficacy Renal Response wg def. BLISS-LN** (mPERR wg **BLISS-LN**) raportowana była częściej w grupie OBI+SOC niż PBO+SOC; w badaniu **REGENCY** uzyskano wynik istotny statystycznie: 51,8% vs 39,7%, RB = 1,31 (95% CI: 1,004; 1,699), NNT = 9 (95% CI: 5; 270), $p = 0,0469$. Przeprowadzona metaanaliza danych (*fixed*) potwierdziła wnioskowanie: RB = 1,33 (95% CI: 1,08; 1,63), NNT = 8 (95% CI: 5; 26), $p = 0,0074$.

Remisja histologiczna oceniana była na podstawie próbek biopsji pobranej przed i po 76 tygodniach badania **REGENCY**. Na ich podstawie określano tzw. indeks aktywności nefropatii – AI (*activity index*), służący do porównania stanu zapalnego na początku badania i jego końcu. Stosowanie OBI+SOC prowadziło do istotnie częstszego osiągnięcia remisji histologicznej (AI = 0) oraz niemal całkowitego wygojenia (prawie całkowita remisja histologiczna, AI ≤ 1) w porównaniu do terapii PBO+SOC, RB = 2,50 (95% CI: 1,11; 5,62), NNT = 4 (95% CI: 2; 17), $p = 0,0266$ dla uzyskania AI = 0, oraz RB = 3,00 (95% CI: 1,49; 6,05), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), $p = 0,0021$ dla uzyskania AI ≤ 1 . Zaobserwowano różnice między wynikami klinicznymi a histologicznymi – ponad połowa pacjentów leczonych OBI+SOC, którzy klinicznie zostali zaklasyfikowani jako „brak odpowiedzi” (nie osiągnęli CRR), uzyskała

pełną remisję w obrazie mikroskopowym tkenki (AI = 0), podczas gdy w grupie PBO+SOC zjawisko to było rzadkie (8,3%): RB = 6,32 (95% CI: 1,57; 25,45), NNT = 3 (95% CI: 2; 6), $p = 0,0095$.

Ryzyko **wystąpienia zgonu lub zdarzeń związanych z nerkami** (niepowodzenie leczenia, nasilenie białkomoczu lub pogorszenie eGFR) było istotnie statystycznie mniejsze w grupie OBI+AOC w porównaniu do SOC: RR = 0,55 (95% CI: 0,36; 0,83), NNH = 7 (95% CI: 4; 18), $p = 0,0026$.

Czas do zaostrzenia (*flare*) TZN. Terapia OBI+SOC istotnie zmniejszała ryzyko wystąpienia zaostrzenia TZN: HR = 0,44 (95% CI: 0,24; 0,82), $p = 0,0074$ w badaniu **REGENCY** i HR = 0,43 (95% CI: 0,20; 0,95) w **NOBILITY**.

Czas do niekorzystanego wyniku dla nerek (*unfavorable kidney outcome*) definiowano jako spełnienie jednego z warunków: zgon, podwojenie wartości kreatyniny w osoczu, niepowodzenie leczenia. Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego w wyniku leczenia OBI+SOC względem PBO+SOC: 8,1% vs 21,3%, HR = 0,37 (95% CI: 0,18; 0,75), $p = 0,0039$ w badaniu **REGENCY** i 38,1% vs 54,8%, HR = 0,40 (95% CI: 0,20; 0,80) w **NOBILITY**.

Jakość życia. Ocenę wykonywano przy użyciu skali FACIT-F. W badaniu **REGENCY** zaobserwowano niewielką poprawę wyniku skali FACIT-F w obu grupach. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami. Uzyskane wyniki sugerują, że terapia obinutuzumabem nie pogarszała jakości życia pacjentów, a obserwowany poziom zmęczenia utrzymywał się na stabilnym poziomie w trakcie leczenia.

W wyniku terapii OBI+SOC obserwowano poprawę czynności nerek w zakresie oceny parametrów nerkowych (zmiana eGFR),

biomarkerów aktywności choroby TZN (poziom C3, C4, przeciwciała anty-dsDNA), biomarkerów uszkodzenia i zapalenia nerek w moczu (sCD163, CCL2/MCP-1, KIM-1, uEGF). Wykazano również większe prawdopodobieństwo deplecji limfocytów B w tkance, w porównaniu do grupy PBO+SOC.

Bezpieczeństwo

W badaniu *REGENCY* w analizie bezpieczeństwa uwzględniono 136 i 132 pacjentów osób odpowiednio w grupach OBI+SOC i PBO+SOC, a w badaniu *NOBILITY* odpowiednio 64 i 61 pacjentów.

W badaniu *REGENCY* zaprezentowano wyniki dla 76 tygodni obserwacji. Natomiast w badaniu *NOBILITY* część wyników podano dla oceny w 52 tygodniu (zgodnie z okresem leczenia), jednak główną analizę bezpieczeństwa zaprezentowano dla okresu 104 tygodni obserwacji.

Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs) odnotowano u około 90% chorych w obu badaniach, 92,6% vs 88,6% odpowiednio dla grup OBI+SOC vs PBO+SOC w badaniu *REGENCY* i 87,3% vs 83,9% w *NOBILITY*. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia AEs ogółem, również w przeprowadzonej metaanalizie danych.

Ciężkie AEs (SAEs) raportowano istotnie częściej w grupie OBI+SOC vs PBO+SOC: 32,4% vs 18,2%, RR = 1,78 (95% CI: 1,15; 2,75), NNH = 8 (95% CI: 5; 26), p = 0,0096 w badaniu *REGENCY*. W badaniu *NOBILITY* nie wykazano istotnych różnic w zakresie oceny częstości takich zdarzeń. Również **ciężkie zakażenia** raportowano istotnie częściej tylko w badaniu *REGENCY*: RR = 2,23 (95% CI: 1,11; 4,51), NNH = 11 (95% CI: 6; 64), p = 0,0251. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości AEs związanych z wlewem (10-15%) ani zgonów (<5%).

Rekrutacja do badania *REGENCY* rozpoczęła się 4 miesiące po ogłoszeniu przez WHO pandemii COVID-19 i na wczesnym etapie badania wystąpiło wiele ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniem SARS-CoV-2, zanim pojawiły się skuteczne szczepionki i terapia przeciw-wirusowa. Natomiast w drugiej połowie badania nie wystąpiły żadne ciężkie zdarzenia niepożądane związane z COVID-19. Autorzy badania zwrócili uwagę, że globalna rekrutacja obejmowała obszary o wysokim wskaźniku zakażeń i zgonów związanych z COVID-19. Podczas gdy w badaniu *NOBILITY*, przeprowadzonym przed pandemią COVID-19, obinutuzumab wiązał się z mniejszą liczbą ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zakażeń i zgonów niż placebo, ale jednocześnie w badaniu tym całkowita dawka obinutuzumabu była mniejsza niż w *REGENCY*. Z tego powodu w *REGENCY* zaplanowano przeprowadzenie analizy bezpieczeństwa również z wykluczeniem zdarzeń związanych z COVID-19. Analiza z wykluczeniem zdarzeń związanych z COVID-19 zniósła obecne wcześniej różnice między grupami OBI+SOC a PBO+SOC w ocenie ciężkich zakażeń i zakażeń w 3-5 stopniu nasilenia oraz neutropenii związanej z leczeniem.

Zdarzenia niepożądane w badaniu *REGENCY* w okresie 76 tygodni obserwacji. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu *REGENCY* należały zakażenia, AEs ≥ 3 stopnia, ciężkie zakażenia, zakażenia ≥ 3 stopnia i reakcje związane z wlewem. W większości przypadków AEs nie stwierdzono istotnych różnic między OBI+SOC, a PBO+SOC. Istotnie statystycznie częściej podczas leczenia pierwszą interwencją występowały:

- AEs ≥ 3 stopnia: RR = 1,94 (95% CI: 1,23; 3,05), NNH = 7 (95% CI: 4; 18), p = 0,0040,
- ciężkie zakażenia (RR = 2,23 [95% CI: 1,11; 4,51], NNH = 11 [95% CI: 6; 64], p = 0,0251,

- zakażenia ≥ 3 stopnia: (RR = 2,26 [95% CI: 1,08; 4,76], NNH = 12 [95% CI: 7; 85], p = 0,0311,
- neutropenia związana z leczeniem: RR = 3,30 (95% CI: 1,25; 8,69), NNH = 12 (95% CI: 7; 45), p = 0,0156.

Reakcje związane z wlewem w REGENCY oraz NOBILITY. Przeprowadzono analizę *post-hoc* dotyczącą częstości występowania reakcji związanych z wlewem, dla kolejnych wlewów, dla OBI+SOC oraz PBO+SOC, na łącznych danych (*pooled*) z badań REGENCY i NOBILITY, z okresem obserwacji wynoszącym 76 tygodni, w której obserwowano zmniejszanie się częstości takich zdarzeń w czasie. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości takich zdarzeń oraz ich nasileniu.

Zdarzenia niepożądane w badaniu NOBILITY w okresie 104 tygodni obserwacji. W badaniu NOBILITY w okresie obserwacji 104 tygodnie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla żadnego z analizowanych AEs. Ogółem AEs wystąpiły około 90% chorych w obu grupach, z czego około 25-30% stanowiły ciężkie AEs. Około 10% stanowiły zdarzenia związane z wlewem, ale żadne ze zdarzeń związanych z wlewem nie było uznane za poważne (*severe*). Najczęściej raportowano zakażenia (75% w grupie OBI+SOC i 62% w PBO+SOC), w tym zakażenia dróg moczowych u około 20% chorych.

Wnioski

Nefropatia toczniowa to potencjalnie zagrażająca życiu manifestacja tocznia rumieniowatego układowego i jeden z najczęstszych objawów tej choroby (dotyczy 50-60% pacjentów w ciągu pierwszych 10 lat trwania choroby). TZN przebiega z okresami zaostrzeń i remisji, z czasem dochodzi jednak do postępu uszkodzenia nerek,

co jest obciążone ryzykiem progresji do schyłkowej niewydolności nerek, wymagającej leczenia nerkozastępczego, a w niektórych przypadkach zgonu. Postępowanie opiera się na intensywnym leczeniu immunosupresyjnym, które ma zahamować występujący w przebiegu tej choroby przewlekły proces zapalny. Aktualnie, jako zalecane postępowanie, umożliwiające osiągnięcie remisji choroby i jej utrzymanie, wskazuje się leczenie skojarzone, obejmujące lek biologiczny/inhibitor kalcyneuryny oraz standardowe leczenie oparte o MMF i glikokortykosteroidy, w stopniowo redukowanych dawkach. Jednak, dostępność takich terapii dla polskich pacjentów jest ograniczona, aktualnie praktyka kliniczna opiera się na stosowaniu woklosporyny (inhibitor kalcyneuryny) w skojarzeniu z MMF+GKS (leczenie finansowane w ramach refundacji aptecznej).

Obinutuzumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-CD20, które w 2025 roku zostało dopuszczone w Unii Europejskiej do leczenia pacjentów z aktywnym TZN, klasy III lub IV (z lub bez współwystępowania klasy V). Jest to lek o wysokiej skuteczności i dobrej tolerancji leczenia u pacjentów z aktywną nefropatią toczniową, otrzymujących mykofenolan mofetylu i GKS, co wykazano w wiarygodnych, kontrolowanych badaniach z randomizacją, II i III fazy: REGENCY i NOBILITY. W oparciu o dostępne dowody naukowe, można stwierdzić ponadto, że zarówno obinutuzumab, jak i refundowana w rozpatrywanej populacji woklosporyna zwiększają prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi nerkowej i oferują dodatkowe korzyści u tych pacjentów (zmniejszenie zapotrzebowania na leczenie ratunkowe, utrzymanie czynności nerek), a efekty stosowania obu leków są porównywalne. Ogólna tolerancja obu leków jest zbliżona, natomiast ze względu na odmienne mechanizmy działania i drogi podania obu leków, powinny wystąpić różnice

dotyczące charakterystyki najczęściej występujących AEs.

Objęcie refundacją obinutuzumabu we wnioskowanej populacji stanowiłoby zatem odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych z aktywnym TZN, wynikające z ograniczonej dostępności nowoczesnych terapii. Obinutuzumab stanowiłby kolejną opcję leczenia osób dotkniętych tą chorobą, pozwalającą na skutecznie zmniejszenie ryzyka powikłań i poprawę ich stanu zdrowia. Ponadto, jako lek różniący się mechanizmem działania i drogą podania od dostępnych dotychczas opcji terapeutycznych, obinutuzumab oferuje możliwość indywidualizacji terapii, z uwzględnieniem charakterystyki klinicznej choroby, a także schorzeń współistniejących i preferencji danego pacjenta.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego 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, w ramach programu lekowego.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*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*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (*Higgins 2024*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (██████) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (██████) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov*; *EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień z najważniejszych konferencji/kongresów organizowanych przez towarzystwa naukowe w dziedzinie reumatologii i nefrologii, z lat 2023-2026 (wyszukiwanie do dnia 22.01.2026 r.):

- *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) – *European Congress of Rheumatology* 2023, 2024 i 2025;
- *European Renal Association* (ERA) / *European Dialysis and Transplantation Association* (EDTA) – ERA / ERA-EDTA Congress 2023, 2024, 2025;
- *American College of Rheumatology* (ACR) – *ACR Convergence* 2023, 2024, 2025;
- *American Society of Nephrology* (ASN) – *ASN Kidney Week* 2023, 2024, 2025;
- *Lupus Europe*, we współpracy z międzynarodowymi towarzystwami naukowymi – *International Congress on Systemic Lupus Erythematosus / European Lupus Meeting* (LUPUS) 2023, 2024 i 2025;
- *International Society of Nephrology* (ISN) – *World Congress of Nephrology* (WCN) 2023, 2024 i 2025.

Wyszukiwanie materiałów konferencyjnych i innych, mogących zawierać dodatkowe wyniki poszukiwanych badań, przeprowadzono także w serwisach internetowych prowadzonych przez podmioty odpowiedzialne dla obinutuzumabu i predefiniowanego komparatora (woklosporyny), tj. *Roche/Genentech* i *Aurinia Pharmaceuticals* (wyszukiwanie do dnia 22.01.2026 r.).

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

Z uwagi na przewidywaną konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego w strategii wyszukiwania uwzględniono także słowa kluczowe umożliwiające identyfikację badań z randomizacją oceniającą predefiniowane komparatory.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
#1	obinutuzumab[nm] OR obinutuzumab[all]
#2	lupus nephritis[mh] OR lupus nephritis[all]
#3	#1 AND #2
#4	voclosporin[nm] or voclosporin[all]
#5	#4 AND #2
#6	randomized controlled trial[pt]
#7	random allocation[mh]
#8	random*[tiab]
#9	controlled[tiab]
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
#11	#5 AND #10

Nr	Kwerendy
#12	#3 OR #11

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
#1	obinutuzumab AND [embase]/lim
#2	(lupus AND 'nephritis'/exp OR 'lupus erythematosus nephritis'/exp) AND [embase]/lim
#3	#1 AND #2
#4	voclosporin AND [embase]/lim
#5	#2 AND #4
#6	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
#7	randomization:de AND [embase]/lim
#8	random*:ab,ti AND [embase]/lim
#9	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
#11	#5 AND #10
#12	#3 OR #11

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
#1	obinutuzumab
#2	lupus nephritis OR [mh "lupus nephritis"]
#3	#1 AND #2
#4	Voclosporin
#5	#4 AND #2
#6	#5 in Trials
#7	#3 OR #6

Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 21 stycznia 2026 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD *Gazyvaro* 2025). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

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 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	• Wiek ≥ 18 lat; • Nefropatia toczniowa klasy III lub IV (w tym mieszane klasy III/IV i IV/V) potwierdzona biopsją; • Wskaźnik białka do kreatyniny w moczu (UPCR) $\geq 1,0$ g/g; • Obecność przeciwciał ANA $\geq 1:80$ lub dodatnie anty-dsDNA; pomimo stosowania GKS w przeliczeniu na prednizon w dawce ≥ 5 mg/dobę oraz co najmniej jednego leku spośród rekomendowanych do leczenia TZN 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	• Wiek < 18 lat • Obecność przeciwwskazań do stosowania określonych substancji czynnych, zgodnie z aktualną ChPL
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	• Obinutuzumab w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu, dawkowany zgodnie z obowiązującą ChPL dla TZN [OBI]	• Obinutuzumab w monoterapii lub dawkowany niezgodnie z obowiązującą CHPL dla TZN
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	• Woklosporyna w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu, dawkowana zgodnie z obowiązującą ChPL dla TZN [VCS]	• Woklosporyna w monoterapii lub dawkowana niezgodnie z obowiązującą CHPL dla TZN • Komparatory inne niż zdefiniowane
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	• Odpowiedź nerkowa (CRR, ORR) • Zdarzenia nerkowe, w tym niewydolność nerek (dializoterapia, przeszczepienie) • Czynność nerek (eGFR, białkomocz, kreatynina) • Leczenie towarzyszące/ratunkowe, w tym glikokortykosteroidy • Wskaźniki kliniczne i laboratoryjne aktywności tocznia rumieniowatego układowego • Śmiertelność • Jakość życia • Bezpieczeństwo	• Ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki • Parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	• Badania oceniające OBI: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo	• Badania wczesnej I fazy • Badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne • Opisy przypadków, serie przypadków • Badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• Badania umożliwiające porównanie vs VCS: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną publikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo	

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009, Page 2021*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa obinutuzumabu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (pytanie kliniczne, źródła danych, strategia wyszukiwania, kryteria włączenia i wykluczenia publikacji) oraz przeprowadzili krytyczną ocenę i syntezę wyników (*Cook 1997*).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały obinutuzumab w populacji dorosłych pacjentów z aktywną nefropatią toczniową. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (A.P. i K.W.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■■■■■■■■■■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■■■■■■■■■■) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Przeprowadzono także ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (*Sterne 2019, Higgins 2024*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane’a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2024). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 4.0.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych Cochrane Collaboration (Higgins 2024).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

Metoda Buchera (Bucher 1997, Edwards 2009) umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategie A z C oraz B z C. W obliczeniach przyjmuje się, że jeżeli np. hazard względny dla porównania A vs C wynosi $HR_{A\ vs\ C}$, a dla porównania B vs C wynosi $HR_{B\ vs\ C}$, wówczas hazard względy obliczony pośrednią metodą Buchera jest równy $HR_{A\ vs\ C} / HR_{B\ vs\ C}$. Błąd standardowy i w dalszej kolejności przedziały ufności obliczane są przy założeniu niezależności hazardów względnych $HR_{A\ vs\ C}$ i $HR_{B\ vs\ C}$ (Bucher 1997, Edwards 2009). Ocena taka charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i może być stosowana w

przypadku, jeżeli charakterystyki poszczególnych prób klinicznych są zbliżone oraz oczekuje się, że oceniany efekt terapeutyczny jest podobny wśród populacji poszczególnych badań (*Glenny 2005, Gartlehner 2008*).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 21 stycznia 2026 r. wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 90 w Pubmed, 296 w Embase i 134 w Cochrane (łącznie 520, w tym 145 duplikatów). Wśród nich zidentyfikowano 160 opracowania wtórne, spośród których 25 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do raportu. W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo obinutuzumabu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną nefropatią toczniową otrzymujących terapię standardową. We włączonych przeglądach poszukiwano wyników istotnych dla niniejszej analizy klinicznej, w szczególności: wyników porównania obinutuzumabu z właściwym komparatorem – woklosporyną, stosowanych w leczeniu pacjentów z aktywną nefropatią toczniową otrzymujących terapię standardową.

Ostatecznie do niniejszego raportu włączono 10 przeglądów systematycznych, spełniających przyjęte kryteria włączenia, w tym 2 przeglądy z metaanalizą klasyczną (*Chen 2023, Khan 2026*), 7 przeglądów z metaanalizą sieciową (*Izcovich 2025, Jiang 2023, Lee 2023, Li 2023, Liu 2024, Tian 2024, Zhao 2024*) i 1 przegląd przeprowadzony na potrzeby opracowania wytycznych klinicznych (*Sammaritano 2025*).

Spśród włączonych opracowań wtórnych, jedynie przegląd *Khan 2026* był celowany na ocenę obinutuzumabu. Autorzy do przeglądu włączali wyłącznie badania RCT oceniające OBI+SOC stosowane w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną nefropatią toczniową, dostępne dane dotyczyły zatem porównania ocenianej interwencji z placebo i leczeniem standardowym (mykofenolan mofetylu i GKS). W przeglądzie nie uwzględniono badań oceniających inne terapie stosowane w leczeniu pacjentów z TZN, których zestawienie z badaną interwencją wymagałoby wykonania porównań pośrednich.

W pozostałych zidentyfikowanych przeglądach, obok obinutuzumabu, oceniano inne interwencje stosowane w leczeniu aktywnej nefropatii toczniowej. W zależności od opracowania, oceną objęto różne terapie biologiczne (*Chen 2023, Lee 2023, Li 2023, Liu 2024*), leki immunosupresyjne (*Jiang 2023*), wyłącznie leki celowane na komórki B (*Zhao 2024*) lub inne (*Izcovich 2025, Tian 2024, Sammaritano 2025*). Standardowe leczenie TZN za pomocą mykofenolanu mofetylu i leków dodatkowych (GKS, leki przeciwmalaryczne) najczęściej traktowano jako kontrolę, stanowiącą wspólny punkt odniesienia dla wszystkich badanych terapii. Natomiast, jako interwencje, najczęściej będące przedmiotem zainteresowania odnalezionych opracowań należy wskazać: belimumab, rytuksymab, abatacept, anifrolumab oraz okrelizumab, stosowane jako leczenie dodane do SOC. Jedynie w przeglądach (z NMA) *Izcovich 2025, Jiang 2023*

i *Tian 2024* do ocenianych interwencji zaliczono woklosporynę + SOC, przedstawiając wyniki jej porównania z obinutuzumabem +SOC.

Do pozostałych przeglądów systematycznych z NMA (*Lee 2023, Li 2023, Liu 2024 i Zhao 2024*) nie włączono żadnych badań oceniających woklosporynę + SOC i nie przedstawiono wyników porównania OBI+SOC vs VCS+SOC, poszukiwanych w analizie własnej.

Opracowanie *Chen 2023* to przegląd systematyczny z metaanalizą klasyczną, którego celem była ocena leków biologicznych (m.in. abatacept, belimumab, obinutuzumab) stosowanych u pacjentów z aktywną nefropatią toczniową i zestawienie efektów ich działania ze skutecznością leczenia standardowego. W obliczeniach oraz w opisie wyników nie skupiono się na ocenie obinutuzumabu jako odrębnej interwencji, a jedynie na podsumowaniu wyników dotyczących całej, zróżnicowanej grupy leków biologicznych. W publikacji *Sammaritano 2025* natomiast opisano wyniki przeglądu systematycznego przeprowadzonego na potrzeby opracowania wytycznych postępowania u pacjentów z nefropatią toczniową oraz podsumowano wnioski uzyskane na jego podstawie. W analizie uwzględniono badanie, w których ocenianą interwencją był obinutuzumab + SOC, jednak nie przeprowadzono oceny obinutuzumabu jako odrębnej interwencji, traktując go jako jedno z przeciwciał anty-CD20.

W przeglądach systematycznych włączonych do niniejszej analizy klinicznej uwzględniono następujące badania, oceniające obinutuzumab + SOC w populacji pacjentów z aktywną nefropatią toczniową:

- badanie RCT II fazy *NOBILITY* (uwzględnione we wszystkich przeglądach włączonych do analizy klinicznej: *Chen 2023, Izcovich 2025, Jiang 2023, Khan 2026, Lee 2023, Li 2023, Liu 2024, Sammaritano 2025, Tian 2024, Zhao 2024*),
- badanie RCT III fazy *REGENCY* (włączone do przeglądów *Izcovich 2025, Khan 2026, Sammaritano 2025*; w publikacji *Zhao 2024* badanie *REGENCY* zostało wspomniane jako badanie w toku, bez opublikowanych wyników, pozostałe przeglądy zostały opracowane przed opublikowaniem wyników tego badania).

Zarówno badanie *REGENCY*, jak i *NOBILITY* zostały uwzględnione w analizie własnej; szczegółowo opisano je w odpowiednim rozdziale, na podstawie publikacji *Furie 2025 i Furie 2025* oraz dodatkowych źródeł danych.

Włączone opracowania wtórne potwierdziły zatem trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte

w niniejszym raporcie. Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nieuwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku.

Pomimo spełnienia przyjętych kryteriów włączenia, przeglądy *Chen 2023*, *Lee 2023*, *Li 2023*, *Liu 2024*, *Sammaritano 2025* i *Zhao 2024* mają niewielkie znaczenie dla niniejszej analizy klinicznej: nie przedstawiono w nich wyników porównania obinutuzumabu + SOC z właściwym komparatorem (woklosporyna + SOC). Nie wykonano również szczegółowej analizy badań pierwotnych oceniających leczenie obinutuzumabem + SOC wśród pacjentów z TZN, niejednokrotnie nie przytoczono nawet pojedynczych wyników z tych badań. Ponadto, w opracowaniach *Chen 2023* i *Sammaritano 2025* nie oceniano obinutuzumabu jako odrębnej interwencji, traktując go jako jeden z wielu leków biologicznych albo lek z grupy terapii celowanych na komórki B i nie zaprezentowano nowych wniosków, możliwych do uwzględnienia w niniejszej analizie klinicznej. Wymienione powyżej przeglądy mają przede wszystkim znaczenie uzupełniające i wspierające wnioski pochodzące z pozostałych włączonych przeglądów. W związku z powyższym, odstąpiono od ich pełnego opisu, uwzględniającego przedstawienie szczegółowej charakterystyki opracowań w postaci tabelarycznej oraz ocenę jakości według AMSTAR-2 – przedstawiono jedynie ich krótkie podsumowanie w dalszej części rozdziału.

Ocenę jakości opracowań wtórnych *Izcovich 2025*, *Jiang 2023*, *Tian 2024* i *Khan 2026* przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej. Pełną ocenę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Izcovich 2025</i>	+	+/-	-	+	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Jiang 2023</i>	-	+/-	+	+	+	-	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Tian 2024</i>	+	+/-	-	+	+	-	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Khan 2026</i>	-	+/-	-	+	+	+	-	Krytycznie niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w analizowanych przeglądach systematycznych otrzymały one krytycznie niską ocenę wiarygodności.

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz wyników analizowanych przeglądów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie obinutuzumabu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną nefropatią toczniową otrzymujących terapię standardową.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki [^]	Wnioski
Izcoovich 2025 Celem przeglądu jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych terapii stosowanych w leczeniu początkowym aktywnej nefropatii toczniowej, co ma pozwolić na wskazanie najskuteczniejszej strategii postępowania u pacjentów z nefropatią toczniową.¹ <u>Konflikt interesów</u>: autorzy przedstawili potencjalne konflikty interesów <u>Źródło finansowania</u>: nie podano źródła finansowania przeglądu	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u>: <u>Przeszukane bazy danych</u>: MEDLINE, EMBASE i LILACS (do 7 lutego 2025 r.) Dodatkowo, przejrano Google Scholar i sprawdzono listy referencji zidentyfikowanych przeglądów systematycznych. Podano słowa kluczowe, nie przedstawiono zastosowanych kwereń wyszukiwania. Nie podano informacji o zastosowanych restrykcjach językowych. - Oceniana populacja: pacjenci z aktywną nefropatią toczniową (klasa III lub IV, z lub bez współwystępowania klasy V, albo „czysta” klasa V) - Oceniana interwencja: różne terapie stosowane w leczeniu początkowym nefropatii toczniowej (abatacept, anifrolumab, belimumab, cyklofosfamid, cyklosporyna, guselkumab, leflunomid, kwas mykofenolowy, obinutuzumab, rytuksymab, takrolimus, woklosporyna), stosowane pojedynczo lub w leczeniu uskojarzonym - Punkty końcowe: skuteczność (CRR, ORR, śmiertelność, konieczność	Do przeglądu włączono 40 badań RCT, w tym 2 próby oceniające obinutuzumab + SOC: <i>REGENCY</i> (Furie 2025) i <i>NOBILITY</i> (Furie 2022a) oraz 2 badania dla właściwego komparatora: woklosporyna + SOC: <i>AURORA-1</i> (Rovin 2021) i <i>AURA-LV</i> (Rovin 2019)².	Ocena skuteczności: <u>Wynik metaanalizy sieciowej, porównanie OBI+SOC vs VCS+SoC^{3,4}</u> Śmiertelność: - RR = 1,95 (95% CI: 0,13; 28,77), RD = 41,29/1 000 (95% CI: 37,59; 1203,35) CRR: - RR = 0,75 (95% CI: 0,52; 1,09), RD = -147,15/1 000 (95% CI: -285,12; 52,78) ORR: - RR = 0,92 (95% CI: 0,71; 1,19), RD = -50,47/1000 (95% CI: -185,27; 123,79) <u>Wyniki badań <i>REGENCY</i> i <i>NOBILITY</i>, porównanie OBI+SOC vs PBO+SOC:</u> CRR <i>NOBILITY</i>: RR = 1,55 (95% CI: 0,87; 2,74) <i>REGENCY</i>: RR = 1,40 (95% CI: 1,04; 1,89) - Metaanaliza badań <i>NOBILITY</i> i <i>REGENCY</i>: model <i>common</i>: RR = 1,43 (95% CI: 1,10; 1,87) model <i>random</i>: RR = 1,43 (95% CI: 1,10; 1,87) Heterogeniczność: I²=0%, p=0,76. PRR <i>NOBILITY</i>: RR = 1,57 (95% CI: 1,05; 2,34) <i>REGENCY</i>: RR = 1,17 (95% CI: 0,94; 1,45) - Metaanaliza badań <i>NOBILITY</i> i <i>REGENCY</i>: model <i>common</i>: RR = 1,25 (95% CI: 1,03; 1,51) model <i>random</i>: RR = 1,28 (95% CI: 0,98; 1,69) Heterogeniczność: I²=38%, p=0,20.	Spośród analizowanych terapii, największe korzyści w zakresie CRR obserwuje się po dodaniu do standardowego leczenia mykofenolanem mofetylu woklosporyny, belimumabu albo obinutuzumabu. Należy uznać zatem, że terapie skojarzone VCS+SOC, BEL+SOC i OBI+SOC mogą stanowić skuteczne opcje leczenia początkowego TZN. Wpływ wymienionych terapii skojarzonych na długoterminową śmiertelność i konieczność stosowania terapii nerkozastępczych pozostaje niepewny. Po dodaniu woklosporyny albo obinutuzumabu do terapii standardowej obserwuje się wzrost częstości zakażeń, prawdopodobnie także zdarzeń ciężkich i poważnych. Problemy z wprowadzeniem terapii OBI+SOC albo VCS+SOC do praktyki klinicznej są związane ze zwiększonymi kosztami leczenia oraz ograniczoną dostępnością leków.

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

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki [^]	Wnioski
	włączenia leczenia nerkozastępczego), bezpieczeństwo Rodzaj badań: RCT <u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność		Ocena bezpieczeństwa: <u>Wynik metaanalizy sieciowej, porównanie OBI+SOC vs VCS+SoC^{3,4}</u> Poważne AEs: - RR = 1,15 (95% CI: 0,71; 1,86), różnica bezwzględna: 33,30 (95% CI: -63,45; 189,65) Zakażenia: - RR = 1,04 (95% CI: 0,84; 1,29), różnica bezwzględna: 23,08/1 000 (95% CI: -94,76; 169,70) Poważne zakażenia: - RR = 1,18 (95% CI: 0,54; 2,56), różnica bezwzględna: 17,42/1 000 (95% CI: -45,00; 153,34) <u>Wyniki badań REGENCY i NOBILITY, porównanie OBI+SOC vs PBO+SOC:</u> AEs poważne albo ciężkie: - NOBILITY: RR = 0,85 (95% CI: 0,48; 1,51) - REGENCY: RR = 1,78 (95% CI: 1,15; 2,75) - Metaanaliza badań NOBILITY i REGENCY: model <i>common</i>: RR = 1,36 (95% CI: 0,96; 1,92) model <i>random</i>: RR = 1,26 (95% CI: 0,61; 2,60) Heterogeniczność: I²=75%, p=0,04. Zakażenia - NOBILITY: RR = 1,20 (95% CI: 0,95; 1,53) - REGENCY: RR = 1,17 (95% CI: 0,99; 1,39) - Metaanaliza badań NOBILITY i REGENCY: model <i>common</i>: RR = 1,18 (95% CI: 1,03; 1,36) model <i>random</i>: RR = 1,18 (95% CI: 1,03; 1,36) Heterogeniczność: I²=0%, p=0,87. Poważne zakażenia	Dodanie takrolimusu do standardowego leczenia TZN również wiąże się z poprawą wyników leczenia, jednak dowody wspierające stosowanie takiej terapii są niskiej jakości.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki ^Δ	Wnioski
			• <i>NOBILITY</i>: RR = 0,43 (95% CI: 0,16; 1,17) • <i>REGENCY</i>: RR = 2,26 (95% CI: 1,08; 4,76) • Metaanaliza badań <i>NOBILITY</i> i <i>REGENCY</i>: model <i>common</i>: RR = 1,25 (95% CI: 0,69; 2,28) model <i>random</i>: RR = 1,03 (95% CI: 0,20; 5,18) Heterogeniczność: I²=85%, p <0,01.	
Jiang 2023 Celem przeglądu jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów leczenia immunosupresyjnego, stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z nefropatią toczniową. <u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania</u>: podano źródła finansowania przeglądu	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u>: Przeszukiwano bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, z uwzględnieniem doniesień konferencyjnych, rejestrów badań klinicznych i list referencyjnych, dla badań potencjalnie spełniających kryteria włączenia (do 10 lipca 2022 r.) Dodatkowo przeszukano rejestr ClinicalTrials.gov. Przejrzano listy referencji włączonych publikacji. Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących statusu ani języka publikacji. • Oceniana populacja: dorośli pacjenci z nefropatią toczniową • Oceniana interwencja: GKS, azatiopryna, cyklosporyna, cyklofosfamid, leflunomid, mykofenolan mofetylu, mizorybina, okrelizumab albo takrolimus skojarzone z GKS, abatacept + MMF + GKS, anifrolumab + MMF + GKS, azatiopryna + cyklofosfamid + GKS, belimumab + MMF/cyklofosfamid + GKS,	Do przeglądu włączono 62 badania RCT, w tym 1 próbę oceniającą obinutuzumab + SOC: <i>NOBILITY</i> (Furie 2022a) oraz 2 badania dla właściwego komparatora: woklosporyna + SOC: <i>AURORA-1</i> (Rovin 2021) i <i>AURA-LV</i> (Rovin 2019).	Ocena skuteczności <u>Wynik metaanalizy sieciowej, porównanie OBI+SOC vs VCS+SoC⁶</u> Brak wyników⁷ <u>Porównanie bezpośrednie OBI+SOC vs PBO+SOC, na podstawie badania <i>NOBILITY</i></u> CRR • OR = 1,85 (95% CI: 0,83; 4,00)⁸ Śmiertelność całkowita • OR = 0,23 (95% CI: 0,02; 2,56)⁹ Ocena bezpieczeństwa <u>Porównanie bezpośrednie OBI+SOC vs PBO+SOC, na podstawie badania <i>NOBILITY</i></u>: Zakażenie wirusem VZV: • OR = 1,56 (95% CI: 0,52; 4,76)¹⁰	Optymalnym opcją leczenia pacjentów z nefropatią toczniową jest terapia skojarzona takrolimusem albo woklosporyną z MMF i GKS (największe korzyści w zakresie ogólnej remisji i zmiany wyniku w skali SLEDAI). Wysoką skuteczność w zakresie zapobiegania nawrotom choroby, zmniejszania śmiertelności całkowitej i rozwoju schyłkowej niewydolności nerek wykazują: cyklofosfamid + MMF + GKS, obinutuzumab + MMF + GKS i rytuksymab + MMF + GKS. W celu uzyskania bardziej wiarygodnych wyników, konieczne jest przeprowadzenie kolejnych badań z randomizacją, uwzględniających liczne populacje chorych oraz pozwalające na bezpośrednie porównanie efektów stosowania poszczególnych leków immunosupresyjnych.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki^	Wnioski
	cyklofosfamid + MMF/azatiopryna/leflunomid + GKS, MMF + cyklofosfamid + GKS, obinutuzumab + MMF + GKS, rytuksymab + MMF + GKS, takrolimus + MMF + GKS, woklosporyna + MMF + GKS, abatacept + azatiopryna + cyklofosfamid + GKS, porównywane z placebo albo inną z wymienionych powyżej interwencji - Punkty końcowe: ogólna remisja, zmiana wyniku w skali SLEDAI, nawrót, śmiertelność (z dowolnej przyczyny), schyłkowa niewydolność nerek, ocena bezpieczeństwa (zakażenia i inne) - Rodzaj badań: RCT <u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność			
Tian 2024 Celem przeglądu jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych, terapii wielokierunkowych i terapii standardowej stosowanych w leczeniu indukcyjnym nefropatii toczniowej. <u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania</u>: brak zewnętrznych źródeł finansowania przeglądu	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u>: Przeszukiwano bazy danych: EMBASE, Web of Science, Pub-Med, Cochrane Library (do 30 sierpnia 2023 r.). Wyszukiwaniem objęto rekordy konferencyjne oraz listy referencji. Dodatkowo przejrano rejestr ClinicalTrials.gov. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących statusu ani języka publikacji. Podano słowa kluczowe i kwerydy wyszukiwania.	Do przeglądu włączono 10 badań RCT, w tym 1 próbę oceniającą obinutuzumab + SOC: <i>NOBILITY</i> (Furie 2022a) oraz 2 badania dla właściwego komparatora: woklosporyna + SOC: <i>AURORA-1</i> (Rovin 2021) i <i>AURA-LV</i> (Rovin 2019).	Ocena skuteczności <u>Wynik metaanalizy sieciowej, porównanie OBI+SOC vs VCS+SoC¹¹</u> CRR - OR = 0,93 (95% CI: 0,39; 2,17)¹² Odsetek ogólnej remisji choroby w obrębie nerek¹³ - OR = 1,32 (95% CI: 0,56; 3,12) <u>Wyniki badania <i>NOBILITY</i>, porównanie OBI+SOC vs PBO+SOC:</u> CRR - OR = 2,41 (1,11; 5,25), ocena w 104 tyg. Ocena bezpieczeństwa	Leczenie wielokierunkowe, belimumab, obinutuzumab i woklosporyna są bardziej skuteczne niż terapia standardowa w leczeniu pacjentów z nefropatią toczniową, w zakresie osiągnięcia CRR oraz ogólnej remisji choroby w obrębie nerek. Obinutuzumab i belimumab wykazują wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa, Natomiast w przypadku leczenia wielokierunkowego (takrolimus + MMF + GKS),

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki [^]	Wnioski
	- Oceniana populacja: dorośli pacjenci z nefropatią toczniową - Oceniana interwencja: leczenie biologiczne dodane do terapii standardowej albo leczenie wielokierunkowe, porównywane z placebo + SOC albo wyłącznie z leczeniem standardowym - Punkty końcowe: skuteczność (CRR, ogólna remisja choroby w obrębie nerek⁴, ORR, śmiertelność, konieczność włączenia leczenia nerkozaściępczego), bezpieczeństwo - Rodzaj badań: RCT <u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność		<u>Wynik metaanalizy sieciowej, porównanie OBI+SOC vs VCS+SoC⁶</u> SAEs - OR = 0,62 (95% CI: 0,16; 2,48) Ciężkie (<i>serious</i>) zakażenia - OR = 0,37 (95% CI: 0,11; 1,31) Śmiertelność (z dowolnej przyczyny) - OR = 1,20 (0,05; 25,00)¹⁴ <u>Wyniki badania <i>NOBILITY</i>, porównanie OBI+SOC vs PBO+SOC:</u> SAEs - OR = 0,87 (0,49; 1,55), ocena w 104 tyg.	obserwuje się najbardziej korzystne wyniki terapeutyczne w zakresie CRR, jednak takie leczenie wiązało się ze stosunkowo wysoką częstością występowania nasilonych AEs. Należy mieć jednak na uwadze fakt, że dowody na jego skuteczność pochodzą wyłącznie z badań przeprowadzonych w populacjach pacjentów azjatyckich, konieczne jest zatem przeprowadzenie kolejnych badań klinicznych w tym zakresie, uwzględniając bardziej zróżnicowane populacje. W ramach oceny bezpieczeństwa, autorzy skupili się na ocenie ryzyka występowania SAEs, ciężkich zakażeń i śmiertelności całkowitej. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy interwencjami, w tym zakresie. Należy mieć jednak na uwadze ograniczenia tej analizy wynikające ze stosunkowo niewielkiej liczby analizowanych badań oraz ich heterogeniczności. W celu bardziej wiarygodnej oceny efektów stosowania wymienionych leków, wskazana jest długoterminowa ocena ich skuteczności i

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki^	Wnioski
Khan 2026 Celem przeglądu jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa obinutuzumabu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną nefropatią toczniową, otrzymujących leczenie standardowe. <u>Konflikt interesów</u>: nie podano informacji na temat potencjalnych konfliktów interesów <u>Źródło finansowania</u>: nie podano źródła finansowania przeglądu	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą klasyczną</u>: Przeszukiwano bazy danych: Pubmed, Embase, Cochrane Central (do 2 marca 2025). Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie podano informacji o zastosowanych restrykcjach językowych. - Oceniana populacja: dorośli (wiek: 18-75 lat) pacjenci z aktywną nefropatią toczniową, stwierdzoną w biopsji nerki - Oceniana interwencja: OBI+SOC, porównywane z placebo + SOC - Punkty końcowe: CRR, bezpieczeństwo - Rodzaj badań: RCT <u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność	Do przeglądu włączono 2 badania RCT, w których ocenianą interwencją był: obinutuzumab + SOC: <i>NOBILITY</i> (<i>Furie 2022a</i>) i <i>REGENCY</i> (<i>Furie 2025</i>)	Ocena skuteczności <u>Wyniki badań <i>REGENCY</i> i <i>NOBILITY</i>, porównanie OBI+SOC vs PBO+SOC:</u> CRR <i>NOBILITY</i>: RR = 1,52 (95% CI: 0,86; 2,70) <i>REGENCY</i>: RR = 1,41 (95% CI: 1,05; 1,90) - Metaanaliza badań <i>NOBILITY</i> i <i>REGENCY</i>: RR = 1,43 (95% CI: 1,10; 1,87) Heterogeniczność: I²=0%, p=0,82. Ocena bezpieczeństwa <u>Wyniki badań <i>REGENCY</i> i <i>NOBILITY</i>, porównanie OBI+SOC vs PBO+SOC:</u> AEs ogółem <i>NOBILITY</i>: RR = 1,02 (95% CI: 0,91; 1,15) <i>REGENCY</i>: RR = 1,08 (95% CI: 1,00; 1,18) - Metaanaliza badań <i>NOBILITY</i> i <i>REGENCY</i>: RR = 1,07 (95% CI: 1,00; 1,14) Heterogeniczność: I²=0%, p=0,43. SAEs <i>NOBILITY</i>: RR = 0,85 (95% CI: 0,48; 1,51) <i>REGENCY</i>: RR = 1,85 (95% CI: 1,19; 2,86) - Metaanaliza badań <i>NOBILITY</i> i <i>REGENCY</i>: RR = 1,28 (95% CI: 0,60; 2,75) Heterogeniczność: I²=78%, p=0,03. Śmiertelność całkowita <i>NOBILITY</i>: RR = 0,24 (95% CI: 0,03; 2,07) <i>REGENCY</i>: RR = 1,51 (95% CI: 0,26; 8,90)	bezpieczeństwa oraz bezpośrednie porównanie efektów stosowania poszczególnych leków. Zastosowanie obinutuzumabu u pacjentów z aktywną nefropatią toczniową otrzymujących leczenie standardowe, skutkuje istotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi nerkowej. Pomimo zwiększenia ryzyka zakażeń i reakcji związanych z wlewem, takie leczenie nie jest związane ze znaczącym wzrostem częstości występowania ciężkich AEs lub zgonów leczonych pacjentów. Obinutuzumab powinien stanowić skuteczną opcję leczenia nefropatii toczniowej i może stanowić alternatywę dla pacjentów nieodpowiadających na konwencjonalne leczenie immunosupresyjne. Konieczne jest wykonanie kolejnych badań klinicznych, umożliwiających długoterminową ocenę efektów stosowania obinutuzumabu.

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

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki [^]	Wnioski
			Metaanaliza badań <i>NOBILITY</i> i <i>REGENCY</i>: RR = 0,67 (95% CI: 0,11; 4,07) Heterogeniczność: I²=41%, p=0,19.	
			Zapalenie żołądka i jelit	
			<i>NOBILITY</i>: RR = 0,48 (95% CI: 0,12; 1,82) <i>REGENCY</i>: RR = 1,51 (95% CI: 0,26; 8,90) - Metaanaliza badań <i>NOBILITY</i> i <i>REGENCY</i>: RR = 0,73 (95% CI: 0,24; 2,17) Heterogeniczność: I²=3%, p=0,31.	

[^] jako najważniejsze wyniki dla niniejszej analizy klinicznej należy uznać wyniki porównania skuteczności i bezpieczeństwa OBI+SOC vs VCS+SOC, dodatkowo, przedmiotem zainteresowania analizy własnej są wyniki badań pierwotnych dla OBI+SOC, na podstawie których wykonano analizy, przy czym w obu odnalezionych badaniach w grupie kontrolnej pacjenci stosowali placebo + leczenie standardowe (MMF+GKS) – takie leczenie nie jest właściwym komparatorem, w analizie własnej, rola placebo polega na jego wykorzystaniu jako wspólny komparator, łączący terapie OBI+SOC i VCS+SOC. Należy zwrócić uwagę na występowanie pewnych różnic pomiędzy przeglądami w wynikach analiz, nawet dla tych samych punktów końcowych, jest to związane z występowaniem różnic dotyczących zestawów włączonych badań i przyjętych założeń (m.in. analizowany okres obserwacji, podejście do oceny różnych dawek leku). Dodatkowo, w analizie własnej przyjęto nieco inne założenia dotyczące zgodności analizowanych danych – we wszystkich dostępnych źródłach poszukiwano wyników jak najlepiej dopasowanych pod względem okresu obserwacji i przyjętej definicji, natomiast w większości zidentyfikowanych przeglądów systematycznych, zestawiano główne wyniki badań, dopuszczając występowanie większych rozbieżności pomiędzy analizowanymi danymi,

- 1 przegląd systematyczny przeprowadzony na potrzeby opracowania zaktualizowanej wersji wytycznych praktyki klinicznej dot. leczenia pacjentów z aktywną nefropatią toczniową, w Ameryce Łacińskiej;
- 2 w pozostałych badaniach włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego oceniane inne interwencje, które nie stanowiły przedmiotu zainteresowania niniejszej analizy klinicznej (abatacept, anifrolumab, belimumab, cyklofosfamid, cyklosporyna, guselkumab, leflunomid, kwas mykofenolowy, rytuksymab, takrolimus);
- 3 brak informacji na temat ocenianej dawki woklosporyny, w analizie uwzględniono badania oceniające VCS 23,7 mg (*AURORA-1*, *AURA-LV*) oraz VCS 39,5 mg (*AURA-LV*);
- 4 w publikacji, autorzy opisywali interwencje jako obinutuzumab + MPAA oraz woklosporyna + MPAA, leczenie kwasem mykofenolowym traktowano w NMA jako kontrolę (leczenie standardowe stosowane w grupach kontrolnych większości włączonych badań), najczęściej, leczenie podstawowe obejmowało także stosowanie GKS i/lub leków przeciwmalarycznych, pomijanych w opisie przez autorów;
- 6 w publikacji, autorzy opisywali interwencje jako obinutuzumab + + MMF GKS oraz woklosporyna + MMF + GKS,
- 7 brak wyników porównania OBI+SOC vs VCS+SOC; przedstawiono wyniki oceny ogólnej remisji choroby, OBI+SOC vs ref.: OR = 8,21 (95% CI: 3,54; 19,08) oraz VCS+SOC vs ref.: OR = 8,33 (95% CI: 4,76; 14,56); wyniki oceny CRR, OBI+SOC vs ref.: OR = 9,38 (95% CI: 2,07; 42,58) oraz VCS+SOC vs ref.: OR = 12,11 (95% CI: 3,08; 47,71); wyniki oceny śmiertelności całkowitej, OBI+SOC vs ref.: OR = 0,14 (95% CI: 0,01; 1,81) oraz VCS+SOC vs ref.: OR = 0,70 (95% CI: 0,11; 4,54);
- 8 obliczone na podstawie dostępnych danych, w publikacji źródłowej autorzy podali wynik dla porównania SOC vs OBI+SOC: OR = 0,54 (95% CI: 0,25; 1,20);
- 9 obliczone na podstawie dostępnych danych, w publikacji źródłowej autorzy podali wynik dla porównania SOC vs OBI+SOC: OR = 4,28 (95% CI: 0,39; 47,25).
- 10 obliczone na podstawie dostępnych danych, w publikacji źródłowej autorzy podali wynik dla porównania SOC vs OBI+SOC: OR = 0,64 (95% CI: 0,21; 1,93).
- 11 dane ze strony woklosporyny dotyczą leku stosowanego w zalecanej dawce 23,7 mg dwa razy dziennie;
- 12 obliczone na podstawie dostępnych danych, w publikacji źródłowej autorzy podali wynik dla porównania VCS+SOC [23,7 mg] vs OBI+SOC: OR = 1,08 (95% CI: 0,46; 2,57);
- 13 obejmuje pacjentów uzyskujących całkowitą albo częściową odpowiedź nerkową;
- 14 obliczone na podstawie dostępnych danych, w publikacji źródłowej autorzy podali wynik dla porównania VCS+SOC [23,7 mg] vs OBI+SOC: OR = 0,83 (95% CI: 0,04; 18,37).

Przegląd systematyczny *Izcovich 2025* to opracowanie oceniające różne terapie stosowane w leczeniu początkowym (indukcyjnym) aktywnej nefropatii toczniowej, porównujące ich skuteczność i bezpieczeństwo za pomocą metaanalizy sieciowej, w celu wskazania najskuteczniejszej strategii postępowania u pacjentów z TZN. Do ocenianych terapii należały abatacept, anifrolumab, belimumab, cyklofosfamid, cyklosporyna, obinutuzumab, rytuksymab, takrolimus i woklosporyna, a także: guselkumab, leflunomid czy kwas mykofenolowy. Do przeglądu włączano badania z randomizacją, oceniające jedną ze wskazanych interwencji, stosowaną w populacji pacjentów z aktywną nefropatią toczniową klasy III lub IV (z lub bez współwystępowania klasy V) albo wyłącznie klasy V. Do przeglądu dopuszczano również próby, w których tak zdefiniowana grupa chorych stanowiła podgrupę wyodrębnioną z populacji ogólnej badania. Jako wspólny komparator dla badanych interwencji przyjęto leczenie mykofenolanem mofetylu, uznawane obecnie za standard leczenia pacjentów z aktywną nefropatią toczniową, ze względu na skuteczność i dobrą tolerancję leczenia. MMF podawano pacjentom włączonym do grup kontrolnych większości ocenianych badań (w większości przypadków, leczenie podstawowe obejmowało również GKS i leki przeciwmalaryczne, pominięte w opisie autorów przeglądu). Zaplanowano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji, przy czym najważniejszym punktem końcowym uwzględnionym w ocenie skuteczności klinicznej była analiza odsetka pacjentów osiągających całkowitą odpowiedź nerkową (CRR), uznawana za najważniejszy krótkoterminowy cel leczenia indukcyjnego TZN. Po uwzględnieniu przyjętych przez autorów kryteriów selekcji, do przeglądu włączono 40 badań RCT, w tym 2 próby oceniające obinutuzumab + SOC: *REGENCY* i *NOBILITY* oraz 2 badania dla właściwego komparatora: woklosporyny + SOC: *AURORA-1* i *AURA-LV*. W pozostałych włączonych badaniach ocenie poddano interwencje inne niż poszukiwane w analizie własnej.

W ramach wykonanych przez autorów analiz, wśród pacjentów z aktywnym TZN otrzymujących leczenie standardowe, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obinutuzumabem a woklosporyną, w zakresie skuteczności (CRR, ORR, śmiertelność) i bezpieczeństwa. Zauważono, że spośród wszystkich analizowanych interwencji, największe korzyści w zakresie CRR w badanej populacji, obserwowano po dodaniu do standardowego leczenia mykofenolanem mofetylu woklosporyny, belimumabu albo obinutuzumabu. Należy uznać zatem, że wymienione terapie skojarzone mogą stanowić skuteczne opcje leczenia początkowego TZN, chociaż ich wpływ na długoterminową śmiertelność i konieczność stosowania terapii nerkozastępczych pozostaje niepewny. Ponadto, należy mieć na uwadze fakt, że dodanie kolejnego leku do standardowego leczenia mykofenolanem mofetylu wiąże się z wzrostem częstości zakażeń, a dodatkowe ograniczenia w ich stosowaniu dotyczą dostępności i kosztów terapii.

W przeglądzie *Jiang 2023* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo różnych schematów leczenia immunosupresyjnego, stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z nefropatią toczniową, za pomocą NMA. Jako analizowane interwencje wskazano cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, cyklosporynę, takrolimus, azatioprynę, leflunomid, mizorybinę, woklosporynę, rytuksymab, belimumab, abatacept, anifrolumab, obinutuzumab i okrelizumab stosowane w ramach różnych schematów terapeutycznych. Jako leczenie podstawowe przyjęto monoterapię GKS, którą porównywano z leczeniem MMF+GKS i innymi najczęściej dwu- albo trójlekowymi schematami leczenia. Analizie poddano zarówno leczenie indukcyjne, jak i podtrzymujące. Zakres oceny obejmował ogólną remisję choroby (CRR i PRR), zmianę wyniku punktowego w skali SLEDAI, a także ryzyko wystąpienia nawrotu choroby, śmiertelność całkowitą i ocenę bezpieczeństwa. Ogółem, do przeglądu włączono 62 badania RCT, spełniające przyjęte kryteria selekcji, przy czym obinutuzumab + SOC oceniano w jednym badaniu (*NOBILITY*), a woklosporynę + SOC w kolejnych dwóch badaniach (*AURORA-1*, *AURA-LV*). Pozostałe próby dotyczyły interwencji nieocenianych w analizie własnej. W wyniku wykonanych analiz, autorzy opisywanego przeglądu stwierdzili, że optymalną opcją leczenia pacjentów z nefropatią toczniową jest terapia skojarzona takrolimusem albo woklosporyną z MMF i GKS (największe korzyści w zakresie ogólnej remisji i zmiany wyniku w skali SLEDAI). Natomiast, wysoką skuteczność w zakresie zapobiegania nawrotom choroby, zmniejszania śmiertelności całkowitej i rozwoju schyłkowej niewydolności nerek wykazują: cyklofosfamid + MMF + GKS, obinutuzumab + MMF + GKS i rytuksymab + MMF + GKS. Zaznaczono jednak, że w celu uzyskania bardziej wiarygodnych wyników, konieczne jest przeprowadzenie kolejnych badań z randomizacją, uwzględniających liczne populacje chorych oraz pozwalające na bezpośrednie porównanie efektów stosowania poszczególnych leków immunosupresyjnych.

Celem przeglądu systematycznego z NMA *Tian 2024* była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych leków biologicznych stosowanych w leczeniu indukcyjnym nefropatii toczniowej. Do ocenianych interwencji należały: rytuksymab, belimumab, obinutuzumab, anifrolumab, barycyninib i woklosporyna dodane do leczenia standardowego, a także wielokierunkowa terapia obejmująca takrolimus i MMF. W przeglądzie uwzględniano badania RCT oceniające jedną z wymienionych powyżej terapii w porównaniu do standardowego leczenia TZN (z lub bez placebo). Autorzy zaplanowali porównanie skuteczności klinicznej badanych interwencji (w następującym zakresie: CRR, ogólna remisja choroby w obrębie nerek, ORR, śmiertelność, konieczność włączenia leczenia nerkozastępczego) oraz ich bezpieczeństwa. Po uwzględnieniu przyjętych kryteriów selekcji, do przeglądu włączono 10 badań RCT, w tym 1 próbę oceniającą obinutuzumab + SOC (*NOBILITY*) oraz 2 próby dla właściwego komparatora: woklosporyny + SOC (*AURORA-1* i *AURA-LV*). W ramach wykonanych analiz, stwierdzono porównywalną

skuteczność obinutuzumabu i woklosporyny stosowanych jako leczenia dodane do leczenia SOC, w zakresie całkowitej odpowiedzi nerkowej i ogólnej remisji choroby w obrębie nerek. Nie wykazano również znamiennych różnic pomiędzy interwencjami w zakresie bezpieczeństwa porównywanych interwencji (SAEs, ciężkie zakażenia i śmiertelność z dowolnej przyczyny). Ogółem, autorzy odnotowali, że zarówno leczenie wielokierunkowe (takrolimus + MMF), jak i belimumab, obinutuzumab albo woklosporyna dodane do SOC są bardziej skuteczne niż samo leczenie standardowe w terapii pacjentów z nefropatią toczniową (w zakresie CRR oraz ogólnej remisji choroby w obrębie nerek). Zaznaczono, że obinutuzumab oraz belimumab wykazują ponadto dobry profil bezpieczeństwa, Wskazano jednak, że w celu uzyskania bardziej wiarygodnych wyników, należy wykonać długoterminową ocenę ich skuteczności i bezpieczeństwa oraz przeprowadzić bezpośrednie porównanie efektów stosowania poszczególnych leków.

Należy zaznaczyć, że przeglądy *Jiang 2023* i *Tian 2024* zostały opracowane przed opublikowaniem wyników badania III fazy *REGENCY*, i w obu przypadkach, dowody dotyczące obinutuzumabu pochodziły wyłącznie z badania II fazy *NOBILITY*, które charakteryzowało się pewnymi ograniczeniami (m.in. schemat leczenia nie w pełni zgodny ze wskazaniami rejestracyjnymi). W związku z powyższym, jako najbardziej wiarygodne należy uznać przytoczone powyżej wyniki przeglądu *Izcovich 2025*.

Kolejnym opracowaniem uwzględnionym w niniejszej analizie klinicznej był przegląd systematyczny z metaanalizą klasyczną *Khan 2026*, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa obinutuzumabu + SOC w populacji pacjentów z aktywną nefropatią toczniową klasy III lub IV (z lub bez współwystępowania klasy V). W opracowaniu uwzględniono dwa badania RCT spełniające przyjęte kryteria selekcji: próby *REGENCY* i *NOBILITY*, oceniające OBI+SOC vs placebo + SOC. Ogółem, ocenie poddano 396 pacjentów (198 chorych przypisanych do leczenia obinutuzumabem + SOC oraz 198 osób włączonych do grup placebo). W ramach wykonanej metaanalizy odnotowano, że wśród pacjentów leczonych obinutuzumabem + SOC występowało istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania CRR niż u chorych otrzymujących placebo + leczenie standardowe. Dodanie obinutuzumabu do leczenia standardowego było związane ze wzrostem częstości występowania zdarzeń niepożądanych (dowolnego stopnia nasilenia), jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Ryzyko występowania SAEs i zgonów nie różniło się znamienne pomiędzy pacjentami leczonych OBI+SOC i PBO+SOC. Powyższe obserwacje są zgodne z dotychczas znanymi danymi dotyczącymi efektów stosowania obinutuzumabu w tej populacji. Jako ograniczenia wykonanej metaanalizy należy wymienić niewielką liczbę ocenianych badań oraz ich heterogeniczność (różnice dotyczące charakterystyki populacji, stosowanego schematu leczenia, okresu obserwacji i definicji punktów końcowych).

W pozostałych zidentyfikowanych przeglądach systematycznych, odnaleziono potwierdzenie wniosków pochodzących z opisanych powyżej opracowań (*Izcovich 2025, Jiang 2023, Tian 2024, Khan 2026*). Wykazano w nich, że leczenie biologiczne dodane do SOC stanowi skuteczną i dobrze tolerowaną opcję leczenia pacjentów z TZN (*Chen 2023*), a obinutuzumab jest wskazywany jako jeden z najsukuteczniejszych dostępnych leków (*Lee 2023, Li 2023, Liu 2024, Zhao 2024*), z utrzymywaniem się efektów terapeutycznych przez stosunkowo długi okres obserwacji (*Liu 2024*) oraz przy zachowaniu dobrej tolerancji leczenia (*Lee 2023, Zhao 2024*). Z tego względu zaleca się jego stosowanie w skojarzeniu z MMF i GKS, u pacjentów z aktywnym TZN, u których dotychczasowe leczenie immunosupresyjne nie jest wystarczające (*Sammaritano 2025*). Należy mieć jednak na uwadze ograniczenia wykonanych analiz, spowodowane niewielką liczebnością analizowanych populacji (*Chen 2023, Lee 2023, Liu 2024, Zhao 2024*) i niewystarczająco długim okresem obserwacji (*Liu 2024*), a także brakiem porównań bezpośrednich (*Zhao 2024*) i heterogenicznością badań uwzględnionych w metaanalizach, z występowaniem różnic dotyczących przede wszystkim definicji porównywanych punktów końcowych (CRR), stosowanych interwencji i okresów obserwacji (*Chen 2023*).

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 21 stycznia 2026 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 520 trafień: 90 w Pubmed, 296 w Embase i 134 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 145 duplikatów. Analiza tytułów i streszczeń objęła 375 pozycji, spośród których 363 wykluczono na tym etapie – 15 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 127 było doniesieniami konferencyjnymi, a 160 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 52 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 2 oceniało niewłaściwą interwencję, a 7 nieprawidłową populację.

Łącznie, do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 13 publikacji, w tym 12 artykułów indeksowanych w wymienionych bazach danych medycznych oraz 1 publikację zidentyfikowaną w wyniku dodatkowego przeszukania artykułów dostępnych on-line. 6 spośród tych publikacji nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, w 1 oceniano nieprawidłowe dawkowanie obinutuzumabu, w 4 nie prezentowano wyników poszukiwanych w raporcie, a 1 była opracowaniem wtórnym. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

W wyniku wyżej opisanego procesu selekcji wyłoniono 7 publikacji pełnotekstowych, spełniających przyjęte kryteria włączenia. W ramach analizy piśmiennictwa włączonych publikacji nie zidentyfikowano dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do raportu. W odrębnym wyszukiwaniu doniesień konferencyjnych z opublikowanych badań spełniających kryteria włączenia zidentyfikowano 12 doniesień zawierających wyniki dla dodatkowych, poszukiwanych punktów końcowych lub dodatkowych okresów obserwacji, niezawarte we włączonych publikacjach pełnotekstowych. Ponadto, w analizach uwzględniono sprawozdanie oceniające Europejskiej Agencji Leków (EMA; dokument EPAR) oraz 4 rekordy z rejestru badań klinicznych.

Łącznie do analizy klinicznej włączono 24 publikacje źródłowe, w tym 7 artykułów pełnotekstowych oraz 22 pozycje dodatkowe (17 doniesień konferencyjnych i 5 źródeł innego typu), prezentujące wyniki następujących badań:

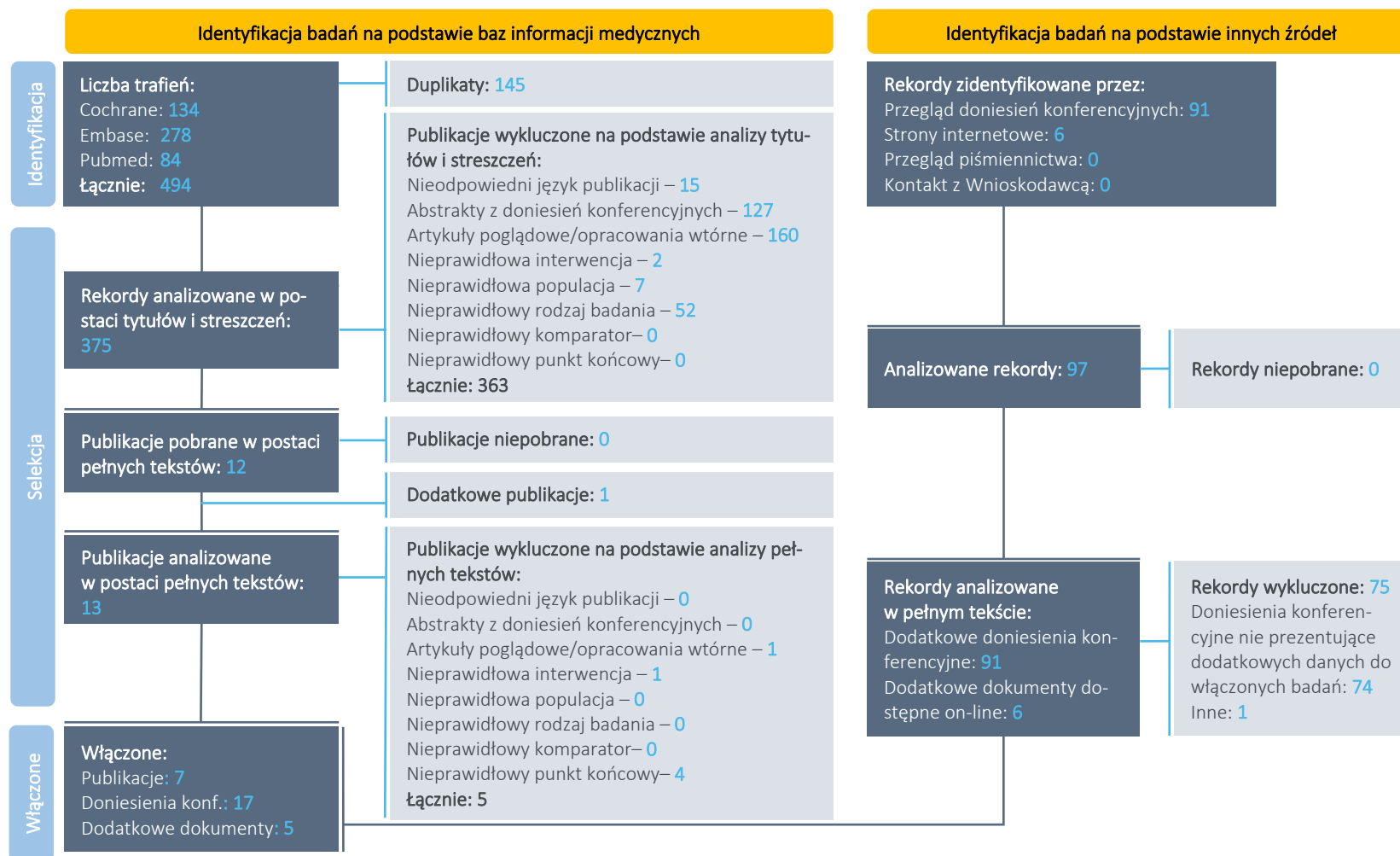
- 2 badania RCT porównujące obinutuzumab i placebo stosowane w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym TZN (OBI+SOC vs PBO+SOC):

- badanie III fazy *REGENCY*: publikacja *Furie 2025* i doniesienia konferencyjne: *Rovin 2025*, *Rovin 2025a*, *Rovin 2025b*, *Rovin 2025c*, *Rovin 2025d*, *Rovin 2025e*, *Furie 2025a*, *Jones 2025*;
- badanie II fazy *NOBILITY*: publikacje *Furie 2022a* i *Rovin 2024*, doniesienia konferencyjne: *Furie 2019*, *Furie 2024*, *Mejia-Vilet 2025*, *Rovin 2023*, *Vital 2025*, *Amoura 2020*, *Vital 2024*, *Jones 2025* oraz rekord z rejestru badań klinicznych *CT 2024* (z pełnym protokołem badania);
- 2 badania RCT porównujące woklosporynę i placebo stosowane w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym TZN (VCS+SOC vs PBO+SOC), umożliwiające wykonane porównania pośredniego ocenianej interwencji (OBI+SOC) z właściwym komparatorem (VCS+SOC):
 - badanie III fazy *AURORA-1&2*: publikacje *Rovin 2021*, *Arriens 2023*, *Saxena 2024*, doniesienie konferencyjne: *Saxena 2021*, dokument *EPAR Lupkynis 2022*, 2 rekordy z rejestru badań klinicznych: *CT 2023* (z pełnym protokołem badania *AURORA-1*) i *CT 2022* (z pełnym protokołem *AURORA-2*);
 - badanie RCT II fazy *AURA-LV*: publikacje *Rovin 2019* i *Arriens 2023*, dokument *EPAR Lupkynis 2022*, rekord z rejestru badań klinicznych *CT 2021*.

Wyniki selekcji publikacji na kolejnych etapach analizy przedstawiono dodatkowo na diagramie poniżej.

Wyszukiwanie przeprowadzono 26 listopada 2025 roku.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Obinutuzumab+SOC vs woklosporyna+SOC – porównanie pośrednie

5.1 Włączone badania

W wyniku wyszukiwania systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących obinutuzumab stosowany w leczeniu pacjentów z aktywną nefropatią toczniową otrzymujących standardowe leczenie mykofenolanem mofetylu i glikokortykosteroidami (SOC, *Standard of Care*), z obecnie finansowaną w tym wskazaniu woklosporyną. Zidentyfikowano jednak dwa badania kliniczne z randomizacją oceniające leczenie obinutuzumabem w poszukiwanym wskazaniu (*REGENCY* i *NOBILITY*), a także dwie randomizowane próby kliniczne, w których ocenie poddano woklosporynę + leczenie standardowe: mykofenolan mofetylu i glikokortykosteroidy (*AURORA-1* z fazą przedłużoną *AURORA-2* oraz *AURA-LV*). Jako że we wszystkich wymienionych badaniach grupę kontrolną stanowiło placebo + standardowe leczenie nefropatii toczniowej (mykofenolan mofetylu i glikokortykosteroidy) możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego OBI+SOC vs VCS+SOC metodą Buchera, przez wspólny komparator.

We wszystkich badaniach uwzględnionych w niniejszym porównaniu pośrednim zastosowano podwójne zaślepienie. Ze strony obinutuzumabu uwzględniono jedno badanie III fazy (*REGENCY*, NCT04221477) i jedną próbę II fazy (*NOBILITY*, NCT02550652). Zarówno w próbie *REGENCY*, jak i *NOBILITY* schemat leczenia obinutuzumabem (albo placebo) obejmował wlewy dożylnie leku (každorazowo 1000 mg), powtarzane w określonych punktach czasowych. W badaniu *REGENCY* po pierwszorazowej infuzji (w momencie rozpoczęcia badania) kolejne dawki leku podawano po 2, 24, 26 i 52 tygodniach (z lub bez dodatkowej dawki w 50 tygodniu); z analizą główną zaplanowaną na 76 tydzień badania. Następnie, u pacjentów z adekwatną odpowiedzią na leczenie, kontynuowano terapię obinutuzumabem, z podaniem wlewu w 80 tygodniu, a następnie co 6 miesięcy. W próbie *NOBILITY* początkowy etap leczenia obinutuzumabem odbywał się w identyczny sposób jak w przypadku *REGENCY*, jednak ostatnią zaplanowaną dawkę leku podawano w 26 tygodniu, a po tym okresie prowadzono wyłącznie obserwację pacjentów. Wykonanie analiz zaplanowano na 52 i 104 tydzień badania. Należy zaznaczyć, że zgodnie z aktualnie obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego Gazyvaro dawkowanie obinutuzumabu powinno się odbywać w następujący sposób: po początkowej infuzji 1000 mg obinutuzumabu, kolejne wlewy (ponownie, 1000 mg leku) podaje się po 2, 24 i 26 tygodniach, a następnie powtarza się je co 6 miesięcy. Schemat leczenia zastosowany w próbie *NOBILITY* był zatem zbyt krótki. Analizę z 52 tygodnia można przyjąć jako ocenę efektów leczenia obinutuzumabem, prowadzoną po podaniu dawek w 24 i 26

tygodniu (ocena po <6 miesiącach). Natomiast, analizy z 104 tygodnia nie dostarczają wyników istotnych dla niniejszej analizy klinicznej, ponieważ dotyczą pacjentów pozostających już od 1,5 roku bez leczenia, podczas gdy w przypadku wnioskowanej interwencji, taka sytuacja nie będzie miała miejsca na tym etapie (powinna nastąpić kontynuacja leczenia, wlewy powtarzane w odstępach 6-miesięcznych).

AURA-LV (NCT02141672) to badanie kliniczne II fazy, oceniające różne schematy dawkowania woklosporyny i efekty ich stosowania u pacjentów z aktywną nefropatią toczniową, w którym analizę końcową zaplanowano na 48 tydzień badania. Rekrutowanych pacjentów poddawano randomizacji do jednej z trzech grup, obejmujących pacjentów leczonych woklosporyną w niskiej dawce (23,7 mg dwa razy dziennie), chorych stosujących woklosporynę w wysokiej dawce (39,5 mg dwa razy dziennie) albo pacjentów otrzymujących placebo dopasowane do aktywnej interwencji. Jako że podawanie woklosporyny w dawce 39,5 mg nie zostało uwzględnione w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (*ChPL Lupkynis* 2024), w analizie własnej nie uwzględniono danych dotyczących stosowania tej dawki. Kolejne z włączonych badań to próba kliniczna III fazy, obejmująca 52-tygodniowe leczenie woklosporyną lub placebo dodane do SOC (*AURORA-1*, NCT03021499). W tym badaniu ocenie poddano tylko jedną dawkę woklosporyny: 23,7 mg dwa razy dziennie. Stosowanie leczenia (VCS albo placebo) mogło zostać przedłużone o dodatkowe dwa lata (z utrzymaniem zaślepienia), poprzez udział pacjentów w badaniu przedłużonym *AURORA-2* (NCT03597464), do którego kwalifikowano chorych po ukończeniu leczenia zaplanowanego na *AURORA-1* i spełnieniu dodatkowych wymagań. Zarówno w badaniu *AURORA-1*, jak i w próbie *AURA-LV*, przeprowadzone zostały również analizy śródkresowe, uwzględniające 24-tygodnie trwania badania. Ze względu na niską wiarygodność danych ze strony obinutuzumabu, dla takiego okresu obserwacji (ocena prowadzona po podaniu dwóch dawek leku; w tygodniach 0 i 2, przed kolejną dawką zaplanowaną na 24 tydzień), a także ich ograniczoną dostępność, na potrzeby analizy własnej, z badań oceniających VCS+SOC, nie ekstrahowano wyników analiz wykonanych po 24 tygodniach obserwacji.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania, odnaleziono ponadto analizę połączoną, uwzględniającą wyniki badań *AURORA-1* i *AURA-LV*, której celem była ocena efektów stosowania woklosporyny w liczniejszej populacji pacjentów z nefropatią toczniową, bardziej zróżnicowanej pod względem rasy i przynależności etnicznej, niż było to dotychczas możliwe. Tam, gdzie było to możliwe, w ocenie uwzględniano tę analizę, zamiast danych pochodzących z pojedynczych badań.

W kolejnej tabeli przedstawiono listę włączonych publikacji pełnotekstowych i innych źródeł danych, które wykorzystano w niniejszym porównaniu pośrednim.

Tabela 7. Źródła danych prezentujące wyniki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC.

Badanie	Źródło	Okres obserwacji	Dane
REGENCY	<i>Furie 2025</i>	76 tyg.	publikacja główna; wyniki skuteczności i bezpieczeństwa OBI+SOC vs PBO+SOC [analiza końcowa: 76 tyg.], informacje dotyczące metodyki badania ¹
	<i>Rovin 2025a</i> [doniesienie konferencyjne] ²		dodatkowe dane niezmiesszczone w publikacji głównej, szczegółowa analiza CRR; z uwzględnieniem zmodyfikowanych definicji odpowiedzi nerkowej
	<i>Rovin 2025b</i> [doniesienie konferencyjne] ³		dodatkowe dane niezmiesszczone w publikacji głównej, dodatkowe nerkowe punkty końcowe
	<i>Rovin 2025c</i> [doniesienie konferencyjne] ³		dodatkowe dane niezmiesszczone w publikacji głównej, szczegółowa ocena całkowitej odpowiedzi nerkowej
	<i>Furie 2025a</i> [doniesienie konferencyjne] ³		dodatkowe dane niezmiesszczone w publikacji głównej, szczegółowa ocena zmian w zakresie wybranych parametrów laboratoryjnych
NOBILITY	<i>CT 2024</i>	52 tyg.	dodatkowe dane dotyczące analizy wykonanej w 52 tygodniu, których nie zamieszczono w publikacji głównej + pełny protokół badania <i>NOBILITY</i> , zawierający szczegółowe informacje odnośnie metodyki prowadzenia badania
	<i>Furie 2019</i> [doniesienie konferencyjne]		dodatkowe dane dotyczące analizy wykonanej w 52 tygodniu, niezamieszczono w publikacji głównej; śródkresowa ocena bezpieczeństwa
	<i>Furie 2022a</i>		publikacja główna; wyniki skuteczności i bezpieczeństwa OBI+SOC vs PBO+SOC [tygodnie: 52 i 104 ⁴], informacje dotyczące metodyki badania
AURORA-1&2	<i>Rovin 2021</i>	52 tyg. ⁵	publikacja główna; wyniki skuteczności i bezpieczeństwa VCS+SOC vs PBO+SOC [analiza po 52 tyg.], informacje dotyczące metodyki badania
	<i>EPAR Lupkynis 2022</i>		dodatkowe dane niezmiesszczone publikacji głównej, alternatywne analizy CRR oraz wyniki analizy połączonej z badaniem <i>AURA-LV</i>
	<i>Arriens 2023</i>		analiza połączona z badaniem <i>AURA-LV</i> , ocena skuteczności i bezpieczeństwa VCS+SOC po 1 roku leczenia
	<i>CT 2023</i>	nd.	pełny protokół badania <i>AURORA-1</i> , szczegółowe informacje odnośnie metodyki prowadzenia badania
	<i>Saxena 2021</i> [doniesienie konferencyjne] ³	2 lata	<i>AURORA-2</i> , analiza śródkresowa, uwzględniająca do 2 lat leczenia (ocena bezpieczeństwa)
	<i>Saxena 2024</i>	do 3 lat ⁶	publikacja główna dla badania przedłużonego <i>AURORA-2</i> ; wyniki skuteczności i bezpieczeństwa VCS+SOC vs PBO+SOC [do 3 lat leczenia] ⁷ , informacje dotyczące metodyki badania
	<i>CT 2022</i>		<i>AURORA-2</i> , dodatkowe dane niezmiesszczone publikacji głównej [do 3 lat leczenia] ⁷ , szczegółowa ocena odpowiedzi nerkowej i zmian w zakresie parametrów służących do oceny czynności nerek + pełny protokół badania <i>AURORA-2</i> zawierający, szczegółowe informacje odnośnie metodyki prowadzenia badania

Badanie	Źródło	Okres obserwacji	Dane
AURA-LV	Rovin 2019	48 tyg. ⁵	publikacja główna; wyniki skuteczności i bezpieczeństwa VCS+SOC vs PBO+SOC [analiza po 48 tyg.], informacje dotyczące metodyki badania
	Arriens 2023		analiza połączona z badaniem AURORA-1, ocena skuteczności i bezpieczeństwa VCS+SOC po 1 roku leczenia
	EPAR Lupkynis 2022		dodatkowe wyniki analizy połączonej z badaniem AURORA-1, ocena skuteczności i bezpieczeństwa VCS+SOC po 1 roku leczenia
	CT 2021	ND	dodatkowe informacje odnośnie metodyki prowadzenia badania
1 najważniejsze informacje odnośnie metodyki badania REGENCY zawarte są w tekście głównym publikacji, dodatkowo szczegółowe dane na ten temat znajdują się w pełnym protokole badania REGENCY, umieszczonym jako załącznik do niniejszej publikacji; 2 abstrakt + prezentacja; 3 abstrakt + poster; 4 w publikacji Furie 2022a przedstawiono również wyniki analizy wykonanej po 104 tygodniach; jednak, jak wspomniano powyżej, w analizie własnej nie uwzględniono wyników dla tego okresu obserwacji; 5 dodatkowe wyniki oceny prowadzonej po 24 tygodniach, których nie ekstrahowano na potrzeby analizy własnej; 6 najdłuższy okres obserwacji; 7 ocena prowadzona po 3 latach leczenia nie została uwzględniona w niniejszym porównaniu pośrednim – ze względu na brak odpowiadającego okresu obserwacji w badaniach dla ocenianej interwencji (obinutuzumabu); w niniejszej publikacji i w dodatkowych źródłach danych uwzględniono również wyniki analiz śródkresowych, prowadzonych w odstępach 6-miesięcznych (12, 18, 24, 30 i 36 mies.). Na potrzeby analizy własnej poszukiwano wyników uwzględniających okres obserwacji jak najbardziej zbliżony do 76 tygodni z badania REGENCY, a więc w pierwszej kolejności – 18 miesięcy, a w drugiej kolejności: 12 i 24 mies.			

5.2 Analiza heterogeniczności

5.2.1 Metodyka badań

W poniższej tabeli zestawiono podstawowe informacje dotyczące metodyki randomizowanych badań klinicznych wykorzystanych w porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC.

Tabela 8. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC (Furie 2025, Furie 2022a, Arriens 2023, Rovin 2021, Rovin 2019, Saxena 2024).

Parametr	Badanie			
	REGENCY	NOBILITY	AURORA-1&2	AURA-LV
Hipoteza badawcza	Superiority	Superiority	Superiority	Superiority
Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	IIA / 5 (R2;B2;W1)	IIA / 5 (R2;B2;W1)	IIA / 5 (R2;B2;W1) ¹	IIA / 5 (R2;B2;W1)
Okres obserwacji	76 tyg.	52 tyg. ²	52 tyg. ³ Faza wydłużona: do 3 lat ⁴	48 tyg.
Ocena mocy badania	Tak	Tak	Tak	Tak
Liczebność grup (interwencja vs komparator)	Skuteczność ⁵ : 135 vs 136 Bezpieczeństwo ⁶ : 136 vs 132	Skuteczność ⁷ : 63 vs 62 Bezpieczeństwo ⁸ : 64 vs 61 ⁹	Skuteczność ¹⁰ : 179 vs 178 Bezpieczeństwo ¹¹ : 178 vs 178 Faza wydłużona: 116 vs 100 ¹²	Skuteczność ¹³ : 89 vs 88 Bezpieczeństwo ¹⁴ : 89 vs 88

Parametr	Badanie			
	REGENCY	NOBILITY	AURORA-1&2	AURA-LV
Typ analiz	Skuteczność: ITT ⁵ Bezpieczeństwo: zgodnie z leczeniem ⁶	Skuteczność: mITT ⁷ Bezpieczeństwo: zgodnie z leczeniem ⁸	Skuteczność: ITT ^{10, 15} Bezpieczeństwo: zgodnie z leczeniem ^{11, 15}	Skuteczność: ITT ¹³ Bezpieczeństwo: zgodnie z leczeniem ¹⁴
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (ośrodki w 15 krajach, w tym w Polsce)	Wieloośrodkowe (43 ośrodki) ¹⁶	Wieloośrodkowe (142 ośrodki w 27 krajach, w tym w Polsce) ^{17, 18}	Wieloośrodkowe (79 ośrodków w 20 krajach, w tym w Polsce) ¹⁹
Sponsor	F. Hoffmann–La Roche	F. Hoffmann–La Roche	Aurinia Pharmaceuticals	Aurinia Pharmaceuticals

- 1 dotyczy randomizowanej części badania;
- 2 dotyczy danych wykorzystanych w analizie własnej; ocena prowadzona po 104 tygodniach (również przedstawiona przez autorów) nie stanowiła przedmiotu zainteresowania niniejszej analizy klinicznej;
- 3 dotyczy badania *AURORA-1*;
- 4 całkowity okres obserwacji pacjentów otrzymujących leczenie w trakcie badań *AURORA-1* i *AURORA-2*; należy zaznaczyć, że ocena prowadzona po 3 latach leczenia nie została uwzględniona w niniejszym porównaniu pośrednim ze względu na brak zgodnego okresu obserwacji w badaniach dla ocenianej interwencji (obinutuzumabu); w dostępnych źródłach przedstawiono również wyniki analiz śródkresowych, prowadzonych w odstępach 6-miesięcznych (12, 18, 24, 30 i 36 mies.). Na potrzeby analizy własnej poszukiwano wyników uwzględniających okres obserwacji jak najbardziej zbliżony do 76 tygodni z badania *REGENCY*, a więc w pierwszej kolejności – 18 miesięcy, a w drugiej kolejności: 12 i 24 mies.
- 5 analiza w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, analizowanych zgodnie z przypisaną grupą;
- 6 analiza w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jeden wlew obinutuzumabu albo placebo, analizowanych zgodnie z otrzymanym leczeniem;
- 7 analiza mITT (*modified intention-to-treat*), tj. w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;
- 8 analiza w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, analizowanych zgodnie z otrzymanym leczeniem;
- 9 liczebność populacji bezpieczeństwa przedstawiona w publikacji głównej (*Furie 2022a*), w doniesieniu konferencyjnym *Furie 2019* prezentującym dane dotyczące bezpieczeństwa po 52 tygodniach trwania badania, jako liczebność populacji bezpieczeństwa przyjęto: 63 vs 62 (tak samo jak w przypadku analizy skuteczności);
- 10 analiza w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji;
- 11 analiza w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku;
- 12 w analizach skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów włączonych do badania *AURORA-2*, po zakończeniu udziału w *AURORA-1*;
- 13 autorzy nie podali szczegółowych informacji na temat zastosowanego podejścia, jednak w analizie uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji;
- 14 w analizie uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji; każdy z włączonych chorych otrzymał co najmniej jedną dawkę leku.
- 15 dotyczy badania *AURORA-1*;
- 16 ośrodki zlokalizowane w Ameryce Płn., Ameryce Płd., Europie i Izraelu.
- 17 dotyczy badania *AURORA-1*; ośrodki zlokalizowane w 27 krajach Ameryki Północnej, Ameryki Łacińskiej, Europy, Afryki i Azji;
- 18 biorąc pod uwagę wyłącznie pacjentów, kontynuujących leczenie w ramach badania wydłużonego *AURORA-2*, liczba ośrodków uczestniczących to 100 (ośrodki zlokalizowane w 24 krajach Ameryki Północnej, Ameryki Łacińskiej, Europy, Afryki i Azji);
- 19 ośrodki zlokalizowane w 20 krajach Ameryk, Europy i Azji; zgodnie z informacjami dostępnymi na stronie clinicaltrials.gov w badaniu uczestniczyły ośrodki zlokalizowane w Polsce.

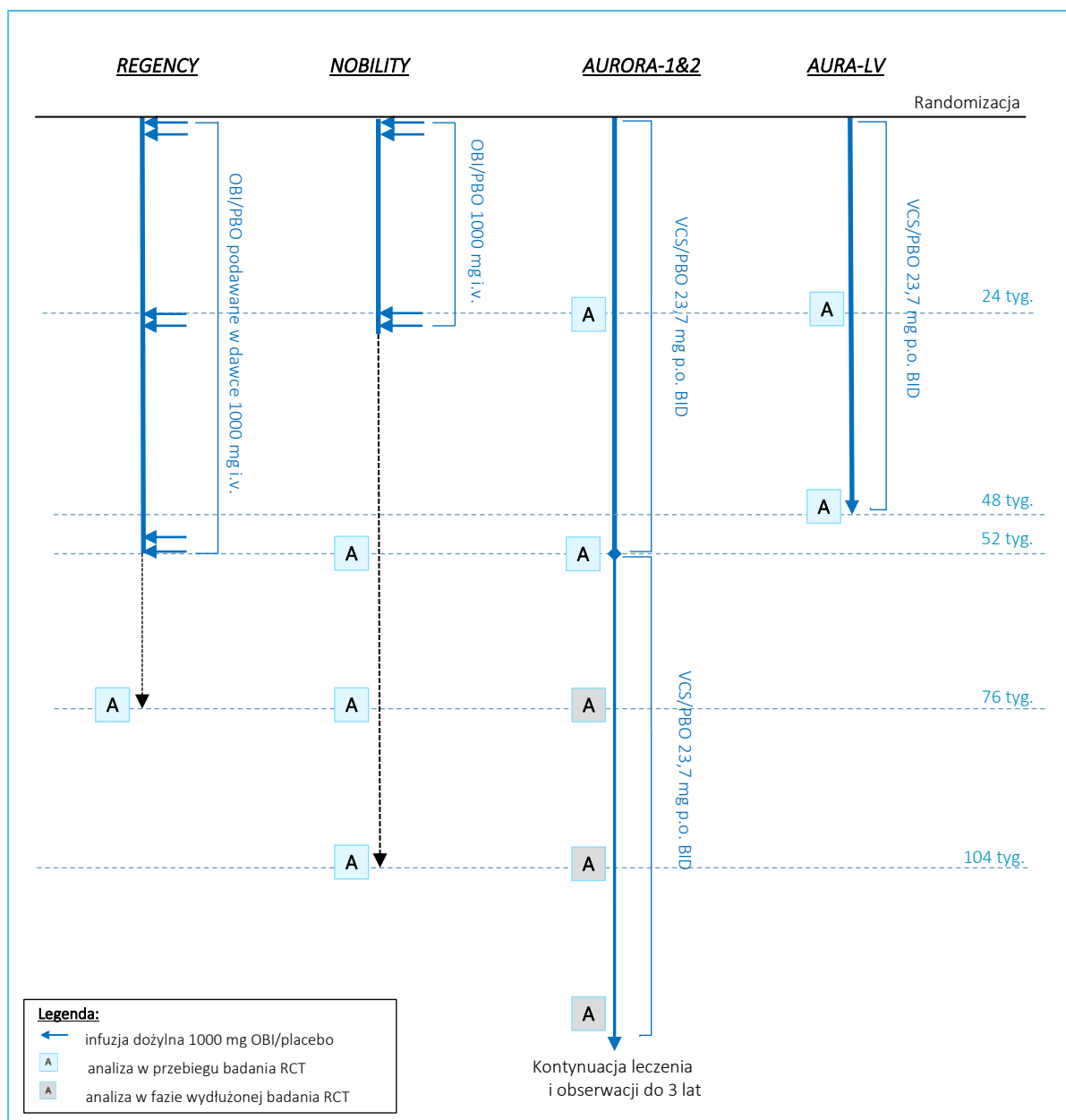
Wszystkie badania uwzględnione w niniejszym porównaniu pośrednim (*REGENCY*, *NOBILITY*, *AURORA1&2*, *AURA-LV*) to wieloośrodkowe, międzynarodowe próby kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Zarówno badania oceniające obinutuzumab, jak i badania dla woklosporyny cechowały się wysoką jakością i przyznano im najwyższą możliwą ocenę w skali Jadad (5/5 punktów). W analizowanych badaniach testowano hipotezę *superiority*, oceniając wyższość analizowanych interwencji nad komparatorem: placebo + leczeniem standardowym. Autorzy analizowanych badań wykorzystali metody statystyczne do oszacowania liczby pacjentów, jaką należy uwzględnić, aby uzyskać odpowiednią moc badania. W większości porównywanych badań w ocenie skuteczności uwzględniano populację

wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (zgodnie z podejściem ITT), natomiast analizy bezpieczeństwa prowadzono w populacjach osób, które otrzymały co najmniej jedną dawkę badanego leku (albo dopasowanego placebo. Jedynym wyjątkiem była próba *NOBILITY*, w której analizę skuteczności wykonano w populacji mITT (*modified intention-to-treat*), tj. wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

Włączone badania różniły się nieco okresami obserwacji, dla których były dostępne dane; w badaniu *REGENCY* analiza główna została wykonana w 76 tygodniu badania, natomiast w przypadku próby *NOBILITY* zaplanowane zostały dwie analizy: w 52 oraz w 104 tygodniu. Jako że w badaniu *NOBILITY* zastosowano skrócony schemat leczenia obinutuzumabem (zakończenie leczenia w 26 tygodniu), analizę z 52 tygodnia można uznać za ocenę po podaniu dawek w 24 i 26 tygodniu, natomiast analiza wykonana w 104 tygodniu stanowi obserwację długoterminową pacjentów pozostających przez około 1,5 roku bez leczenia. Jako że taka sytuacja nie powinna mieć miejsca przy stosowaniu obinutuzumabu zgodnie z obowiązującym schematem dawkowania (według ChPL), wyniki tej analizy nie są istotne dla niniejszej analizy klinicznej i nie zostały uwzględnione w wykonanym porównaniu pośrednim. Niemniej jednak, zarówno w przypadku badania *REGENCY*, jak i *NOBILITY* możliwe było zestawienie dostępnych wyników dla obinutuzumabu z dobrze dopasowanymi danymi ze strony woklosporyny. Wyniki uzyskane w badaniu *NOBILITY* (52 tygodnie) porównywano z wynikami badań *AURORA-1* i/lub *AURA-LV*, które uzyskano po 1 roku leczenia. Natomiast, w przypadku próby *REGENCY*, moment predefiniowanej analizy końcowej przypadał na czas trwania badania przedłużonego *AURORA-2*. Dla części punktów końcowych, dostępne były wyniki dla w pełni zgodnego okresu obserwacji (ocena po 18 miesiącach), a przy ich braku, jako najlepiej dopasowane dane przyjmowano wyniki badań dla woklosporyny uwzględniające okres obserwacji krótszy albo dłuższy o 6 miesięcy. Ponadto, mając na uwadze fakt, że dobór pacjentów do próby *AURORA-2* nie był w pełni losowy (do każdej z analizowanych grup włączano wyłącznie tych pacjentów poddanych randomizacji w *AURORA-1*, którzy w poprzednim etapie, ukończyli całe zaplanowane leczenie: VCS+SOC albo PBO+SOC oraz spełnili dodatkowe warunki), w celu zapewnienia jeszcze wyższej wiarygodności uzyskanych wyników, obok analiz porównujących wyniki badań *REGENCY* i *AURORA-2*, zestawiano wyniki analiz końcowych badań RCT oceniających OBI+SOC albo VCS+SOC: *REGENCY* vs *AURORA-2* i/lub *AURA-LV*.

Schematy analizowanych badań, z uwzględnieniem planu leczenia i momentów prowadzenia analiz, przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 2. Schemat badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC.



Uwagi:

Na wykresie pominięto momenty analiz, w których oceniano tylko pojedyncze punkty końcowe (np. w badaniu *REGENCY* po 50 tygodniach analizowano wyłącznie ORR, w badaniu *NOBILITY* po 24 tygodniach prowadzono ocenę CRR).

W badaniu *REGENCY* wlewy OBI/PBO podawano w 1 dniu badania, a następnie po 2, 24, 26 50 (dawka dodatkowa, stosowana u części chorych włączonych do grupy interwencji) i 52 tygodniach. Dodatkowo, dopuszczano kontynuację leczenia po 76 tyg. (z utrzymaniem zaślepienia), pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów (wówczas, po dawce leku podanej w 80 tyg., powtarzano wlewy co 6 miesięcy), jako że niedostępne są szczegółowe dane dotyczące metodyki tej fazy badania oraz nie opublikowano jej żadnych wyników, nie uwzględniono jej na powyższym wykresie.

W badaniu *NOBILITY* wlewy OBI/PBO podawano w 1 dniu badania, a następnie po 2, 24 i 26 tygodniach. Po tym czasie, prowadzono wyłącznie obserwację leczonych pacjentów.

W badaniu *AURORA-2* analizy wykonywano w odstępach 6-miesięcznych, uwzględniając łącznie 12, 18, 24, 30 i 36 miesięcy leczenia woklosporyną/placebo.

W kolejnej tabeli zamieszczono informacje dotyczące przeżywu pacjentów w analizowanych badaniach.

Do badania *NOBILITY* włączono 126 spośród 242 osób poddanych skriningowi. W wyniku przeprowadzonej randomizacji (1:1) do grupy interwencji (OBI+SOC) włączono 64 pacjentów, a do grupy kontrolnej (PBO+SOC) zakwalifikowano 62 osoby. Prawie wszyscy włączeni pacjenci otrzymali co najmniej jedną dawkę leku – tylko jedna chora z grupy interwencji nie rozpoczęła leczenia obinutuzumabem z powodu ciąży. Zaplanowaną 52-tygodniową obserwację zastosowano u 59 chorych (92,2%) leczonych OBI+SOC oraz 56 pacjentów (90,3%) otrzymujących PBO+SOC. Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu dotyczyło 4 pacjentów z grupy interwencji oraz 6 chorych z grupy kontrolnej; i najczęściej było związane z wycofaniem zgody przez pacjenta. Natomiast, w okresie od 52 do 104 tygodnia, z badania wyłączono dwóch kolejnych pacjentów z grupy OBI+SOC oraz dodatkowe 10 osób z grupy kontrolnej. Ostatecznie, badanie ukończyło 57 pacjentów z grupy OBI+SOC i 46 osoby z grupy kontrolnej. Zgodnie z podejściem przyjętym przez autorów badania, w analizach skuteczności klinicznej uwzględniono populację wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (mITT): 63 osoby (98,4%) z grupy OBI+SOC oraz 62 chorych (100%) z grupy PBO+SOC. W ramach analizy bezpieczeństwa również oceniano populację pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali leczenie. Jednak w tym przypadku pacjentów analizowano zgodnie z rzeczywiście otrzymanym leczeniem, a nie według interwencji przypisanej podczas randomizacji. Jako że jeden pacjent przypisany do grupy placebo omyłkowo otrzymał wlew obinutuzumabu, liczebność grup uwzględnionych w tej analizie wyniosła 64 chorych z grupy OBI+SOC oraz 61 pacjentów z grupy kontrolnej.

W kolejnym badaniu dla obinutuzumabu (*REGENCY*) randomizacji poddano 271 osób. Do grupy interwencji włączono 135 chorych, przy czym u 69 z nich zastosowano schemat dawkowania obinutuzumabu 2-2-2 (z uwzględnieniem dodatkowej dawki OBI w 50 tygodniu), a u pozostałych 66 osób – schemat 2-2-1. Do grupy kontrolnej (PBO+SOC) przypisano natomiast 135 osób. Nieprawidłowości związane z nie stosowaniem przypisanej interwencji odnotowano u 4 pacjentów z grupy placebo: jeden chory przypisany do tej grupy otrzymał obinutuzumab; a u 3 pacjentów nie zastosowano żadnego leczenia. Przedwczesnego zakończenia leczenia wymagało 29 chorych (21,3%) z grupy OBI+SOC oraz 38 pacjentów (28,8%) z grupy kontrolnej; przy czym w grupie interwencji takie postępowanie było najczęściej związane z występowaniem skutków ubocznych leczenia, natomiast w grupie kontrolnej – z brakiem skuteczności terapii. Podobnie jak w próbie *NOBILITY*, najczęstszą przyczyną przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu było wycofanie zgody przez pacjenta (9 z 13 pacjentów vs 6 z 16 pacjentów). Liczebność populacji uwzględnionych w analizach skuteczności klinicznej wyniosła 135 pacjentów włączonych do grupy interwencji oraz 136 chorych z grupy kontrolnej, natomiast w analizach bezpieczeństwa uwzględniano odpowiednio 136 vs 132 osoby.

Do badania *AURORA-1* włączono 357 pacjentów; przy czym 179 chorych przypisano do grupy interwencji, a pozostałych 178 pacjentów – do grupy kontrolnej. Natomiast, w próbie *AURA-LV* uwzględniono 89 chorych, którzy mieli otrzymywać woklosporynę w dawce 23,9 mg oraz 88 pacjentów zaplanowanych do stosowania placebo + SOC. Ogółem, połączona populacja pacjentów włączonych do badań *AURORA-1* i *AURA-LV* liczyła 534 pacjentów: 268 osób przypisanych do leczenia woklosporyną + SOC oraz 266 chorych, którzy mieli otrzymywać placebo + SOC. Prawie wszyscy włączeni pacjenci otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, tylko jeden pacjent z grupy interwencji badania *AURORA-1* w ogóle nie otrzymał leczenia. Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu *AURORA-1* albo *AURA-LV* odnotowano u 32 chorych (11,9%) z grup VCS+SOC oraz u 49 pacjentów (18,4%) z grup kontrolnych, najczęściej było to spowodowane wycofaniem zgody pacjenta. Ponadto, w grupie interwencji próby *AURA-LV* zaobserwowano stosunkowo wysoki odsetek zgonów, jednak autorzy analizy *Arriens 2023* zwrócili uwagę, że większość takich przypadków dotyczyła pacjentów leczonych w kilku ośrodkach w Bangladeszu, na Sri Lance i Filipinach, z bardziej zaawansowaną chorobą wyjściową. Zauważono, że spośród tych pacjentów więcej osób zostało włączonych do grupy VCS+SOC niż do grupy kontrolnej.

Pacjenci włączeni do próby *AURORA-1*, po ukończeniu całego zaplanowanego leczenia VCS+SOC albo PBO+SOC (52 tygodni) mogli kontynuować dotychczasową terapię (z utrzymaniem zaślepienia) w ramach badania wydłużonego *AURORA-2*. Taki warunek spełniło 136 spośród 179 pacjentów włączonych do grupy interwencji oraz 119 spośród 178 pacjentów z grupy kontrolnej. Spośród tych pacjentów, na kontynuację leczenia w ramach badania *AURORA-2* zdecydowało się 116 chorych z grupy VCS+SOC oraz 100 pacjentów z grupy PBO+SOC. Łącznie 3 lata leczenia VCS+SOC albo PBO+SOC otrzymało 101 osób z grupy interwencji oraz 85 chorych z grupy kontrolnej, zakończenie udziału w badaniu przed tym okresem dotyczyło po 15 chorych w każdej z grup.

Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC (*Furie 2025, Furie 2022a, Rovin 2021, Rovin 2019, Saxena 2024*).

Etap badania	REGENCY		NOBILITY [^]		AURORA 1&2		AURA-LV	
	OBI+SOC	PBO+SOC	OBI+SOC	PBO+SOC	VCS+SOC	PBO+SOC	VCS+SOC	PBO+SOC
Źródło	Furie 2025		Furie 2022a		Rovin 2021, Saxena 2024		Rovin 2019	
Ramy czasowe badania	lipiec 2020 – marzec 2023 ¹		listopad 2015 – grudzień 2019 ²		13.04.2017 – 10.10.2019 ³		bd.	
Skrining	513		242		728		443	
Wykluczenie	Na tym etapie wykluczono 242 pacjentów:		Na tym etapie wykluczono 116 pacjentów, najczęściej było to spowodowane niespełnieniem kryteriów włączenia.		Na tym etapie wykluczono 372 pacjentów ⁸ :		Na tym etapie wykluczono 178 pacjentów ⁹	
	– brak stwierdzenia UPCR $\geq$ w DZM, podczas skriningu; n=96 – brak aktywnej/przewlekłej nefropatii toczniowej klasy III lub IV wg ISN/RPS 2003, potwierdzonej w biopsji wykonanej w ciągu 6 mies. przed skriningiem; n=40 – przyczyny administracyjne lub inne; n=13 – niemożność przestrzegania wymagań protokołu⁷ n=13 – określone odchylenia laboratoryjne; n=10⁴ – poważne upośledzenie czynności nerek, tj. eGFR <30 ml/min/1,73 m²,⁵ konieczność dializoterapii albo przeszczepienia nerki; n=10 – poważne zakażenie, spełniające określone kryteria; n=8⁶ – brak świadomej zgody pacjenta lub jego opiekuna prawnego; n=8 – zakażenie prątkami gruźlicy; n=7⁷				– niespełnienie przyjętych kryteriów; n=370 – decyzja lekarza; n=1 – wycofanie zgody pacjenta; n=15 – inne przyczyny; n=16			

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

Etap badania	REGENCY		NOBILITY^		AURORA 1&2		AURA-LV	
	OBI+SOC	PBO+SOC	OBI+SOC	PBO+SOC	VCS+SOC	PBO+SOC	VCS+SOC	PBO+SOC
	– stwardnienie >50% kłębuszków, stwierdzone w biopsji nerki; n=6 – inne; n=31							
	271		126		357 ¹⁰		177	
Randomizacja	135 (100,0%) schemat 2-2-2: 69 schemat 2-2-1: 66	136 (100,0%)	64 (100%)	62 (100%)	179 (100%)	178 (100%)	89 (100%)	88 (100%)
Otrzymanie leczenia	136 (100,8%) ¹¹ schemat 2-2-2: 69 schemat 2-2-1: 67	132 (97,1%) ¹¹	63 (98,4%) ¹²	62 (100%)	178 (99,4%) ¹³	178 (100%)	89 (100%)	88 (100%)
Przedwczesne zakończenie leczenia	29 (21,3%) [#]	38 (28,8%) [#]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
- AEs	7 (5,1%) [#]	2 (1,5%) [#]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
- Zgon	3 (2,2%) [#]	1 (0,8%) [#]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
- Brak skuteczności	6 (4,4%) [#]	22 (16,7%) [#]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
- Inne	2 (1,5%) [#]	2 (1,5%) [#]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
- Decyzja lekarza	4 (2,9%) [#]	6 (4,5%) [#]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
- Cięża	2 (1,5%) [#]	0 (0,0%) [#]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
- Wycofanie zgody przez pacjenta	5 (21,3%) [#]	5 (3,8%) [#]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Przedwczesne zakończenie udziału w badaniu	13 (9,6%)*	16 (11,8%)*	4 (6,3%)*	6 (9,7%)*	15 (8,4%)*	31 (17,4%)*	16 (18,0%)*	18 (20,5%)*
- AEs	0 (0,0%)*	1 (0,8%)*	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*	1 (0,6%)*	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*
- Wycofanie zgody przez pacjenta	9 ¹⁴ (6,7%)*	6 (4,4%)*	3 (4,7%)*	4 (6,5%)*	7 (3,9%)*	14 (7,9%)*	3 (3,4%)*	5 (5,7%)*
- Zgon	3 ¹⁵ (2,2%)*	1 (0,8%)*	0 (0,0%)*	2 (3,2%)*	1 (0,6%)*	5 (2,8%)*	10 (11,2%)*	1 ¹⁷ (1,1%)*

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

Etap badania	REGENCY		NOBILITY [^]		AURORA 1&2		AURA-LV	
	OBI+SOC	PBO+SOC	OBI+SOC	PBO+SOC	VCS+SOC	PBO+SOC	VCS+SOC	PBO+SOC
- Non-compliance	1 ¹⁶ (0,7%)*	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*	1 (0,6%)*	1 (0,6%)*	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*
- Utrata z obserwacji	0 (0,0%)*	1 (0,8%)*	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*	1 (0,6%)*	3 (1,7%)*	1 (1,1%)*	3 (3,4%)*
- Decyzja lekarza/badacza	0 (0,0%)*0	5 (3,7%)*	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*	2 (1,1%)*	3 (1,7%)*	1 (1,1%)*	5 (5,7%)*
- Brak skuteczności	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*	1 (1,6%)*	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*	1 (0,6%)*	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*
- Cięża	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*	1 (0,6%)*	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*
- Konieczność stosowania niedozwolonego leczenia	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*	1 (0,6%)*	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*
- Inne	0 (0,0%)*	2 (1,5%)*	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*	4 (2,2%)*	1 (1,1%)*	1 (1,1%)*
Ukończenie badania	122 (90,4%)* schemat 2-2-2: 63 schemat 2-2-1: 59	120 (88,2%)*	59 (92,2%)*	56 (90,3%)*	163 (91,1%)	147 (82,6%)	73 (82,0%)*	70 (79,05%)*
Analiza skuteczności	135	136	63	62	179	178	89	88
Analiza bezpieczeństwa	136	132	64 ¹⁸	61 ¹⁸	178	178	89	88
Dalsze leczenie	bd. ¹⁹	bd. ¹⁹	W okresie od 52 do 104 tygodnia, 2 kolejnych pacjentów zakończyło udział w badaniu; przyczyny: – Zgon; n=1 – Utrata z obserwacji; n=1 Ten etap ukończyło 57 chorych	W okresie od 52 do 104 tygodnia, 10 kolejnych pacjentów zakończyło udział w badaniu; przyczyny: – Zgon; n=2 – Utrata z obserwacji; n=3 – Wycofanie zgody pacjent; n=3 – Decyzja badacza; n=2	136 spośród 179 pacjentów włączonych do grupy interwencji AURORA-1 otrzymało całe zaplanowane leczenie; a 116 chorych kontynuowało leczenie w ramach próby AURORA-2. 15 chorych przedwcześnie zakończyło udział w tym	119 spośród 178 pacjentów włączonych do grupy kontrolnej AURORA-1 otrzymało całe zaplanowane leczenie; a 100 chorych kontynuowało leczenie w ramach próby AURORA-2. 15 chorych przedwcześnie zakończyło udział w tym	nd.	nd.

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

Etap badania	REGENCY		NOBILITY [^]		AURORA 1&2		AURA-LV	
	OBI+SOC	PBO+SOC	OBI+SOC	PBO+SOC	VCS+SOC	PBO+SOC	VCS+SOC	PBO+SOC
				Ten etap ukończyło 46 chorych	badaniu ²⁰ , a pozostałe 101 osób ukończyło badanie.	badaniu ²¹ , a pozostałe 85 osób ukończyło badanie.		

[^] tam, gdzie nie zaznaczono inaczej, dane przedstawione w tabeli poniżej dotyczą 52 tygodni trwania badania NOBILITY (analiza uwzględniona w analizie własnej); natomiast dane odnoszące się do następnego okresu trwania badania (tygodnie 52-104) zostały zamieszczone w części „dalsze leczenie”;

dotyczy pacjentów, którzy otrzymali leczenie;

1 w tym okresie pacjentów poddano skriningowi;

2 pacjentów włączano do badania pomiędzy listopadem 2015 a grudniem 2017; zbieranie danych zostało zakończone w grudniu 2019 roku;

3 okres włączania pacjentów do badania;

4 AST lub ALT >2,5 × GGN; amylaza lub lipaza >2 × GGN; ANC <1,5 ×10³/ml; HBsAg+; pacjenci z ujemnym wynikiem testu na obecność HBsAg, z obecnością przeciwciał anty-HBc i bez wykrywalnego DNA HBV mogli zostać zakwalifikowani, pod warunkiem comiesięcznego monitorowania DNA HBV, prowadzonego przez cały okres leczenia i do 12 miesięcy po podaniu ostatniej dawki obinutuzumabu albo placebo; dodatnie wyniki badań serologicznych w kierunku HCV, pacjenci z obecnością przeciwciał anty-HCV, bez wykrywalnego RNA HCV przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego mogli zostać włączeni, pod warunkiem miesięcznego monitorowania RNA HCV, prowadzonego przez cały okres leczenia i do 12 miesięcy po podaniu ostatniej dawki obinutuzumabu albo placebo; dodatnie wyniki badań serologicznych w kierunku HBC; Hb <7 g/dl z wyjątkiem przypadków, gdy autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej związanej z TRU; PLT <25000/ml albo stwierdzenie hCG w surowicy, podczas skriningu;

5 oszacowanie według wzoru CKD-EPI;

6 dotyczy przypadków wymagających hospitalizacji w ciągu 8 tygodni przed skriningiem albo w trakcie skriningu, leczenia dożylnego za pomocą antybiotyków albo innych leków przeciwdrobnoustrojowych w ciągu 8 tygodni przed skriningiem albo w trakcie skriningu, doustnego leczenia za pomocą antybiotyków albo innych leków przeciwdrobnoustrojowych w ciągu 2 tygodni przed skriningiem albo w trakcie skriningu, stosowanie antybiotyków albo innych leków przeciwdrobnoustrojowych, przy braku poważnego zakażenia nie jest wykluczające,

7 wykonywanie badań w kierunku gruźlicy utajonej jest prowadzone w trakcie skriningu, jeśli wymagają tego lokalne regulacje i jest to zgodne z lokalną praktyką kliniczną;

8 przy czym 30 pacjentów odbyło po dwie wizyty przesiewowe;

9 pozostałych 265 chorych poddano randomizacji, włączając je do jednej z 3 grup, leczonych VCS w niskiej dawce, VCS w wysokiej dawce (grupa niepiswana w niniejszym raporcie) i placebo; przedstawione poniżej informacji dotyczą wyłącznie grup istotnych dla niniejszej analizy klinicznej: VCS w niskiej dawce (opisywana jako VCS+SOC) oraz placebo (PBO+SOC);

10 jeden pacjent zostało omyłkowo poddany randomizacji;

11 1 pacjent przypisany do grupy placebo otrzymał obinutuzumab; 3 kolejnych pacjentów przypisanych do grupy placebo nie otrzymało leczenia;

12 jedna pacjentka włączona do grupy interwencji nie otrzymała obinutuzumabu z powodu ciąży;

13 jeden pacjent nie otrzymał leczenia z powodu AEs;

14 w tym 6 pacjentów otrzymujących obinutuzumab w schemacie 2-2-2 oraz 3 chorych leczonych wg schematu 2-2-1.

15 pacjenci stosujący obinutuzumab w schemacie 2-2-1;

16 pacjent stosujący obinutuzumab w schemacie 2-2-1.

17 po zakończeniu badania, odnotowano 3 dodatkowe zgony;

18 jeden pacjent przypisany do grupy placebo omyłkowo otrzymał wlew obinutuzumabu i w analizach bezpieczeństwa został uwzględniony jako „OBI+SOC” (analiza zgodnie z rzeczywiście otrzymanym leczeniem);

19 zgodnie z protokołem, po otrzymaniu zaplanowanej terapii i ukończeniu 76-tygodniowej obserwacji, pacjenci z adekwatną odpowiedzią na leczenie, mogli kontynuować terapię, w postaci wlewu podanego w 80 tygodniu, a następnie infuzji powtarzanych co 6 miesięcy;

20 przyczyny przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu AURORA-2: wycofanie zgody pacjenta (n=4), ciąża (n=3), utrata z obserwacji (n=3), decyzja lekarza (n=2), brak skuteczności (n=2), nieprzestrzeganie wymagań określonych w protokole, *non-compliance* (n=1);

21 przyczyny przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu AURORA-2: wycofanie zgody pacjenta (n=5), zgon (n=3), decyzja lekarza (n=2), nietolerancja [AEs] (n=2), ciąża (n=1) utrata z obserwacji (n=1), nieprzestrzeganie wymagań określonych w protokole, *non-compliance* (n=1).

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

Ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC przeprowadzono przy użyciu narzędzia zalecanego przez *Cochrane Collaboration*. Wyniki oceny dla wybranych punktów końcowych, najważniejszych z punktu widzenia niniejszej analizy pośredniej, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC według narzędzia RoB2.

Punkt końcowy		Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
REGENCY	CRR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
NOBILITY	CRR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
AURORA-1	CRR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
AURA-LV	CRR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

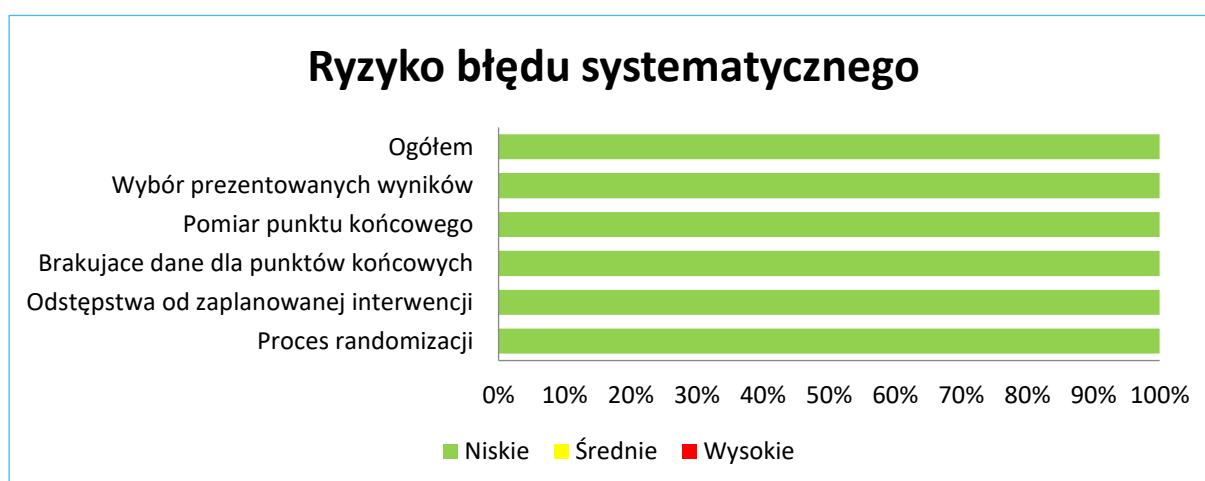
We wszystkich analizowanych badaniach, proces randomizacji przeprowadzono i opisano prawidłowo. Zarówno w badaniach dla obinutuzumabu, jak i w próbach oceniających woklosporynę, zastosowano kontrolę placebo i podwójne zaślepienie względem stosowanej interwencji, obejmujące pacjentów i personel medyczny (badaczy). W analizowanych badaniach skuteczność kliniczną oceniano w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (analiza ITT) lub pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (mITT). Natomiast analizę bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, analizowanych zgodnie z otrzymanym leczeniem. Można zatem uznać, że zastosowane zostały prawidłowe metody analityczne. Dla każdego z punktów końcowych poddanych ocenie, odpowiednie dane były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Zarówno w ocenie bezpieczeństwa, jak i skuteczności klinicznej zastosowano prawidłowe metody pomiaru. W ramach analizy bezpieczeństwa pacjenci raportowali częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Natomiast, ocenę całkowitej odpowiedzi nerkowej (CRR) prowadzono w oparciu o pomiary parametrów laboratoryjnych służących do oceny czynności nerek oraz analizę występowania wybranych zdarzeń klinicznych, Autorzy każdego z badań przedstawili szczegółowe kryteria oceny CRR, obejmujące stwierdzenie redukcji białkomoczu oraz stabilizację albo poprawę czynności nerek, co odpowiada aktualnym zaleceniom (*KDIGO*

2024). We wszystkich badaniach, analizy zostały przeprowadzone zgodnie z protokołem i planem analizy statystycznej.

Ogółem, ze względu na prawidłowo przeprowadzoną, centralną randomizację, zastosowanie podwójnego zaślepienia, a także wysoki stopień kompletności obserwacji i prawidłowy sposób oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanych interwencji, wykazano niskie ryzyko błędu systematycznego w ocenie wszystkich analizowanych punktów końcowych. Szczegółowe wyniki oceny narzędziem RoB2, z komentarzami, zamieszczono w załączniku.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach *REGENCY*, *NOBILITY*, *AURORA-1* i *AURA-LV*.



5.2.2 Populacje

5.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badań *REGENCY*, *NOBILITY*, *AURORA-1* i *AURA-LV* kwalifikowano pacjentów w wieku 18-75 lat, z rozpoznanym toczeniem rumieniowatym układowym i aktywną nefropatią toczniową, stwierdzoną w biopsji nerek. W przypadku badań *NOBILITY* i *REGENCY*, wymagano, aby w biopsji nerek wykonanej w ciągu 6 miesięcy przed skринingiem lub w trakcie skринingu, stwierdzono występowanie nefropatii toczniowej klasy III lub IV, z lub bez współwystępowania klasy V. Dodatkowo, wymagano obecności białkomoczu, zdefiniowanego jako wskaźnik białko/kreatynina w moczu wynoszący ≥ 1 mg/mg (w dobowej zbiórce moczu). Natomiast, do udziału w badaniach *AURORA-1* i *AURA-LV* dopuszczano chorych z nefropatią toczniową klasy III, IV albo V oraz białkomoczem, spełniającym określone wymagania ($\geq 1,5$ albo ≥ 2

mg/mg). Podczas rekrutacji pacjentów do badania *AURA-LV*, wymagano, aby biopsja nerki, na podstawie której postawione zostało rozpoznanie aktywnego TZN została wykonana w ciągu 6 miesięcy przed skринingiem. Natomiast w przypadku próby *AURORA-1* do badania dopuszczano chorych z diagnostyczną biopsją nerki wykonaną w dowolnym momencie w ciągu 2 lat przed skринingiem, pod warunkiem podwojenia wskaźnika UPCR w ciągu ostatnich 6 miesięcy do wartości wynoszącej $\geq 1,5$ mg/mg albo ≥ 2 mg/mg, w zależności od podstawowej klasy nefropatii. W przypadku wyników biopsji wykonanej przed ponad 6 miesiącami, wymagana jest konsultacja monitora medycznego.

Jako kryterium wymagane do włączenia pacjentów do próby *REGENCY* podano również otrzymanie ≥ 1 pulsu metyloprednizolonu i.v., zastosowanego w ramach leczenia aktualnie trwającego epizodu aktywnej nefropatii toczniowej. W pozostałych analizowanych badaniach nie postawiono takiego warunku wstępnego, jednak zaplanowano, aby analogiczne leczenie było przeprowadzone w czasie trwania badania: na etapie skринingu albo bezpośrednio po randomizacji.

Pozostałe kryteria włączenia dotyczyły konieczności wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu, zdolności pacjenta do przestrzegania wymagań określonych w protokole oraz stosowania odpowiednich metod antykoncepcji w trakcie badania (jeśli dotyczy).

Ze wszystkich porównywanych badań wykluczano pacjentów z poważnym upośledzeniem czynności nerek, przy czym w badaniach dla obinutuzumabu jako próg odcięcia przyjęto $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, a w badaniach oceniających woklosporynę: $\text{eGFR} \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Jako kryteria wyłączenia pacjentów z prób *REGENCY* i *NOBILITY* podano również stwardnienie w $> 50\%$ kłębuszków nerkowych wykazane w biopsji nerki, gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek oraz ciężką postać tocznia układowego, z aktywnym zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. Natomiast z prób *AURORA-1* i *AURA-LV* wykluczano chorych dializowanych oraz pacjentów po transplantacji nerki, a także osoby u których spodziewano się konieczności zastosowania takiego postępowania w trakcie badania. Ze wszystkich badań wyłączano pacjentów, u których niemożliwe było zastosowanie ocenianego leku albo terapii towarzyszących (mykofenolan mofetylu, glikokortykosteroidy), ze względu na nietolerancję albo przeciwwskazania do ich stosowania.

Ponadto, do udziału w analizowanych badaniach nie dopuszczano pacjentów, którzy w ostatnim czasie otrzymali niedozwolone leczenie (*AURORA-1*), w tym terapie anty-CD20 (*REGENCY*, *NOBILITY*) i inne leki celowane na komórki B (*NOBILITY*), cyklofosfamid (*REGENCY*, *NOBILITY*, *AURA-LV*), inhibitory kalcyneuryny (*REGENCY*) albo inne leczenie biologiczne (*REGENCY*, *AURA-LV*). Z udziału w ocenianych próbach pacjentów dyskwalifikowały również wybrane choroby współistniejące, takie jak aktywne zakażenia albo

poważne infekcje w przeszłości, klinicznie istotne nadużywanie alkoholu albo substancji niedozwolonych, choroby nowotworowe w wywiadzie czy inne klinicznie istotne schorzenia współwystępujące, ze szczególnym uwzględnieniem stanów związanych z wysokim ryzykiem krwawienia oraz chorób wymagających kortykosteroidoterapii. Jako kolejne kryteria wyłączenia należy wymienić następujące: ciąża lub karmienie piersią oraz jakiegokolwiek choroby uniemożliwiającej udział pacjenta w badaniu.

Pacjenci, którzy ukończyli leczenie zaplanowane w ramach badania *AURORA-1* (52 tygodnie stosowania woklosporyny albo placebo, dodane do leczenia standardowego), mogli kontynuować terapię w ramach badania przedłużonego *AURORA-2*. Kwalifikowano do niego wyłącznie pacjentów, którzy po 52-tygodniowej terapii wymagali dalszego leczenia immunosupresyjnego (według badacza) oraz spełnili dodatkowe kryteria włączenia, dotyczące wyrażenia świadomej zgody na takie postępowanie oraz gotowości do przestrzegania wymaganych procedur.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów podlegających rekrutacji do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim zostały przedstawione szczegółowo w poniższej tabeli.

Tabela 11. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC (Furie 2025, Furie 2022a, CT 2024, Rovin 2021, CT 2023, Saxena 2024, CT 2022, Rovin 2019, CT 2022).

Kryteria	REGENCY [na podstawie protokołu badania] ¹	NOBILITY [na podstawie protokołu badania] ²	AURORA-1 [na podstawie protokołu badania] ³	AURA-LV [na podstawie publikacji i rekordu w rejestrze badań klinicznych]
Kryteria włączenia				
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	▪ Nefropatia toczniowa klasy III lub IV (wg ISN/RPS 2003) stwierdzona w biopsji nerek wykonanej w ciągu 6 miesięcy przed skrinowaniem lub w trakcie skriningu (dopuszczalne jest współwystępowanie zmian klasy V) ▪ Rozpoznanie tocznia rumieniowatego układowego według kryteriów EULAR/ACR 2019 (nefropatia toczniowa klasy III lub IV oraz przeciwciała ANA⁴ obecne aktualnie lub w przeszłości) ▪ UPCR ≥ 1 (DZM), w trakcie skriningu ▪ Otrzymanie ≥ 1 pulsu metyloprednizonu i.v. ≥ 250 mg (lub równoważnik), jako leczenie aktualnie trwającego epizodu aktywnej nefropatii toczniowej, w ciągu 6 miesięcy przed skrinowaniem lub w trakcie skriningu	▪ Nefropatia toczniowa klasy III lub IV (wg ISN/RPS 2003) stwierdzona w biopsji nerek wykonanej w ciągu 6 miesięcy przed skrinowaniem lub w trakcie skriningu (dopuszczalne jest współwystępowanie zmian klasy V) ▪ Rozpoznanie tocznia rumieniowatego układowego zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami ACR 2019 (spełnienie ≥ 4 kryteriów, w tym dodatnie przeciwciała ANA) ▪ Białkomocz (UPCR > 1), stwierdzony w dobowej zbiórce moczu	▪ Aktywna nefropatia toczniowa, zdefiniowane jako jedno z poniższych: - nefropatia toczniowa klasy III, IV-S, IV-G (z lub bez współwystępowania klasy V) albo V stwierdzona w biopsji nerek wykonanej w ciągu 2 lat przed skrinowaniem⁶, wymagano co najmniej podwojenia wskaźnika UPCR w ciągu ostatnich 6 miesięcy do wartości $\geq 1,5$ mg/mg w przypadku klasy III/IV albo ≥ 2 mg/mg dla klasy V, - nefropatia toczniowa klasy III, IV-S albo IV-G (z lub bez współwystępowania klasy V) stwierdzona w biopsji nerek wykonanej w ciągu 6 miesięcy przed skrinowaniem, z UPCR $\geq 1,5$ mg/mg w trakcie skriningu, - nefropatia toczniowa klasy V stwierdzona w biopsji nerek wykonanej w ciągu 6 miesięcy przed skrinowaniem, z UPCR ≥ 2 mg/mg w trakcie skriningu, ▪ Rozpoznanie tocznia rumieniowatego układowego zgodnie z kryteriami ACR, z 1997 roku ▪ Pacjent wymaga leczenia za pomocą kortykosteroidów w wysokich dawkach i leków immunosupresyjnych, w opinii badacza	▪ Nefropatia toczniowa klasy III, IV lub V, stwierdzona w biopsji nerki wykonanej w ciągu 6 mies. przed skrinowaniem - w przypadku nefropatii klasy III lub IV wymagano stwierdzenia UPCR $\geq 1,5$ mg/mg w 2 kolejnych pierwszych porannych próbkach moczu - w przypadku występowania wyłącznie nefropatii klasy V wymagano stwierdzenia UPCR ≥ 2 mg/mg ▪ Rozpoznanie tocznia rumieniowatego układowego (spełnienie co najmniej 4 kryteriów ACR)

Kryteria	REGENCY [na podstawie protokołu badania] ¹	NOBILITY [na podstawie protokołu badania] ²	AURORA-1 [na podstawie protokołu badania] ³	AURA-LV [na podstawie publikacji i rekordu w rejestrze badań klinicznych]
Kryteria demograficzne	Wiek 18-75 lat (w momencie wyrażenia świadomej zgody)	Wiek 18-75 lat	Pacjent jest gotowy do stosowania MMF doustnie przez czas trwania badania jako kontynuacja wcześniej stosowanej terapii albo nowe leczenie, rozpoczynane w momencie włączenia do badania	- Wiek 18-75 lat⁵, w momencie skringingu - Wiek 18-75 lat
Inne	- Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu - Zdolność do przestrzegania wymagań określonych w protokole badania (w ocenie badacza) - Kobiety o potencjale rozrodczym muszą wyrazić zgodę na abstynencję (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) albo stosowanie dwóch metod antykoncepcji (w tym co najmniej jednej metody o odsetku niepowodzeń <1% rocznie), przez cały czas trwania badania i 18 miesięcy po zakończeniu leczenia OBI/PBO oraz 6 tygodni po ostatniej dawce MMF, oraz powstrzymanie się od dawstwa komórek jajowych - Mężczyźni muszą wyrazić zgodę na abstynencję (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) albo stosowanie dwóch metod antykoncepcji (prezerwatywa + inna metoda, które razem skutkują uzyskaniem odsetka niepowodzeń <1% rocznie), przez cały czas trwania badania i 90 dni po	- Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu - Zdolność do przestrzegania wymagań określonych w protokole badania (w ocenie badacza) - Kobiety, które nie przebyły menopauzy ani nie zostały niepełne w wyniku procedur chirurgicznych (usunięcie jajników i/lub macicy) muszą wyrazić zgodę na abstynencję seksualną albo stosowanie dwóch metod antykoncepcji (w tym co najmniej jednej metody o odsetku niepowodzeń <1% rocznie), przez cały czas trwania badania i 18 miesięcy po ostatniej dawce badanego leku - Mężczyźni muszą wyrazić zgodę na abstynencję seksualną albo stosowanie dwóch metod antykoncepcji (prezerwatywa + inna metoda, które razem skutkują uzyskaniem odsetka niepowodzeń <1% rocznie), przez cały czas trwania badania i do 12 miesięcy po ostatniej dawce badanego leku, oraz powstrzymanie się od donacji nasienia	- Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu (przed wykonaniem jakichkolwiek procedur) - Kobiety o potencjale rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego z surowicy podczas skringingu oraz ujemny wynik testu ciążowego z moczu w momencie włączenia do badania. U pacjentek niepraktykujących abstynencji seksualnej, konieczne jest stosowanie dwóch skutecznych metod antykoncepcji podczas badania.	

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

Kryteria	REGENCY	NOBILITY	AURORA-1	AURA-LV
	[na podstawie protokołu badania] ¹	[na podstawie protokołu badania] ²	[na podstawie protokołu badania] ³	[na podstawie publikacji i rekordu w rejestrze badań klinicznych]
	zakończeniu leczenia OBI/PBO oraz MMF (dotyczy pacjenta, z partnerką będącą kobietą o potencjale rozrodczym) albo 12 miesięcy po zakończeniu terapii OBI/PBO i 90 dni po ostatniej dawce MMF (pacjent, którego partnerka jest w ciąży), oraz powstrzymanie się od donacji nasienia			
	Kryteria wykluczenia			
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	■ Ciężka niewydolność nerek, zdefiniowana jako eGFR <30 ml/min/1,73 m² (oszacowana wg wzoru CKD-EPI) lub konieczność dializoterapii lub przeszczepienia nerki. ■ Stwardnienie w >50% kłębuszków nerkowych w biopsji nerki. ■ Obecność gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek, zdefiniowanego jako dowolne z poniższych: tworzenie półksiężyców w ≥50% kłębuszków ocenionych w biopsji nerki, utrzymujące się podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy w ciągu 2 miesięcy przed skrinowaniem, gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek według opinii badacza ■ Ciężki, aktywny toczень układu z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, w tym: zapalenie siatkówki, źle kontrolowana choroba napadkowa, stan splątania, zapalenie rdzenia kręgowego, udar, ataksja mózdkowa lub otępienie	■ Poważne upośledzenie czynności nerek, zdefiniowana jako eGFR <30 ml/min/1,73 m² lub konieczność dializoterapii lub przeszczepienia nerki. ■ Stwardnienie w >50% kłębuszków nerkowych w biopsji nerki. ■ Obecność gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek, zdefiniowanego jako dowolne z poniższych: tworzenie półksiężyców w ≥50% kłębuszków ocenionych w biopsji nerki, utrzymujące się podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy w ciągu 12 tygodni od skrinowania, gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek według opinii badacza ■ Aktywne, występujące w przebiegu TRU: zapalenie siatkówki, źle kontrolowana choroba napadkowa, stan splątania, zapalenie rdzenia kręgowego, udar lub zespół udarowy, ataksja mózdkowa lub otępienie ■ Niestabilna choroba przebiegająca z małopłytkowością albo wysokie ryzyko	■ eGFR ≤45 ml/min/1,73 m² (oszacowana wg wzoru CKD-EPI) w momencie skrinowania, potwierdzone w momencie rozpoczęcia udziału pacjenta w badaniu ■ Pacjent wymagający dializoterapii (hemodializa, dializa otrzewnowa) lub spodziewana konieczność zastosowania takiego postępowania w trakcie badania ■ Przebiecie transplantacji nerki albo przeszczepienie nerki planowane na czas trwania badania ■ Znana nadwrażliwość lub przeciwwskazania do stosowania MMF, kwasu mykofenolowego, cyklosporyny, kortykosteroidów albo dowolnego składnika jednego z badanych leków	■ eGFR ≤45 ml/min/1,73 m² (■ Stężenie porasu w surowicy >5,5 mmol/l ■ Pacjent aktualnie wymagający dializoterapii (hemodializa, dializa otrzewnowa) lub spodziewana konieczność zastosowania takiego postępowania w trakcie badania ■ Przebiecie transplantacji nerki albo przeszczepienie nerki planowane na czas trwania badania ■ Pacjent niewymagający długoterminowego leczenia immunosupresyjnego, oprócz kortykosteroidów (w opinii badacza)

Kryteria	REGENCY [na podstawie protokołu badania] ¹	NOBILITY [na podstawie protokołu badania] ²	AURORA-1 [na podstawie protokołu badania] ³	AURA-LV [na podstawie publikacji i rekordu w rejestrze badań klinicznych]
	- Wysokie ryzyko klinicznie istotnego krwawienia lub jakiegokolwiek stanu wymagającego plazmaferezy, podania dożyłnej immunoglobuliny lub ostrego przetoczenia preparatów krwi - Nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania badanych leków, w tym: w wywiadzie: poważne reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na przeciwciała monoklonalne albo znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku (OBI), nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania kortykosteroidów dożylnych lub doustnych, nietolerancja MMF, brak obwodowego dostępu żylnego	- klinicznie istotnego krwawienia lub dysfunkcji narządowej wymagających plazmaferezy lub ostrego przetoczenia preparatów krwi - W wywiadzie: poważne reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na przeciwciała monoklonalne albo znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku (OBI) - Nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania kortykosteroidów dożylnych lub doustnych - Znana nietolerancja MMF lub MPA - Brak obwodowego dostępu żylnego		
Kryteria związane z innymi stosowanymi terapiami	- Przyjęcie którejkolwiek z poniższych niedozwolonych terapii: - jakiegokolwiek terapia anti-CD20, np. rytuksymab, okrelizumab lub ofatumumab, w czasie krótszym niż 9 miesięcy przed skринingiem lub w trakcie skринingu⁸; - cyklofosfamid, takrolimus, cyklosporyna lub woklosoryna stosowane w ciągu 2 miesięcy przed skринingiem lub w trakcie skринingu, - jakiegokolwiek inna terapia biologiczna (poza anti-CD20), np. belimumab, ustekinumab, anifrolumab, sekukinumab lub atacicept, stosowane w ciągu 2 miesięcy przed skринingiem lub w trakcie skринingu,	- Leczenie cyklofosfamidem albo inhibitorem kalcyneuryny w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją - Otrzymanie terapii anti-CD20 w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją - Leczenie biologiczne, celowane na komórki B (poza anti-CD20), stosowane w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją - Otrzymanie terapii eksperymentalnych w ciągu 28 dni przed randomizacją albo w okresie równym 5 okresom półtrwania leku (któreokolwiek jest dłuższe) - Otrzymanie żywej szczepionki w ciągu 28 dni przed skринingiem - Poważna operacja wymagająca hospitalizacji w ciągu 4 tygodni przed randomizacją (z wyjątkiem operacji wykonywanych w celach diagnostycznych)	- Stosowanie któregoś z niedozwolonych leków, wymienionych w protokole badania, podczas skринingu lub w trakcie trwania badania; albo konieczność stosowania takich terapii - W trakcie skринingu oraz przez cały czas stosowania badanego leku, pacjenci nie mogą otrzymywać szczepionek zawierających żywe mikroorganizmy.	Otrzymanie leków biologicznych w ciągu 3 miesięcy przed skринingiem albo leczenie cyklofosfamidem w ciągu 1 miesiąca przed skринingiem

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

Kryteria	REGENCY [na podstawie protokołu badania] ¹	NOBILITY [na podstawie protokołu badania] ²	AURORA-1 [na podstawie protokołu badania] ³	AURA-LV [na podstawie publikacji i rekordu w rejestrze badań klinicznych]
	- doustne inhibitory kinaz JAK, BTK lub TYK2, w tym baricytynib, tofacytynib, upadacytynib, filgotynib, ibrutynib lub fenebrutynib, lub jakiegokolwiek lek eksperymentalny, w ciągu 2 miesięcy przed skринingiem lub w trakcie skринingu, - jakiegokolwiek żywa szczepionka podana w ciągu 28 dni przed skринingiem lub w trakcie skринingu;			
	▪ Poważna operacja wymagająca hospitalizacji w ciągu 4 tygodni przed skринingiem lub w trakcie skринingu			
Współistniejące stany lub choroby	▪ Znacząca lub niekontrolowana choroba, która według badacza wyklucza udział pacjenta w badaniu ▪ Zakażenie wirusem HIV (u pacjentów o nieznanym statusie, test na obecność wirusa HIV zostanie wykonany podczas skринingu, jeśli wymagają tego lokalne przepisy) ▪ Gruźlica (testy na utajoną gruźlicę zostaną wykonane podczas skринingu, jeśli wymagają tego lokalne przepisy lub zgodnie z lokalną praktyką kliniczną; utajona gruźlica po zakończonym leczeniu przeciwpłukowym nie stanowi przeciwwskazania do udziału pacjenta w badaniu) ▪ Aktywne zakażenie dowolnego rodzaju, z wyjątkiem grzybicy paznokci ▪ Jakiegokolwiek poważny przypadek zakażenia spełniający którykolwiek z poniższych warunków: konieczność hospitalizacji pacjenta w ciągu 8 tygodni przed	▪ Znacząca lub niekontrolowana choroba (niezwiązana z TRU), która według badacza wyklucza udział pacjenta w badaniu ▪ Współwystępujące choroby przewlekłe (np. astma, choroba Leśniowskiego-Crohna), wymagające ogólnoustrojowego stosowania glikokortykosteroidów w ciągu 52 tygodni przed skринingiem ▪ Znane zakażenie wirusem HIV ▪ Znane aktywne zakażenie dowolnego rodzaju (z wyjątkiem grzybicy paznokci) lub poważny przypadek zakażenia wymagający hospitalizacji pacjenta lub stosowania doustnych leków przeciwdrobnoustrojowych w ciągu 8 tygodni przed skринingiem, albo doustnego leczenia przeciwdrobnoustrojowego w ciągu 2 tygodni przed skринingiem ▪ Ciężkie, nawracające lub przewlekłe zakażenia w historii	▪ Wrodzony lub nabyty zespół niedoboru odporności (aktualnie lub w wywiadzie) ▪ Klinicznie istotne (w opinii badacza) nadużywanie alkoholu albo niedozwolonych substancji w ciągu 2 lat przed skринingiem ▪ Choroby nowotworowe obecne w ciągu 5 lat przed skринingiem, z wyjątkiem raka podstawnomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry, wyleczonego przez całkowite wycięcie. Dopuszczani są pacjenci z śródnabłonkową neoplazją szyjki macicy 1, leczoną przy wykorzystaniu konizacji albo LEEP, pod warunkiem prawidłowego wyniku testu Papanicolaou. ▪ Choroba limfoproliferacyjna (aktualnie albo w wywiadzie) lub wcześniejsze napromienianie całego układu krążenia ▪ Poważne zakażenie wirusowe (CMV, HBV, HCV) w ciągu 3 miesięcy przed skринingiem, lub znane zakażenie HIV.	▪ Zapalenie trzustki albo krwawienie z żołądka lub jelit, obecnie lub w ciągu 6 miesięcy przed skринingiem ▪ Aktywny, niewygojony wrzód trawienny obecnie lub w ciągu 3 miesięcy przed skринingiem; pacjenci z zagojonym wrzodem, otrzymujący odpowiednie leczenie mogą zostać poddani randomizacji ▪ Wrodzony lub nabyty zespół niedoboru odporności (aktualnie lub w wywiadzie) ▪ Klinicznie istotne nadużywanie alkoholu lub substancji niedozwolonych, obecnie lub w ciągu 2 lat przed skринingiem ▪ Choroby nowotworowe obecne w ciągu 5 lat przed skринingiem, z wyjątkiem raka podstawnomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry, wyleczonego przez całkowite wycięcie. Dopuszczani są pacjenci z śródnabłonkową neoplazją szyjki macicy 1, leczoną przy wykorzystaniu konizacji albo LEEP, pod

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

Kryteria	REGENCY [na podstawie protokołu badania] ¹	NOBILITY [na podstawie protokołu badania] ²	AURORA-1 [na podstawie protokołu badania] ³	AURA-LV [na podstawie publikacji i rekordu w rejestrze badań klinicznych]
	skriningiem lub w trakcie skriningu, konieczność leczenia dożylnymi antybiotykami lub lekami przeciwdrobnoustrojowymi w ciągu 8 tygodni przed skriningiem lub w trakcie skriningu, konieczność leczenia doustnymi antybiotykami lub lekami przeciwdrobnoustrojowymi⁷ w ciągu 2 tygodni przed skriningiem lub w trakcie skriningu ■ Ciężkie, nawracające lub przewlekłe zakażenia w historii ■ Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) w historii ■ Choroby nowotworowe w wywiadzie: w tym guzy łite, nowotwory hematologiczne i raki <i>in situ</i>, w ciągu ostatnich 5 lat; pacjenci z nieczerniakowymi rakami skóry, wyleczonymi lub usuniętymi chirurgicznie mogą być włączeni ■ Nadużywanie alkoholu lub substancji niedozwolonych, obecnie lub w ciągu 12 miesięcy przed skriningiem lub w trakcie skriningu ■ Dowolna z poniższych nieprawidłowości laboratoryjnych: - AST lub ALT $\geq 2,5 \times \text{GGN}$, - aktywność amylazy lub lipazy $\geq 2 \times \text{GGN}$, - liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$, - obecny HBsAg¹⁰, - dodatnie wyniki testów serologicznych wskazujących na zakażenie HBC¹¹, - stężenie hemoglobiny $<7 \text{ g/dl}$ (z wyjątkiem przypadków niedokrwistości	Choroby nowotworowe w wywiadzie: w tym guzy łite, nowotwory hematologiczne i raki <i>in situ</i> (z wyjątkiem wyleczonych raków podstawnokomórkowych skóry) ■ Nadużywanie alkoholu lub substancji niedozwolonych, obecnie lub w trakcie 52 tygodni przed skriningiem ■ AST lub ALT $\geq 2,5 \times \text{GGN}$ ■ aktywność amylazy lub lipazy $\geq 2 \times \text{GGN}$ ■ liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ■ dodatni wynik testu na obecność HBsAg albo dodatnie wyniki testów serologicznych wskazujących na zakażenie HBC (do udziału badania dopuszczano pacjentów HBsAg-, HBcAb+, przy braku wykrywalnego DNA wirusowego oraz pod warunkiem regularnego monitorowania pacjenta pod kątem statusu DNA HBV ■ stężenie hemoglobiny $<7 \text{ g/dl}$ (z wyjątkiem przypadków niedokrwistości autoimmunologicznej występujących w przebiegu TRU) ■ PLT $<10000/\mu\text{l}$ ■ dodatni wynik testu na obecność hCG w surowicy, przed rozpoczęciem leczenia OBI	Poważne zakażenie wirusowe definowano jako przypadek aktywnej choroby wymagającej leczenia przeciwwirusowego, ■ Aktywna gruźlica lub gruźlica w wywiadzie albo dowody na gruźlicę występującą w przeszłości, u pacjentów nie stosujących profilaktycznie izoniazydu. ■ Inne klinicznie istotne aktywne choroby: - poważna choroba sercowo-naczyniowa, w tym zastoinowa niewydolność serca, arytmia sercowa w historii albo wrodzony zespół długiego QT⁹ - dysfunkcja wątroby: AST, ALT lub bilirubina $\geq 2,5 \times \text{GGN}$ podczas skriningu, w razie nieprawidłowości stwierdzony w skriningu, wymagane jest potwierdzenie powrotu wartości do $<2,5 \times \text{GGN}$, przed randomizacją - POChP lub astma, wymagająca leczenia za pomocą kortykosteroidów doustnych - niewydolność szpiku kostnego, niezwiązana z aktywnym TRU (w opinii badacza) z liczbą leukocytów $<2500/\text{mm}^3$, ANC $<1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$, PLT $<50000/\text{mm}^3$ - aktywne schorzenia związane z zaburzeniem krzepnięcia krwi - obecnie trwające zakażenie, wymagające dożylnej antybiotykoterapii ■ Nakładająca się choroba autoimmunologiczna, jeśli samo schorzenie albo jego leczenie może wpłynąć na	warunkiem prawidłowego wyniku testu Papanicolaou. ■ Choroba limfoproliferacyjna (aktualnie albo w wywiadzie) lub wcześniejsze naświetlanie całego układu chłonnego ■ Poważne zakażenie wirusowe (CMV, HBV, HCV) obecnie lub w ciągu 3 miesięcy przed skriningiem, lub znane zakażenie HIV ■ Aktywna gruźlica lub gruźlica w wywiadzie albo dowody na gruźlicę występującą w przeszłości, u pacjentów nie stosujących profilaktycznie izoniazydu ■ Inne klinicznie istotne aktywne choroby: - poważna choroba sercowo-naczyniowa, w tym zastoinowa niewydolność serca, arytmia sercowa w historii albo wrodzony zespół długiego QT. - dysfunkcja wątroby: AST, ALT lub bilirubina $\geq 2,5 \times \text{GGN}$ stwierdzona podczas skriningu i potwierdzona przed randomizacją - POChP lub astma, wymagająca leczenia za pomocą kortykosteroidów doustnych - niewydolność szpiku kostnego, niezwiązana z aktywnym TRU (w opinii badacza) z liczbą leukocytów $<2500/\text{mm}^3$, ANC $<1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$, PLT $<50000/\text{mm}^3$ - aktywne schorzenia związane z zaburzeniem krzepnięcia krwi - obecnie trwające zakażenie, wymagające dożylnej antybiotykoterapii

Kryteria	REGENCY [na podstawie protokołu badania] ¹	NOBILITY [na podstawie protokołu badania] ²	AURORA-1 [na podstawie protokołu badania] ³	AURA-LV [na podstawie publikacji i rekordu w rejestrze badań klinicznych]
	autoimmunologicznej występujących w przebiegu TRU), - PLT <25000/ μ l, ■ - dodatni wynik testu na obecność hCG w surowicy w trakcie skriningu		prowadzone oceny (np. twardzina układowa z istotnym nadciśnieniem płucnym, dowolne schorzenie wymagające dodatkowej immunosupresji). Nakładające się choroby, które najprawdopodobniej nie wpłyną na ocenę pacjenta (np. zespół Sjogrena) nie stanowią kryterium wykluczenia. ■ Inna poważna choroba fizyczna albo psychiczna albo poważny uraz w ciągu 6 miesięcy przed skriningiem, które mogą zakłócić prowadzenie badania, wykonywanie ocen albo interpretację wyników. ■ Dowolna inna choroba, która według badacza, może powodować, że udział pacjenta w badaniu jest związany z podwyższonym ryzykiem albo zakłócone mogą być prowadzone oceny albo interpretacja wyników.	■ Dowolna choroba autoimmunologiczna, jeśli samo schorzenie albo jego leczenie może wpłynąć na prowadzone oceny pacjenta albo zakłócić uzyskane wyniki
Pozostałe	■ Ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę w trakcie badania lub w ciągu 18 miesięcy po ostatniej dawce obinutuzumabu lub placebo, bądź w ciągu 6 tygodni po ostatniej dawce MMF. ■ Kobiety o potencjale rozrodczym muszą mieć negatywny wynik testu ciążowego z moczu podczas skriningu. Wynik dodatni musi być potwierdzony testem ciążowym z surowicy.	■ Ciąża lub karmienie piersią	■ Niezdolność albo brak gotowości pacjenta do wyrażenia świadomej zgody i/lub przestrzegania procedur określonych w protokole badania ■ Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz kobiety o potencjale rozrodczym, niestosujące odpowiedniej antykoncepcji. ■ Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 4 tygodni przed skriningiem i/lub otrzymanie leków eksperymentalnych w trakcie 4 tygodni albo 5 okresów półtrwania przed skriningiem (którekolwiek jest dłuższe)	■ Ciąża lub karmienie piersią ■ Pacjentki o potencjale rozrodczym niestosujące odpowiedniej antykoncepcji

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

Kryteria	REGENCY	NOBILITY	AURORA-1	AURA-LV
	[na podstawie protokołu badania] ¹	[na podstawie protokołu badania] ²	[na podstawie protokołu badania] ³	[na podstawie publikacji i rekordu w rejestrze badań klinicznych]
			▪ Pacjenci, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali leczenie, w przebiegu wcześniejszego badania klinicznego oceniającego woklosporynę	
	Faza przedłużona – kryteria kwalifikacji			
Kryteria włączenia i wykluczenia	nd.	nd.	<u>Kryteria włączenia:</u> ▪ Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu ▪ Pacjenci, którzy ukończyli 52-tygodniowe leczenie w przebiegu próby AURORA-1¹² ▪ Konieczność kontynuacji terapii immunosupresyjnej (według badacza) ▪ Kobiety o potencjale rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego z moczu w momencie rozpoczęcia tej fazy badania, u pacjentek niepraktykujących abstynencji seksualnej, wymagana jest kontynuacja stosowania dwóch skutecznych metod antykoncepcji ▪ Gotowość do dalszego stosowania MMF, w trakcie badania <u>Kryteria wykluczenia:</u> ▪ Brak możliwości/gotowości do wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu i przestrzegania procedur ▪ Stosowanie któregośkolwiek z niedozwolonych leków albo konieczność stosowania takich terapii w trakcie badania	nd.

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

Kryteria	REGENCY [na podstawie protokołu badania] ¹	NOBILITY [na podstawie protokołu badania] ²	AURORA-1 [na podstawie protokołu badania] ³	AURA-LV [na podstawie publikacji i rekordu w rejestrze badań klinicznych]
			▪ Konieczność dializoterapii (hemodializa albo dializa otrzewnowa) w trakcie badania ▪ Dowolna choroba, która według badacza, może powodować, że udział pacjenta w badaniu jest związany z podwyższonym ryzykiem albo zakłócone mogą być prowadzone oceny albo interpretacja wyników. ▪ Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz kobiety o potencjale rozrodczym, niestosujące odpowiedniej antykoncepcji. ▪ Otrzymanie szczepionek zawierających żywe mikroorganizmy w trakcie leczenia	
Źródła danych	<i>Furie 2025</i>	<i>Furie 2022a, CT 2024</i>	<i>Rovin 2021, CT 2023³, Saxena 2024, CT 2022¹³</i>	<i>Rovin 2019, CT 2022</i>

1 protokół badania *REGENCY*, wersja 5, umieszczony jako załącznik do publikacji *Furie 2025*;

2 protokół badania *NOBILITY*, wersja 4, dostępny na stronie clinicaltrials.gov (CT 2024).

3 protokół badania *AURORA-1*, wersja 2, dostępny na stronie clinicaltrials.gov (CT 2023).

4 wymagane jest przynajmniej jednokrotne stwierdzenie przeciwciał ANA w mianie $\geq 1:80$ – badanie w komórkach HEp-2 lub równoważny wynik innego testu; albo >18 lat, jeśli zgodnie z lokalnymi regulacjami, wiek zgody jest wyższy.

6 w przypadku wyników biopsji wykonanej >6 miesięcy przed skринingiem wymagana jest konsultacja z monitorem medycznym celem potwierdzenia spełniania przez pacjenta kryteriów kwalifikacji.;

7 podawanie tych leków bez obecności poważnego zakażenia nie stanowią kryterium dyskwalifikującego pacjenta z badania;

8 jeśli terapia anty-CD20 została przyjęta między 9 a 12 miesiącami przed badaniami przesiewowymi, liczba obwodowych komórek B CD19+ musi wynosić ≥ 25 komórek/ μ l;

9 odstęp QT skorygowany według wzoru Fridericia (QTcF) przekraczający 480 ms, przy obecności prawidłowego zespołu QRS (<110 ms), podczas skринingu dyskwalifikuje pacjenta z udziału w badaniu;

10 pacjenci z nieobecnym HBsAg oraz z obecnymi przeciwciałami anty-HBc, bez wykrywalnego DNA HBV mogą zostać włączeni do badania, ale wymagają comiesięcznego monitorowania DNA HBV przez cały czas trwania leczenia i do 12 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki OBI/PBO;

11 pacjenci z obecnymi przeciwciałami anty-HCV, bez wykrywalnego RNA HCV utrzymującego się przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu terapii przeciwwirusowej, mogą zostać włączeni do badania, ale wymagają regularnego monitorowania RNA HCV;

12 pacjenci, którzy czasowo przerwali leczenie, mogą zostać zakwalifikowani po akceptacji monitora medycznego;

13 pełny protokół badania *AURORA-2*, dostępny na stronie clinicaltrials.gov.

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

5.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W kolejnej tabeli zebrano informacje odnośnie charakterystyki klinicznej i demograficznej osób włączonych do analizowanych badań. W tabeli przedstawiono dane dotyczące badań *REGENCY*, *NOBILITY* i *AURORA-2*. Jako że większość danych pochodzących z badań *AURORA-1* i *AURA-LV*, które wykorzystano w analizie własnej, to wyniki połączonej analizy badań *AURORA-1* + *AURA-LV*, w poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wyjściową połączonej populacji pacjentów leczonych VCS+SOC albo PBO+SOC w ramach tych badań. Natomiast, odrębne charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów *AURORA-1* i *AURA-LV* zamieszczono w załączniku.

We wszystkich analizowanych badaniach, przeciętny wiek zakwalifikowanych pacjentów (średnia lub mediana) wyniósł nieco ponad 30 lat. W każdej z ocenianych grup, zdecydowaną większość badanej populacji stanowiły kobiety, ich odsetek wahał się od 82% do 91%. W badaniach *REGENCY* i *NOBILITY*, blisko połowa włączonych chorych to osoby rasy białej (od 42% do 48%, w zależności od grupy), a pozostali pacjenci to osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie (około 8%-15%), Indianie Ameryki lub rdzenni mieszkańcy Alaski (18-27%) oraz, rzadziej, Azjaci i przedstawiciele pozostałych ras. W połączonej populacji pacjentów włączonych do badań *AURORA-1* i *AURA-LV*, uwzględniono najwięcej osób rasy białej (37-38%) lub azjatyckiej (35-39%), osoby rasy czarnej oraz przedstawiciele innych ras stanowili odpowiednio 9-11% oraz 13-17%.

W badaniach *REGENCY* i *NOBILITY*, zarówno w grupach interwencji, jak i w grupach kontrolnych średnie wyjściowe wartości eGFR wynosiły około 102 ml/min/1,73 m². W próbie *REGENCY*, u zdecydowanej większości włączonych pacjentów (około 71%) stwierdzono eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m². Natomiast w połączonej populacji *AURORA-1*+*AURA-LV* średnia wartość tego parametru wynosiła nieco ponad 93 ml/min/1,73 m² dla każdej z grup. Po skorygowaniu tej wartości i przyjęciu wszystkich wyników przekraczających próg odcięcia jako wartość maksymalna 90 ml/min/1,73 m² uzyskano wartość średnią około 79 ml/min/1,73 m². W populacji włączonej do *AURORA-2*, odnotowano bardzo zbliżoną średnią wartość skorygowanego eGFR, również około 79 ml/min/1,73 m².

W badaniu *REGENCY*, średnie wyjściowe wartości białkomoczu wyniosły 3,14 mg/mg dla grupy interwencji oraz 3,53 mg/mg dla grupy kontrolnej, natomiast, w próbie *NOBILITY* było to odpowiednio 3,3 g/g oraz 2,9 g/g. W pozostałych badaniach odnotowano nieco wyższe wartości tego parametru, kolejno: 4,5 mg/mg vs 4,1 mg/mg dla połączonej populacji *AURORA-1*+*AURA-LV* oraz 3,94 mg/mg vs 3,87 mg/mg dla populacji włączonej do badania *AURORA-2*.

Wśród pacjentów włączonych do badania *REGENCY*, wcześniejsze rozpoznanie nefropatii toczniowej postawiono u 60% pacjentów włączonych do grupy interwencji oraz u 56% chorych z grupy kontrolnej. Mediana czasu od takiej diagnozy wyniosła odpowiednio 36,6 i 34,3 mies. Natomiast, wśród pozostałych pacjentów, z noworozpoznanym TZN, mediana czasu od diagnozy to 0,9 miesiąca dla każdej z grup. W przypadku próby *AURORA-1*, dane dotyczące przeciętnego czasu, który upłynął od rozpoznania nefropatii toczniowej podano łącznie dla wszystkich pacjentów, zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej mediana była równa 2,2 roku.

Zarówno w badaniu *REGENCY*, jak i w próbie *NOBILITY* u większości włączonych pacjentów rozpoznano nefropatię klasy IV (z lub bez współwystępującej klasy V) – w zależności od grupy, dotyczyło to od 57% do 64% pacjentów. Zgodnie, z przyjętymi kryteriami włączenia u pozostałych chorych (37-44%) rozpoznano nefropatię klasy III (z lub bez klasy V). Natomiast, w populacji połączonej *AURORA-1+AURA-LV* najczęstszym rozpoznaniem była nefropatia klasy IV (wyłącznie) występująca u około 44-50% chorych, rzadziej rozpoznawano klasę III lub IV z współwystępowaniem klasy V (około 24%), jedynie klasę III (12-18%) albo czystą klasę V (około 14%; uwaga: zgodnie z przyjętymi kryteriami selekcji, takich pacjentów nie włączano do badań *REGENCY* i *NOBILITY*). W populacji włączonej do badania *AURORA-2*, odsetki pacjentów, u których stwierdzono występowanie poszczególnych klas nefropatii toczniowej były zbliżone do szerszej populacji *AURORA-1+AURA-LV*.

Szczegółowe informacje odnośnie wyjściowej charakterystyki populacji włączonych do badań *REGENCY*, *NOBILITY* i *AURORA-2* oraz połączonej populacji *AURORA-1+AURA-LV*, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (*Furie 2025, Furie 2022a, Arriens 2023, Saxena 2024*).

Parametr	REGENCY		NOBILITY		AURORA-1+AURA-LV		AURORA-2	
	OBI+SOC, N=135	PBO+SOC, N=136	OBI+SOC, N=63	PBO+SOC, N=62	VCS+SOC, N=268	PBO+SOC, N=266	VCS+SOC, N=116	PBO+SOC, N=100
Źródło danych	Furie 2025		Furie 2022a		Arriens 2023		Saxena 2024	
Charakterystyka demograficzna								
Wiek								
Średnia (SD) [lata]	33,0 (10,5)	32,7 (10,0)	33,1 (9,8)	31,9 (10,1)	bd.	bd.	bd.	bd.
Mediana (zakres) [lata]	bd.	bd.	bd.	bd.	30 (18, 66)	32 (18, 72)	32,3 (10,3)	35,4 (11,6)
Płeć, n (%)								
Płeć żeńska	114 (84,4%)	115 (84,6%)	55 (87%)	51 (82%)	237 (88,4%)	225 (84,6%)	105 (90,5%)	88 (88,0%)
Płeć męska	21 (15,6%)*	21 (15,6%)*	8 (12,7%)*	11 (17,7%)*	31 (11,6%)*	41 (15,4%)*	11 (9,5%)	12 (12,0%)
Rasa – podział I ¹ , n (%)								
Azjatycka	9 (6,7%)	7 (5,1%)	3 (5%)	2 (3%)	105 (39,2%) ² *	92 (34,6%) ³ *	30 (25,9%)	30 (30,0%)
Biała	65 (48,1%)	64 (47,1%)	28 (44%)	26 (42%)	98 (36,6%)	103 (38,7%)	44 (37,9%)	40 (40,0%)
Czarna lub Afroamerykanie	20 (14,8%)	20 (14,7%)	6 (10%)	5 (8%)	29 (10,8%) ⁴	24 (9,0%) ⁴	18 (15,5%) ⁵	7 (7,0%) ⁵
Pozostałe	Indianie Ameryki lub rdzenni mieszkańcy Alaski: 25 (18,5%) Wiele ras: 11 (8,1%) Nieznana: 4 (3,0%) Nie raportowano: 1 (0,7%)	Indianie Ameryki lub rdzenni mieszkańcy Alaski: 26 (19,1%) Wiele ras: 9 (6,6%) Nieznana: 6 (4,4%) Nie raportowano: 4 (2,9%)	Indianie Ameryki lub rdzenni mieszkańcy Alaski: 11 (18%) Inna ⁴ lub nieznana: 15 (24%)	Indianie Ameryki lub rdzenni mieszkańcy Alaski: 17 (27%) Inna ⁴ lub nieznana: 12 (20%)	Inna ⁶ : 36 (13,4%)	Inna ⁶ : 47 (17,7%)	Inna ⁷ : 24 (20,7%)	Inna ⁷ : 23 (23,0%)

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

Parametr	REGENCY		NOBILITY		AURORA-1+AURA-LV		AURORA-2	
	OBI+SOC, N=135	PBO+SOC, N=136	OBI+SOC, N=63	PBO+SOC, N=62	VCS+SOC, N=268	PBO+SOC, N=266	VCS+SOC, N=116	PBO+SOC, N=100
<u>Rasa – podział II⁸, n (%)</u>								
Rasa czarna	15 (11,1%)	17 (12,5%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Inna	120 (88,9%)	119 (87,5%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<u>Przynależność etniczna, n (%)</u>								
Hiszpańska lub Latynoska	71 (52,6%)	85 (62,5%)	42 (67%)	49 (79%)	66 (24,6%)	72 (27,1%)	39 (33,6%)	33 (33,0%)
Inna niż Hiszpańska lub Latynoska	54 (40,0%)	48 (35,3%)	bd.	bd.	202 (75,4%)	193 (72,6%)	77 (66,4%)	67 (67,0%)
Pozostałe	Nie podano: 9 (6,7%) Nieznana: 1 (0,7%)	Nie podano: 1 (0,7%) Nieznana: 2 (1,5%)	bd.	bd.	Nieznana: 0 (0%)	Nieznana: 1 (<1%)	Nieznana: 0 (0%)	Nieznana: 0 (0%)
<u>Region geograficzny, n (%)</u>								
Region	USA i Kanada: 20 (14,8%) Ameryka Łacińska i Karaiby: 77 (57,0%) Inny: 38 (28,1%)	USA i Kanada: 20 (14,7%) Ameryka Łacińska i Karaiby: 77 (56,6%) Inny: 39 (28,7%)	USA: 7 (11%) Ameryka Łacińska i Karaiby: 38 (60%) Europa i Izrael: 18 (29%)	USA: 8 (13%) Ameryka Łacińska i Karaiby: 47 (76%) Europa i Izrael: 7 (11%)	Azja, kraje o niskim PKB ⁹ : 61 (22,8%) Azja, kraje o wysokim PKB ¹⁰ : 43 (16,0%) Europa i RPA: 77 (28,7%) Ameryka Północna i Łacińska: 87 (32,5%)	Azja, kraje o niskim PKB ⁹ : 47 (17,7%) Azja, kraje o wysokim PKB ¹⁰ : 40 (15,0%) Europa i RPA: 86 (32,3%) Ameryka Północna i Łacińska: 93 (35,0%)	Azja i wyspy Pacyfiku: 29 (25,0%) Europa i RPA: 38 (32,8%) Ameryka Płn.: 15 (12,9%) Ameryka Łacińska: 34 (29,3%)	Azja i wyspy Pacyfiku: 27 (27,0%) Europa i RPA: 37 (37,0%) Ameryka Płn.: 9 (9,0%) Ameryka Łacińska: 27 (27,0%)
<u>Masa ciała</u>								
Średnia (SD) [kg]	66,3 (14,0)	68,3 (15,5)	bd.	bd.	65,3 (16,9)	66,0 (16,1)	bd.	bd.
Charakterystyka kliniczna								
<u>Stężenie kreatyniny w surowicy</u>								

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

Parametr		REGENCY		NOBILITY		AURORA-1+AURA-LV		AURORA-2	
		OBI+SOC, N=135	PBO+SOC, N=136	OBI+SOC, N=63	PBO+SOC, N=62	VCS+SOC, N=268	PBO+SOC, N=266	VCS+SOC, N=116	PBO+SOC, N=100
Mediana (zakres) [mg/dl]		0,79 (0,34-3,75)	0,74 (0,27-4,39)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Średnia (SD) [mg/dl]		0,83 (0,39)	0,88 (0,48)	0,87 (0,34)	0,80 (0,33)	bd.	bd.	bd.	bd.
Wskaźnik filtracji kłębuszkowej [eGFR] ¹¹									
eGFR	Mediana (zakres) [ml/min/1,73 m ²]	107 (15-164)	109 (13-166)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	102,8 (29,3)	101,9 (32,2)	102,0 (30,6)	102,1 (32,9)	93,2 (29,7) ^{12, 13}	93,6 (28,6) ^{12, 13}	bd.	bd.
eGFR, skorygowane ¹⁴ , średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]		nd.	nd.	nd.	nd.	79,0 (15,4)	79,1 (15,9)	79,0 (15,1)	78,7 (16,6)
Kategoria eGFR	<30 ml/min/1,73 m ²	1 (0,7) ¹⁵	1 (0,7) ¹⁵	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	od 30-do <60 ml/min/1,73 m ²	12 (8,9)	19 (14,0)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	od 60-do <90 ml/min/1,73 m ²	26 (19,3)	20 (14,7)	bd.	bd.	226 (84,6) ¹⁶	225 (84,4) ¹⁶	bd.	bd.
	≥90 ml/min/1,73 m ²	96 (71,1)	96 (70,6)	bd.	bd.			bd.	bd.
Białkomocz									
UPCR	Mediana (zakres)	2,13 (0,2-21,6) ¹⁷	2,76 (0,1-13,3) ¹⁷	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Średnia (SD)	3,14 mg/mg (2,99) ¹⁷	3,53 mg/mg (2,76) ¹⁷	3,3 g/g (2,7) ¹⁸	2,9 g/g (2,5) ¹⁸	4,5 mg/mg (3,3) ¹⁹	4,1 mg/mg (2,8) ¹⁹	3,94 mg/mg (2,6) ²⁰	3,87 mg/mg (2,5) ²⁰
UPCR <3 g/g, n (%)		82 (61,2%)	74 (54,4%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
UPCR ≥3 g/g, n (%)		52 (38,8%)	62 (45,6%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Markery aktywności choroby									

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

Parametr		REGENCY		NOBILITY		AURORA-1+AURA-LV		AURORA-2	
		OBI+SOC, N=135	PBO+SOC, N=136	OBI+SOC, N=63	PBO+SOC, N=62	VCS+SOC, N=268	PBO+SOC, N=266	VCS+SOC, N=116	PBO+SOC, N=100
Prze- ciwiała anty-dsDNA	>120 IU/ml (dodatnie), n (%)	57 (42,2%)	61 (44,9%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	>30 IU/ml, n (%)	bd.	bd.	42 (67%)	46 (74%)	bd.	bd.	bd.	bd.
	średnia (SD) [IU/ml]	bd.	bd.	bd.	bd.	94,8 (114,2)	90,3 (111,2)	bd.	bd.
Składnik C3 dopełniacza	<90 mg/dl, n (%)	77 (57,0%)	76 (55,9%)	43 (68%)	37 (60%)	bd.	bd.	bd.	bd.
	Średnia (SD) [mg/dl]	bd.	bd.	bd.	bd.	84,2 (35,8)	88,1 (36,8)	bd.	bd.
Składnik C4 dopełniacza	<10 mg/dl, n (%)	32 (23,7%) ²¹	42 (31,1%) ²¹	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	<16 mg/dl, n (%)	bd.	bd.	37 (59%)	44 (71%)	bd.	bd.	bd.	bd.
	Średnia (SD) [mg/dl]	bd.	bd.	bd.	bd.	17,5 (13,3)	16,8 (9,4)	bd.	bd.
Wynik SLEDAI-2K ²²	Mediana (zakres)	10 (4-83) ²³	12 (2-35) ²³	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Średnia (SD)	12,1 (8,1)	12,4 (6,7)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Przebieg choroby									
Wcześniejsze rozpoznanie nefropatii toczniowej, n (%)		81 (60,0%)	76 (55,9%)	32 (51%)	32 (52%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Czas od rozpoznania TZN	Mediana (IQR/zakres)	Pacjenci z wcześniej rozpoznany TZN: 36,6 mies. (zakres: 0,4-330,4) Pacjenci z nowo-rozpoznanym TZN ²⁴ : 0,9 mies. (zakres: 0,2-6,8)	Pacjenci z wcześniej rozpoznany TZN: 34,3 mies. (zakres: 0,8-217,8) Pacjenci z nowo-rozpoznanym TZN ²⁴ : 0,9 mies. (zakres: 0,2-5,0)	bd.	bd.	2,2 lata (IQR: 1,3, 6,6)	2,2 lata (IQR: 1,3, 6,8)	bd.	bd.
	Średnia (SD)	bd.	bd.	bd.	bd.	4,7 lat (5,1)	4,5 lat (4,6)	4,8 lat (5,3)	5,0 lat (5,2)

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

Parametr		REGENCY		NOBILITY		AURORA-1+AURA-LV		AURORA-2	
		OBI+SOC, N=135	PBO+SOC, N=136	OBI+SOC, N=63	PBO+SOC, N=62	VCS+SOC, N=268	PBO+SOC, N=266	VCS+SOC, N=116	PBO+SOC, N=100
Czas od rozpoznania TRU	Średnia (SD)	bd.	bd.	bd.	bd.	6,5 lat (6,2)	6,4 lat (5,7)	6,6 lat (6,7)	7,3 lat (6,9)
Biopsja nerki wykonana w ciągu 6 miesięcy przed skriningiem, n (%)		bd.	bd.	bd.	bd.	250 (93,3%) ²⁵	245 (92,1%) ²⁶	100 (86,2%)	90 (90,0%)
Klasa nefropatii toczniowej, n (%)									
Klasa III, z lub bez współwystępowania klasy V		56 (41,5%)	51 (37,5%)	23 (36,5%)*	27 (43,5%)*	bd.	bd.	bd.	bd.
Klasa III (wyłącznie)		bd.	bd.	bd.	bd.	32 (11,9%)	47 (17,6%)	14 (12,1%)	21 (21,0%)
Klasa IV, z lub bez współwystępowania klasy V		79 (58,5%)	85 (62,5%)	40 (64%)	35 (57%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Klasa IV (wyłącznie)		bd.	bd.	bd.	bd.	135 (50,4%)	118 (44,4%)	64 (55,2%)	37 (37,0%)
Klasa V (wyłącznie)		0 (0,0%) ²⁷	0 (0,0%) ²⁷	0 (0,0%) ²⁷	0 (0,0%) ²⁷	37 (13,8%)	38 (14,3%)	17 (14,7%)	14 (14,0%)
Klasa III lub IV, ze współwystępowaniem klasy V		47 (34,8%)	38 (27,9%)	20 (32%)	17 (27%)	64 (23,9%)	63 (23,7%)	21 (18,1%)	28 (28,0%)
Pozostałe parametry									
Stężenie albuminy w surowicy	Mediana (zakres) [g/l]	35 (16-46)	35 (15-46)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Średnia (SD) [g/l]	34,7 (6,2)	34,0 (6,3)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Stosowane leczenie, n (%)									
ACEI/ARB		bd.	bd.	bd.	bd.	162 (60,7%)	173 (65,0%)	bd.	bd.
Hydroksychlorochina		bd.	bd.	bd.	bd.	145 (54,3%) ²⁸	153 (57,5%) ²⁸	bd.	bd.

1 przedstawione poniżej dane odnośnie rasy pacjentów włączonych do badania REGENCY zostały określone na podstawie informacji podanych przez samych pacjentów, odnotowanych w odpowiedniej dokumentacji (*electronic case-report forms*);

2 w publikacji źródłowej podano dane z podziałem na pacjentów rasy azjatyckiej, z subkontynentu indyjskiego: 22 (8,2%) oraz pacjentów rasy azjatyckiej, z pozostałych części kontynentu: 83 (31,0%);

3 w publikacji źródłowej podano dane z podziałem na pacjentów rasy azjatyckiej, z subkontynentu indyjskiego: 18 (6,8%) oraz pacjentów rasy azjatyckiej, z pozostałych części kontynentu: 74 (27,8%);

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

- 4 w publikacji źródłowej opisano jako „rasa czarna”;
- 5 rasa inna niż następujące: azjatycka, biała, czarna lub Afroamerykanie, Indianie Ameryki lub rdzenni mieszkańcy Alaski;
- 6 w tym: Indianie Ameryki, rdzenni mieszkańcy Alaski, rdzenni mieszkańcy Hawajów, mieszkańcy wysp Pacyfiku i inne/mieszane rasy, z wyjątkiem mieszanej rasy czarnej;
- 7 rasa inna niż następujące: azjatycka, biała, czarna;
- 8 dotyczy badania *REGENCY*: dane odnośnie rasy uczestników badania zostały określone na podstawie informacji podanych przez samych pacjentów, odnotowanych w odpowiedniej dokumentacji (*electronic case-report forms*); ponadto, w momencie rekrutacji chorych, w systemie *lxRS* przypisywano pacjentów do jednej z następujących kategorii: „rasa czarna” albo „inna”; jeden z pacjentów zarejestrowany w *lxRS* jako „rasa czarna” podał, że ma wiele ras i taka kategoria została mu przypisana w badaniu; dodatkowo, 9 pacjentów przypisanych w systemie *lxRS* do kategorii „inna”, raportowali przynależność do rasy czarnej lub Afroamerykanów.
- 9 w tym: Bangladesz, Filipiny, Sri Lanka i Wietnam. Jako punkt odcięcia dla „niskiego PKB” przyjęto \$5,000 per capita;
- 10 w tym: Hong Kong, Japonia, Korea, Malezja, Tajwan i Tajlandia;
- 11 w badaniach *REGENCY*, *NOBILITY*, *AURORA-1* i *AURA-LV* wskaźnik filtracji kłębuszkowej obliczano przy wykorzystaniu wzoru CKD-EPI;
- 12 brak danych dla jednego pacjenta z grupy interwencji (VCS+SOC);
- 13 dane surowe, bez korekty danych powyżej 90 ml/min/1,73 m²;
- 14 nie dotyczy badań *REGENCY* i *NOBILITY*, w przypadku prób *AURORA-1* (z fazą przedłużoną *AURORA-2*) i *AURA-LV*, autorzy ograniczyli analizowane wartości eGFR do maksimum 90 ml/min/1,73 m²; każda wartość powyżej tego poziomu traktowano jako 90 ml/min/1,73 m²;
- 15 zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia, do badania *REGENCY* nie kwalifikowano pacjentów z eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m²;
- 16 dotyczy nieskorygowanych wartości eGFR;
- 17 pomiar w dobowej zbiórce moczu, stężenia białka i kreatyniny wyrażano w miligramach;
- 18 pomiar w dobowej zbiórce moczu albo w pojedynczej próbce moczu (najlepiej: pierwsza próbka poranna);
- 19 pomiar w pierwszej porannej próbce moczu; stężenia białka i kreatyniny wyrażano w miligramach;
- 20 analogicznie jak w badaniu *AURORA-1*: pomiar w pierwszej porannej próbce moczu; stężenia białka i kreatyniny wyrażano w miligramach;
- 21 brak danych dla jednego pacjenta w grupie placebo;
- 22 skala od 0 do 105; wyższy wynik punktowy wskazuje na większą aktywność choroby;
- 23 brak danych dla 3 pacjentów z grupy placebo;
- 24 dotyczy biopsji pozwalającej na postawienie rozpoznania nefropatii toczniowej;
- 25 w ciągu 6 miesięcy przed skринingiem biopsji nie wykonano u 18 osób (6,7%);
- 26 w ciągu 6 miesięcy przed skринingiem biopsji nie wykonano u 21 osób (7,9%);
- 27 zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia, takich pacjentów nie kwalifikowano do badań *REGENCY* i *NOBILITY*;
- 28 dotyczy wszystkich pochodnych chlorochiny i hydroksychlorochiny stosowanych w dniach od -30 do -1.

5.2.3 Interwencje

W obu badaniach ocenianą interwencję stanowiło aktywne leczenie dodane do standardowej terapii nefropatii toczniowej, obejmującej mykofenolan mofetylu i glikokortykosteroidy. W próbach *REGENCY* i *NOBILITY* testowano leczenie z udziałem obinutuzumabu, a w badaniach *AURORA1&2* i *AURA-LV* – z woklosporyną. W grupach kontrolnych obu badań, zamiast badanego leku stosowano dopasowane placebo.

W badaniu *REGENCY*, w grupie interwencji stosowano obinutuzumab podawany we wlewach dożylnych, każdorazowo w dawce 1000 mg. W ocenie uwzględniono dwa schematy dawkowania, do których losowo przypisywano pacjentów włączonych do grupy interwencji: leczenie obejmowało początkową dawkę leku podawaną w pierwszym dniu badania oraz kolejne dawki stosowane w tygodniach: 2, 24, 26 i 52, z lub bez dodatkowej dawki w 50 tygodniu. Następnie, u pacjentów z adekwatną odpowiedzią na leczenie, kontynuowano terapię: po kolejnej dawce leku podanej w 80 tygodni, kolejne wlewy OBI powtarzano co 6 miesięcy. Jak podali autorzy, uwzględnienie w ocenie dwóch schematów dawkowania obinutuzumabu miało na celu zebranie dodatkowych danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych oraz przeanalizowanie zależności pomiędzy dawką leku a jego skutecznością, w kontekście leczenia długoterminowego. Autorzy badania nie spodziewali się jednak, aby już po 76 tygodniach obserwacji, widoczne były istotne różnice w skuteczności obu schematów dawkowania, w związku z czym we wszystkich pierwszorzędowych i drugorzędowych analizach skuteczności klinicznej obie subpopulacje potraktowano łącznie. W badaniu *NOBILITY* ocenianą interwencję również stanowił obinutuzumab podawany dożylnie w dawce 1000 mg. Jednak w tym przypadku całkowity schemat leczenia obejmował początkowe podanie leku oraz kolejne dawki powtarzane po 2, 24 i 26 tygodniach. Nie jest to w pełni zgodne z aktualnie obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego (*ChPL Gazyvaro 2025*), według której po 26 tygodniu leczenie obinutuzumabem powinno być kontynuowane, w postaci wlewów dożylnych powtarzanych co 6 miesięcy. Z tego względu w analizie własnej uwzględniono wyłącznie analizę wykonaną po 52 tygodniach obserwacji (traktowana jako ocena po podaniu dawek w 24 i 26 tygodniu). Analizy z 104 tygodnia nie dostarczają wyników istotnych dla niniejszej analizy klinicznej, ponieważ dotyczą pacjentów pozostających już od 1,5 roku bez leczenia, podczas gdy w przypadku wnioskowanej interwencji taka sytuacja nie powinna mieć miejsca (kontynuacja leczenia, wlewy powtarzane w odstępach 6-miesięcznych). W grupach kontrolnych obu badań stosowano placebo, którego dawkowanie odbywało się w identyczny sposób jak stosowanie obinutuzumabu w grupach interwencji. W obu badaniach, przed każdym wlewem badanego leku konieczne było zastosowanie premedykacji za pomocą

metryloprednizolonu (80 mg i.v.), acetaminofenu i difenhydraminy, co miało na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia niepożądanych reakcji związanych z wlewem.

W badaniach *AURORA-1* i *AURA-LV* ocenianą interwencją była woklosporyna podawana doustnie, w dawce 23,7 mg podawanej dwa razy dziennie (w postaci 3 kapsułek po 7,9 mg), a kontrolą dopasowane placebo. Pacjenci, którzy otrzymali całe leczenie zaplanowane na *AURORA-1* (52 tygodni) i wyrazili zgodę na kontynuację terapii w ramach badania wydłużonego *AURORA-2*, dalej stosowali przypisane na etapie randomizacji woklosporynę albo placebo w takiej samej dawce, jaką stosowano w momencie zakończenia próby *AURORA-1*.

We wszystkich badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim leczenie standardowe (SOC) obejmowało mykofenolan mofetylu oraz glikokortykosteroidy doustne (prednizon) w stopniowo redukowanych dawkach. Do udziału w badaniach dopuszczano zarówno pacjentów leczonych przed rekrutacją, jak i chorych nie stosujących wcześniej takiej terapii, u których leczenie rozpoczynano w momencie włączenia chorego do badania). W badaniach *REGENCY* i *NOBILITY* jako docelową dawkę MMF przyjęto 2,0-2,5 g dziennie (w dawkach podzielonych), a w próbach *AURORA-1* i *AURA-LV* – 2,0 g/dobę (w przypadku *AURORA-1* u niektórych pacjentów istniała możliwość zwiększenia dawki leku do 3,0 g/dobę, za zgodą lekarza nadzorującego). W próbie *NOBILITY* zamiast MMF dopuszczano stosowanie równoważnej dawki MPA. W każdym przypadku, dozwolone były modyfikacje dawkowania mykofenolanu mofetylu z powodu nietolerancji i występowania skutków ubocznych.

W każdym z badań, w schemacie postępowania przewidziano konieczność zastosowania glikokortykosteroidów dożylnych (w zależności od badania było to od 1 do 3 wlewów metyloprednizolonu). Następnie, przechodzą na kortykosteroidoterapię doustną; w przypadku badań *NOBILITY* i *REGENCY* leczenie rozpoczynano od 0,5 mg prednizonu na kilogram masy ciała pacjenta (maksymalnie 60 mg dziennie), a w badaniach *AURORA-1* i *AURA-LV*: od 20 lub 25 mg/dobę (w zależności od masy ciała pacjenta). Dla każdego z badań określono schemat stopniowego zmniejszania dawki GKS. W próbach *REGENCY* i *NOBILITY* redukowanie dawki prowadzono tak, aby do 12 tygodnia osiągnąć dawkę nie większą niż 7,5 mg prednizonu dziennie, a w badaniach *AURORA-1* i *AURA-LV* w ciągu 16 tygodni leczenia powinna nastąpić redukcja dawki prednizonu do 2,5 mg dziennie. Następnie, w zależności od badania, planowano dalszą redukcję dawki leku albo jej utrzymanie.

W poniższej tabeli zebrano informacje dotyczące interwencji stosowanych w analizowanych badaniach.

Tabela 13. Opis interwencji stosowanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC (Furie 2025, Furie 2022a, CT 2024, Rovin 2021, CT 2023, Saxena 2024, CT 2022, Rovin 2019).

OBI+SOC vs PBO+SOC		VCS+SOC vs PBO+SOC	
REGENICY	NOBILITY	AURORA-1 + AURORA-2	AURA-LV
Dawkowanie badanych leków Interwencja: <u>obinutuzumab (OBI) + leczenie standardowe (SOC)</u> Obinutuzumab w dawce 1000 mg podawany we wlewach dożylnych, w jednym z dwóch schematów dawkowania: w 1. dniu, a następnie w tygodniach: 2, 24, 26 i 52 albo w 1. dniu oraz w tygodniach: 2, 24, 26, 50 i 52. Kontrola: placebo (PBO) + leczenie standardowe (SOC) Placebo: dawkowanie dopasowane do obinutuzumabu	Interwencja: <u>obinutuzumab (OBI) + leczenie standardowe (SOC)</u> Obinutuzumab w dawce 1000 mg podawany we wlewach dożylnych, w 1. dniu, a następnie w tygodniach: 2, 24 i 26 Kontrola: placebo (PBO) + leczenie standardowe (SOC) Placebo: dawkowanie dopasowane do obinutuzumabu	Interwencja: woklosporyna (VCS) + leczenie standardowe (SOC) Woklosporyna w dawce 23,7 mg podawanej p.o., dwa razy dziennie (w postaci 3 kapsułek po 7,9 mg) Kontrola: placebo (PBO) + leczenie standardowe (SOC) Placebo: dawkowanie dopasowane do woklosporyny	Interwencja: woklosporyna (VCS) + leczenie standardowe (SOC) Woklosporyna w dawce 23,7 mg podawanej p.o., dwa razy dziennie¹ Kontrola: placebo (PBO) + leczenie standardowe (SOC) Placebo: dawkowanie dopasowane do woklosporyny
Leczenie standardowe Leczenie standardowe: mykofenolan mofetylu i prednizon (jeśli takie leczenie nie było stosowane wcześniej, rozpoczynano je w momencie włączenia chorego do badania). Docelowa dawka MMF: 2,0-2,5 g dziennie (w dawkach podzielonych), powinna zostać osiągnięta do 4 tygodnia i utrzymana do 80 tygodnia². Dopuszczalne są modyfikacje dawkowania leku z powodu nietolerancji i występowania skutków ubocznych³. Zgodnie z protokołem, początkowa dawka prednizonu to 0,5 mg/kg p.o. (maksymalnie 60 mg dziennie), następnie zgodnie z ustalonym schematem postępowania,	Leczenie standardowe: mykofenolan mofetylu i prednizon. Docelowa dawka MMF: 2,0-2,5 g dziennie (lub równoważnik). W trakcie skringu pacjenci powinni kontynuować albo rozpocząć stosowanie MMF lub MPA doustnie, w początkowej dawce równej 1500 mg/d. w dwóch lub trzech dawkach podzielonych (albo równoważnik), do 4 tygodnia powinna zostać osiągnięta dawka docelowa. Dopuszczalne są redukcje dawki z powodu występowania zdarzeń niepożądanych. Decyzją badacza, zamiast MMF dopuszcza się stosowanie MPA w odpowiadającej dawce.	Leczenie standardowe: mykofenolan mofetylu i prednizon. Dawka docelowa MMF to 2 g/dobę (z możliwością zwiększenia do 3 g/dobę u niektórych pacjentów, za zgodą nadzorującego lekarza). Pacjenci stosujący MMF przed randomizacją, kontynuowali jego przyjmowanie, bez przerwy. Pacjenci nie stosujący wcześniej MMF rozpoczynali jego przyjmowanie od dawki 1 g/d w pierwszym tygodniu, a następnie zwiększali do 2 g/d w drugim i kolejnych tygodniach. U pacjentów stosujących dotychczas azatioprynę albo mykofenolan sodu wymagana jest zamiana leczenia na MMF.	Leczenie standardowe: mykofenolan mofetylu i prednizon. Dawka docelowa MMF to 2 g/d. Pacjenci, którzy przyjmowali MMF przed przystąpieniem do badania, kontynuowali przyjmowanie stosowanej wcześniej dawki. Natomiast pozostali pacjenci powinni rozpocząć stosowanie MMF od dawki 1 g/d, ze zwiększeniem dawki po 1 tygodniu, docelowo 2 g/d. Zgodnie z protokołem, w dniach 1 i 2 podaje się metyloprednizolon i.v., a doustna korytkoterapia rozpoczyna się 3 dnia: prednizon 20 lub 25 mg/d (w zależności od masy ciała pacjenta), z szybką redukcją dawki leku do ≤2,5 mg/d w 16 tygodniu.

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

	OBI+SOC vs PBO+SOC	VCS+SOC vs PBO+SOC		
	REGENICY	NOBILITY	AURORA-1 + AURORA-2	AURA-LV
	stopniowo zmniejszano dawkę GKS, celem było osiągnięcie dawki 7,5 mg prednizonu dziennie do 12 tygodnia oraz 5 mg prednizonu do 24 tygodnia, z utrzymaniem takiej dawki do 80 tygodnia. ⁴	Zgodnie z protokołem, początkowa dawka prednizonu to 0,5 mg/kg/d. doustnie (maksymalnie 60 g/d), od 16 dnia stosuje się stopniowe zmniejszanie dawki leku (zgodnie z ustalonym schematem) do 7,5 mg dziennie, co powinno zostać osiągnięte w 12 tygodniu i utrzymane w kolejnych tygodniach. Po 52 tygodniu, dopuszcza się dalsze zmniejszanie dawki prednizonu, jeśli jest to wskazane klinicznie według badacza. Dopuszczalne jest ponowne, przejściowe zwiększenie dawki stosowanej prednizonu, jeśli jest to wskazane klinicznie (zaostżenia choroby nerek albo pozanerkowe).	Zgodnie z protokołem, w dniach 1 i 2 podaje się metyloprednizolon i.v., a doustna kortykoterapia rozpoczyna się 3 dnia: prednizon 20 lub 25 mg/dobę (w zależności od masy ciała pacjenta ⁵), z szybkim zmniejszaniem dawki leku do 2,5 mg/d w 16 tyg. następnie stosuje się dalsze zmniejszanie dawki leku, zgodnie z protokołem i decyzją badacza.	Od tego czasu obowiązywało utrzymanie dawki ≤2,5 mg/d i każde zwiększenie dawki leku powyżej tej wartości traktowano jako „niepowodzenie leczenia”.
Czas leczenia	Podstawową obserwację leczonych pacjentów prowadzono do 76 tygodnia, ostatnia dawka leku podana w 52 tyg. Przedwczesne zakończenie leczenia nastąpiło w następujących sytuacjach: dowolny stan, który może zagrozić bezpieczeństwu pacjenta, jeśli będzie on kontynuował leczenie (według badacza), decyzja badacza lub sponsora, ciąża, reakcje związane z wlewem 4 stopnia albo reakcje stopnia 3, po ponownym włączeniu leczenia, neutropenia 3 albo 4 stopnia, nieustępująca do ≤2 stopnia w ciągu 8 tyg., małopłytkowość 3 albo 4 stopnia (niezwiązana z TRU) nieustępująca do ≤2 stopnia w ciągu 8 tygodni, reaktywacja zakażenia HBV pomimo stosowania prawidłowej terapii przeciwwirusowej, otrzymanie leczenia ratunkowego	Obserwacja leczonych pacjentów została zaplanowana na 52 i 104 tydzień, w obu przypadkach ostatnia dawka leku była podana w 26 tyg. Przedwczesne zakończenie leczenia nastąpiło w następujących sytuacjach: ciąża, reakcje związane z wlewem 4 stopnia, reakcje związane z wlewem 3. stopnia po ponownym włączeniu leczenia, neutropenia 3 albo 4 stopnia, nieustępująca do ≤2 stopnia w ciągu 8 tyg., małopłytkowość 3 albo 4 stopnia (niezwiązana z TRU) nieustępująca do ≤2 stopnia w ciągu 8 tygodni, reaktywacja zakażenia HBV pomimo stosowania prawidłowej terapii przeciwwirusowej, otrzymanie cytotoksycznego leczenia ratunkowego (w tym: cyklofosfamid, przeciwciała anty-CD20 inne niż obinutuzumab, albo inne badane	Całkowity czas leczenia zaplanowano na 52 tygodnie. Przedwczesne zakończenie leczenia nastąpiło w następujących sytuacjach: suboptymalna wczesna odpowiedź na leczenie ⁶ , konieczność zastosowania leczenia ratunkowego, niedopuszczonego protokołem, nieakceptowalna toksyczność. Istotny spadek eGFR i inne (np. decyzja badacza, wycofanie zgody przez pacjenta, ciąża).	Całkowity czas leczenia zaplanowano na 48 tygodni. Przedwczesne zakończenie leczenia nastąpiło w następujących sytuacjach: nieakceptowalna toksyczność. istotny spadek eGFR, związany z leczeniem, decyzja badacza, wycofanie zgody przez pacjenta i inne.

OBI+SOC vs PBO+SOC		VCS+SOC vs PBO+SOC	
REGENYCY	NOBILITY	AURORA-1 + AURORA-2	AURA-LV
terapię stosowane w leczeniu nefropatii toczniowej, które mogą zakłócić ocenę)			
Kontynuacja terapii Pacjenci mogli kontynuować leczenie po 76 tyg. (z utrzymaniem zaślepienia), pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów: uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie, brak konieczności intensyfikacji leczenia i brak niedających się opanować zdarzeń niepożądanych (TEAEs). Wówczas, po dawce leku podanej w 80 tyg., powtarzano wlewy co 6 miesięcy. Leczenie standardowe dostosowywano zgodnie z decyzją badacza⁷. Pozostali pacjenci mogli otrzymywać dalsze leczenie w ramach otwartej fazy badania (<i>open-label</i>) lub zakończyć leczenie. Dalszy dostęp do obinutuzumabu może zostać zapewniony pacjentom przez sponsora w ramach rozszerzonego dostępu.	Nie zaplanowano długoterminowej oceny pacjentów w ramach badania wydłużonego. Dalszy dostęp do obinutuzumabu może zostać zapewniony pacjentom przez sponsora w ramach rozszerzonego dostępu.	Po zakończeniu udziału w badaniu <i>AURORA-1</i> (52 tyg. leczenia) pacjenci mogli kontynuować stosowane leczenie (woklo-sporyna lub placebo, z utrzymaniem zaślepienia) w ramach badania wydłużonego <i>AURORA-2</i>, obejmującego kolejne 2 lata (łącznie: do 3 lat leczenia). Do badania <i>AURORA-2</i> kwalifikowano pacjentów, którzy otrzymali całe zaplanowane 52-tygodniowe leczenie VCS/PBO, według badania wymagali dalszego leczenia immunosupresyjnego i wyrażali zgodę na udział w tym badaniu i przestrzeganie wymaganych procedur.	Nie zaplanowano długoterminowej oceny pacjentów w ramach badania wydłużonego.
Dodatkowe postępowanie Wymagano, aby wszyscy włączani pacjenci otrzymali ≥ 1 wlew metyloprednizolonu i.v. ≥ 250 mg (lub równoważnik), jako leczenie aktualnie trwającego epizodu aktywnej nefropatii toczniowej, w ciągu 6 miesięcy przed skринingiem.⁸ Dopuszczalne było otrzymanie maksymalnie 3 g metyloprednizolonu i.v. (lub równoważnik) w ciągu 4 tygodni przed skринingiem.	W trakcie skринingu lub wcześniej, wszyscy pacjenci powinni otrzymać do 3 wlewów metyloprednizolonu 1000 mg i.v., zależnie od decyzji badacza i lokalnej praktyki klinicznej.	Zgodnie z protokołem, w dniach 1 i 2 podaje się metyloprednizolon i.v. raz dziennie w dawce 0,5 g/d u pacjentów >45 kg lub 0,25 g/d u pacjentów <45 kg, od 3 dnia prowadzona jest kortykoterapia doustna. Jeśli jest to w najlepszym interesie pacjenta, leczenie metyloprednizolonem i.v. można rozpocząć wcześniej, już w trakcie skринingu, należy mieć jednak na uwadze, że całkowita dawka leku, podana w okresie skринingu i w początkowym okresie badania nie może przekroczyć 1 g i odpowiednio dostosować dawkę	Zgodnie z protokołem, w dniach 0 i 1 podaje się metyloprednizolon i.v. raz dziennie w dawce 0,5 g/d, następnie, od 2 dnia prowadzona jest kortykoterapia doustna.

OBI+SOC vs PBO+SOC		VCS+SOC vs PBO+SOC	
REGENYCY	NOBILITY	AURORA-1 + AURORA-2	AURA-LV
		metyloprednizolonu stosowaną w pierwszych dniach trwania badania.	
Przed każdym wlewem badanego leku, w celu zapobiegania reakcjom związanym z wlewem, pacjenci otrzymywali metyloprednizolon i.v. w dawce 80 mg ⁹ , acetaminofen (650 do 1000 mg lub równoważnik) i difenhydraminę (50 mg lub równoważnik)	Każdy wlew obinutuzumabu należy wykonać w warunkach klinicznych, 30-60 minut przed rozpoczęciem zaplanowanego wlewu wskazane jest zastosowanie profilaktyki: acetaminofenu (650-1000 mg) i difenhydraminy (50 mg, albo równoważna dawka podobnego leku), a także metyloprednizolonu 80 mg i.v.	-	-
Niedopuszczalne są modyfikacje dawki wania OBI w trakcie badania, możliwe jest jednak dostosowanie prędkości wlewu, w razie występowania reakcji związanych z wlewem, a także (jeśli to konieczne): czasowe przerwanie albo trwałe zakończenie leczenia. W protokole badana przedstawiono szczegółowe zasady postępowania w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem i innych, wybranych AEs. Zakończenie terapii OBI/PBO (z kontynuacją obserwacji) jest wymagane u pacjentów z niepowodzeniem leczenia, definowanym jako: rozwój schyłkowej niewydolności nerek lub konieczność leczenia nerkozastępczego, klinicznie istotne, utrzymujące się pogorszenie w zakresie wybranych parametrów albo otrzymanie leczenia ratunkowego.	Niedopuszczalne są modyfikacje dawki wania OBI w trakcie badania, możliwe jest jednak dostosowanie prędkości wlewu, w razie występowania reakcji związanych z wlewem, a także (jeśli to konieczne): czasowe przerwanie albo trwałe zakończenie leczenia. W protokole badana przedstawiono szczegółowe zasady postępowania w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewem.	Dopuszczalne jest zmniejszenie dawki leku albo czasowe przerwanie leczenia w razie występowania zaburzeń żołądka i jelit lub innych zdarzeń niepożądanych, stosuje się wówczas odpowiednie postępowanie wspomagające (np. IPP). W protokole badana przedstawiono szczegółowe zasady postępowania w przypadku istotnego spadku eGFR. U pacjentów z pogorszeniem eGFR o >30% względem wartości wyjściowej, do poziomu <60 ml/min/1,73 m ² konieczne jest przerwanie leczenia, w przypadku spadku eGFR o 20-30% należy zredukować dawkę leku. Dalsze postępowanie zależy od wielkości zmiany i utrzymywania się nieprawidłowości. Zakończenie terapii VCS/PBO jest wymagane również u pacjentów wymagających leczenia ratunkowego, niedopuszczonego protokołem (takich pacjentów uznawano za „niepowodzenie leczenia”), u chorych doświadczających nieakceptowalnych AEs	U pacjentów z pogorszeniem eGFR o >30% względem wartości wyjściowej, konieczne jest przerwanie leczenia, jeśli spadek eGFR nie może zostać wytłumaczony inaczej niż jako zdarzenie związane z leczeniem, należy zakończyć stosowanie VCS/PBO.

OBI+SOC vs PBO+SOC		VCS+SOC vs PBO+SOC	
REGENICY	NOBILITY	AURORA-1 + AURORA-2	AURA-LV
Zaostrzenia choroby mogą być leczone za pomocą przejściowego zwiększenia dawki kortykosteroidów, z dalszym stosowaniem badanego leczenia. Jeśli badacz uzna, że konieczne jest zastosowanie leczenia ratunkowego w postaci cyklofosfamid, przeciwciał anty-CD20 (rytuksymab, okrelizumab, ofatumumab, obinutuzumab), inhibitora kalcyneuryny (takrolimus, woklosporyna), innej terapii eksperymentalnej, leku biologicznego lub celowanego stosowanego w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego lub nefropatii toczniowej; wówczas wymagane jest zakończenie leczenia obinutuzumabem/placebo przez pacjenta⁸. Kontynuacja terapii OBI/PBO jest dopuszczalna jedynie w razie ratunkowego stosowania kortykosteroidów (w tyg. 64-76).	Leczenie immunosupresyjne, w tym cyklofosfamid, rytuksymab, takrolimus albo dożylny puls kortykosteroidów (500 mg metyloprednizolonu lub równoważnik).	Leczenie immunosupresyjne, niedopuszczone protokołem.	Leczenie immunosupresyjne, niedopuszczone protokołem
Leczenie ratunkowe			
W protokole badania zalecono leczenie hipertensyjne za pomocą inhibitorów konwertazy angiotensyny, dopuszcza się zastosowanie dodatkowych leków przeciwnadciśnieniowych, jeśli rekomendowane leczenie nie jest wystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego krwi.⁷ Zaleca się stosowanie leków przeciwmalarycznych (hydroksychlorochina, chlorochina, chinakryna), zgodnie z wytycznymi postępowania i lokalną praktyką kliniczną. Leczenie należy rozpocząć przed	Zaleca się, aby w trakcie badania pacjenci otrzymywali ACEI albo ARB, utrzymując stabilne dawkowanie leku przez cały czas trwania badania (u pacjentów niestosujących takiego leczenia w momencie włączenia do badania, należy je rozpocząć w trakcie skringingu [min. 10 dni przed randomizacją]), dopuszcza się zastosowanie dodatkowych leków przeciwnadciśnieniowych, jeśli jest to konieczne do uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego krwi.¹³ U pacjentów stosujących leczenie przeciwmalaryczne (hydroksychlorochina,	Docelowo, u pacjentów należy utrzymywać ciśnienie tętnicze na poziomie $\leq 130/80$ mmHg. W tym celu należy zastosować wszystkie środki, dopuszczone protokołem. Leczenie pacjentów z nadciśnieniem obecnym w trakcie skringingu oraz chorych, u których nadciśnienie rozwinęło się w czasie badania, może obejmować: dihidrypirydynowe blokery kanału wapniowego, leki anty-alfa1-adrenergiczne, alfa-beta blokery I diuretyki tiazydowe. Pacjenci otrzymujący ACEI lub ARB przed rozpoczęciem badania, mogą kontynuować ich stosowanie, pod warunkiem	Od 4 tygodnia, u pacjentów należy utrzymywać ciśnienie tętnicze na poziomie $\leq 130/80$ mmHg. W tym celu należy zastosować wszystkie środki, dopuszczone protokołem. Dopuszcza się leczenie za pomocą ACEI lub ARB, jednak nie dopuszcza się rozpoczęcia ich stosowania albo dostosowania dawek w trakcie badania. Dopuszczalne jest leczenie za pomocą leków przeciwmalarycznych.
Podstawowe leczenie towarzyszące			

	OBI+SOC vs PBO+SOC		VCS+SOC vs PBO+SOC	
	REGENYCY	NOBILITY	AURORA-1 + AURORA-2	AURA-LV
Leczenie dozwolone	badaniem i utrzymywać stały schemat dawkowania, do 80 tyg. Pacjenci nie stosujący preparatów witaminy D (600-800 IU dziennie) i suplementów wapnia (1000-1200 mg dziennie) powinni rozpocząć ich suplementację w trakcie skringingu. Leczenie powinno być prowadzone zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej.	chlorochina, chinakryna) przed włączeniem do badania, wskazane jest utrzymywanie stabilnego dawkowania tych leków przez cały czas trwania badania. W przypadku chorych niestosujących leków przeciwmalarycznych w momencie włączenia do badania, nie należy rozpoczynać takiego leczenia w trakcie badania, jest to dopuszczalne jedynie w sytuacjach zaostrzenia choroby, nieodpowiadającego na kortykosteroidoterapię. Pacjenci nie stosujący preparatów witaminy D (800 IU dziennie) i suplementów wapnia (1200 albo 1500 mg dziennie, w zależności od preparatu) powinni rozpocząć ich suplementację w trakcie skringingu. Leczenie powinno być prowadzone zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej.	utrzymywania stabilnego dawkowania przez 4 tygodnie przed skringiem oraz przez cały czas trwania badania. Nie dopuszcza się rozpoczęcia ich stosowania albo dostosowania dawek w trakcie badania. Dopuszczalne jest leczenie za pomocą leków przeciwmalarycznych, jeśli jest to wskazane klinicznie.	
	Podczas badania dopuszczalne jest leczenie za pomocą inhibitorów reduktazy HMG-CoA i bisfosfonianów, nie należy rozpoczynać ich stosowania w trakcie badania.¹¹	Stosowanie terapii towarzyszących, takich jak inhibitory reduktazy HMG-CoA i bisfosfoniany, jest dopuszczalne i powinno zostać odnotowane, nie należy rozpoczynać leczenia w trakcie badania.¹¹	Steroidy stosowanie miejscowo, leki przeciwmalaryczne (jeśli wskazane klinicznie), ziołowe suplementy (pod warunkiem ostrożnego stosowania, w zależności od składników aktywnych), profilaktyka utraty masy kostnej spowodowanej stosowaniem GKS (suplementacja wapnia i witaminy D, bisfosfoniany), aspiryna w niskiej dawce (stosowana jako profilaktyka zdarzeń sercowo-naczyniowych), łagodne objawy żołądkowo-jelitowe powinny być leczone objawowo (np. loperamid, IPP), amfoterycyna albo nystatyna doustnie (stosowane jako profilaktyka zakażeń grzybiczych), sulfametoksazol /trimetoprym (profilaktyka zapalenia płuc wywołanego	—

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

OBI+SOC vs PBO+SOC		VCS+SOC vs PBO+SOC	
REGENYCY	NOBILITY	AURORA-1 + AURORA-2	AURA-LV
		przez <i>Pneumocystis carinii</i>), GC-SF (stosowane w celu opanowania neutropenii w obecności poważnego zakażenia), doustne albo dożylne preparaty żelaza (stosowane w leczeniu niedoboru żelaza albo niedokrwistości), preparaty erytropoetyny (leczenie ciężkiej niedokrwistości z Hb <10 mg), walgancyklowir lub inne leki stosowane w profilaktyce zakażeń CMV, ostre, przerywane leczenie za pomocą NLPZ (do 7 dni), leczenie hipolipemizujące (jeśli wskazane klinicznie), ACEI/ARB i inne terapie stosowane zgodnie z wskazaniami klinicznymi, pod warunkiem stabilnego dawkowania przez cały czas trwania badania.	
Leczenie dozwolone z ograniczeniami	Niedozwolone jest stosowanie żywych, atenuowanych szczepionek w okresie od 28 dni przed skринingiem, do czasu zakończenia udziału w badaniu. Stosowanie szczepionek inaktywowanych w trakcie badania nie jest zabronione, jednak należy mieć na uwadze, że szczepienie wykonane u pacjenta z deplecją komórek B może być nieskuteczne, zaleca się szczegółową ocenę statusu zaszczepienia pacjenta przed włączeniem do badania, jeśli przewiduje się, że pacjent będzie wymagał zaszczepienia w trakcie badania, wskazane jest wcześniejsze podanie szczepionki.	Niedozwolone jest stosowanie żywych, atenuowanych szczepionek w okresie od 28 dni przed skринingiem, do czasu zakończenia udziału w badaniu. Stosowanie szczepionek inaktywowanych w trakcie badania nie jest zabronione, jednak należy mieć na uwadze, że szczepienie wykonane u pacjenta z deplecją komórek B może być nieskuteczne, zaleca się szczegółową ocenę statusu zaszczepienia pacjenta przed włączeniem do badania, jeśli przewiduje się, że pacjent będzie wymagał zaszczepienia w trakcie badania, wskazane jest podanie szczepionki co najmniej 28 dni przed randomizacją.	– Dopuszczalne jest stosowanie ACEI/ARB, pod warunkiem brak zmian dawkowania leków.
Leczenie nie- dozwolone	NLPZ (wyjątek: stosowanie ASA w ramach profilaktyki zdarzeń sercowo-naczyniowych, naczyniowo-mózgowych albo	terapię eksperymentalne (stosowane w ciągu 28 dni albo 5 okresów półtrwania leku, przed randomizacją [którekolwiek	GKS i.v. (w ciągu 2 tygodnie przed skринingiem), GKS w postaci tabletek powlekanych oraz inne GKS doustne,

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

	OBI+SOC vs PBO+SOC		VCS+SOC vs PBO+SOC	
	REGENYCY	NOBILITY	AURORA-1 + AURORA-2	AURA-LV
	zakrzepowych), inhibitory kalcyneuryny, inne leki nefrotoksyczne, leki immunosupresyjne, niedopuszczone protokołem badania, stosowanie żywych, atenuowanych szczepionek. ¹²	jest dłuższej i przez cały czas trwania badania), ekspozycja na terapię anty-CD20 (w okresie 12 miesięcy przed randomizacją i przez cały czas trwania badania), leczenie biologiczne ukierunkowane na komórki B, poza anty-CD20 (stosowane w trakcie 6 miesięcy przed randomizacją i przez cały czas trwania badania), otrzymanie żywych, atenuowanych szczepionek (w ciągu 28 dni przed skринingiem i przez cały czas trwania badania), NLPZ, inhibitory kalcyneuryny albo inne leki nefrotoksyczne (stosowane w czasie trwania badania) ¹³	niedopuszczone protokołem, IVlg w ciągu 2 tygodnie przed skринingiem, cyklofosfamid w ciągu 4 tygodni przed skринingiem, cholestyramina albo inne leki, które mogą zakłócić krążenie wątrobowo-jelitowe MMF, inhibitory kalcyneuryny inne niż woklosporyna (np. cyklosporyna, takrolimus) w ciągu 1 miesiąca przed skринingiem, immunosupresyjne leki biologiczne (np. abatacept, belimumab, infliksymab, adalimumab, etanercept albo rytuksymab), w ciągu 3 miesięcy przed skринingiem, żywe szczepionki, równoczesne stosowanie innych leków immunosupresyjnych (po randomizacji), ketokonazol, ryfampicyna (aktualne leczenie albo plan ich zastosowania), jednoczesne stosowanie innych inhibitorów/induktorów CYP3A4	
Faza wydłużona	nd.	nd.	AURORA-2: – pacjenci kontynuowali leczenie VCS lub PBO przypisane podczas randomizacji <i>AURORA-1</i> (z utrzymaniem zaślepienia) przez kolejne 24 miesiące – pacjenci kontynuowali również przyjmowanie MMF i GKS, w takich samych dawkach jakie stosowano w momencie zakończenia próby <i>AURORA-1</i> – dopuszczano modyfikacje dawkowania leków, w zależności od decyzji badacza oraz wskazań protokołu (w razie spadku eGFR o >30% albo podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi ponad normę,	nd.

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

OBI+SOC vs PBO+SOC		VCS+SOC vs PBO+SOC		
REGENYCY	NOBILITY	AURORA-1 + AURORA-2		AURA-LV
		powinno nastąpić czasowe przerwanie leczenia VCS/PBO)		
Źródło danych	<i>Furie 2025</i>	<i>Furie 2022a, CT 2024¹⁴</i>	<i>Rovin 2021, CT 2023¹⁵, Saxena 2024</i>	<i>Rovin 2019</i>
1	obok woklosporyny w dawce 23,7 mg, oceniano także woklosporynę w dawce 39,5 mg (dawkowanie niezgodne z ChPL, nieuwzględnione w niniejszym raporcie)			
2	u pacjentów rozpoczynających stosowanie MMF w momencie włączania do badania, zalecana dawka początkowa MMF to 1,5 g dziennie (w dawkach podzielonych), która następnie powinna być korygowana tak, aby w 4 tygodniu osiągnąć docelową dawkę 2,0-2,5 g MMF dziennie. Stosowana dawka MMF nie powinna przekraczać 2,5 g dziennie, jeśli badacz uzna, że pacjent wymaga stosowania wyższych dawek leku, konieczna jest konsultacja z monitorem medycznym.			
3	lek dostarczany pacjentom, przeznaczony do samodzielnego stosowania w warunkach domowych.			
4	dopuszczano zwiększenie dawki prednizonu, w razie wskazań klinicznych: leczenie nerkowych i pozanerkowych zaostrzeń choroby (zaleca się stosowanie najmniejszych potrzebnych dawek leków, przez najkrótszy możliwy czas). Stosowanie dożylnych glikokortykosteroidów w trakcie badania jest odradzane, dopuszcza się takie postępowanie w przypadkach przejściowych objawów żołądkowo-jelitowych, wykluczających możliwość doustnego stosowania GKS.			
5	początkowa dawka prednizonu: 20 mg dziennie dla pacjentów z masą ciała <45 kg oraz 25 mg dziennie dla pacjentów z masą ciała ≥45 kg;			
6	po 12 tygodniach leczenia: >30% pogorszenie eGFR (wartość oszacowana według wzoru CKD-EPI), względem wartości wyjściowej, utrzymujące się w 2 kolejnych pomiarach wykonanych z co najmniej 4-tygodniowym odstępem; po 8 tygodniach leczenia: potwierdzone zmniejszenie UPCR o ≤25%, stwierdzone w 2 kolejnych pomiarach wykonanych z co najmniej 2-tygodniowym odstępem;			
7	w zależności od decyzji badacza, dopuszczalna była zmiana dawkowania MMF, GKS albo zamiana terapii, np. na azatioprynę (zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej).			
8	jeśli pacjent nie otrzymał co najmniej jednego pulsu metyloprednizolonu i.v. w trakcie 6 miesięcy przed skринingiem, w pierwszym dniu badania należy podać mu jedną dawkę leku 250-1000 mg, zamiast wlewu 80 mg metyloprednizolonu i.v., zaplanowanego jako premedykacja przed infuzją obinutuzumabu lub placebo.			
9	w dniach, w których stosuje się metyloprednizolon i.v., nie należy podawać glikokortykosteroidów doustnych.			
10	w trakcie badania (do 80 tyg.) zabronione jest stosowanie innych niż ACEI/ARB leków wpływających na białkomocz (niedihydropirydynowe blokery kanału wapniowego, antagoniści aldosteronu, bezpośredni antagoniści reniny); wyjątki wymagają przedyskutowania postępowania z monitorem medycznym,			
11	zaleca się utrzymywanie stabilnego dawkowania wymienionych leków.			
12	dotyczy do 80 tyg. badania.			
13	wyjątek: dopuszcza się stosowanie ASA w ramach profilaktyki zdarzeń sercowo-naczyniowych;			
14	pełny protokół badania dostępny na stronie clinicaltrials.gov ;			
15	pełny protokół badania AURORA-1 dostępny na stronie clinicaltrials.gov .			

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

5.3 Metodyka porównania pośredniego

5.3.1 Zakres analiz

Jak wspomniano powyżej, w niniejszej analizie wykorzystano wyniki badania *REGENCY* (większość danych dotyczyła oceny prowadzonej w 76 tygodniu, rzadziej autorzy prezentowali wyniki uzyskane w innych okresach obserwacji, np. po 50 tygodniach) oraz *NOBILITY* (przedmiotem zainteresowania w analizie własnej była wyłącznie ocena prowadzona w 52 tygodniu). W analizach przyjęto, że wyniki uzyskane w badaniach *REGENCY* i/lub *NOBILITY* zestawiano z wynikami badań dla woklosporyny, jak najlepiej dopasowanymi pod względem definicji oraz okresu obserwacji.

We wszystkich badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena odsetka pacjentów osiągających całkowitą odpowiedź nerkową (CRR, *complete renal response*), chociaż w poszczególnych badaniach przyjęto zróżnicowane definicje tego punktu końcowego (szczegółowy opis w dalszej części rozdziału). Pozostałe punkty końcowe uwzględnione w ocenie skuteczności klinicznej ocenianej interwencji (OBI+SOC) obejmowały następujące:

- Uzyskanie częściowej lub ogólnej odpowiedzi nerkowej,
- Inne istotne klinicznie nerkowe punkty końcowe,
- Redukcja białkomoczu;
- Ocena czynności nerek, wyrażona za pomocą zmian eGFR;
- Ocena aktywności choroby (zmiany w zakresie wybranych parametrów, m.in. stężenia składowych C3, C4 dopełniacza),
- Zapotrzebowanie na stosowanie dodatkowych leków (konieczność leczenia ratunkowego, stosowanie steroidów),
- Jakość życia związana ze zdrowiem.

Ponadto, we wspomnianych badaniach przeanalizowano bezpieczeństwo ocenianych interwencji.

Ze względu na pewne rozbieżności pomiędzy badaniami dla obinutuzumabu i komparatora, dotyczące założeń prowadzonych analiz, niemożliwe było wykonanie porównań OBI+SOC vs VCS+SOC dla części drugorzędowych lub eksploracyjnych punktów końcowych *REGENCY* i *NOBILITY*, takich jak: dodatkowe nerkowe punkty końcowe (np. niekorzystne zdarzenia nerkowe) oraz ocena jakości życia. Listy wszystkich punktów końcowych ocenianych w analizowanych badaniach zostały zamieszczone w tabelarycznych charakterystykach poszczególnych badań, w załączniku. Lista punktów końcowych

nieuwzględnionych w niniejszym porównaniu pośrednim, wraz z uzasadnieniem, również jest przedstawiona w załączniku.

W kolejnej tabeli przedstawiono natomiast najważniejsze informacje dotyczące punktów końcowych ocenianych w niniejszym porównaniu pośrednim, z uwzględnieniem ich definicji oraz dodatkowych informacji, dotyczących sposobu ich oceny. W tabeli, obok krótkiego opisu analizowanych punktów końcowych, zawarto również informacje na temat zestawu danych wejściowych, które zostały wykorzystane w obliczeniach.

Tabela 14. Punkty końcowe oceniane w porównaniu pośrednim; OBI+SOC vs VCS+SOC (Furie 2025, Rovin 2025a, Furie 2022a, Arriens 2023, CT 2022, EPAR Lupkynis 2022, Rovin 2021, CT 2024, KDIGO 2024).

Punkt końcowy	Dane wejściowe	Definicje		Uwagi
		OBI+SOC [REGENCY, NOBILITY]	VCS+SOC [AURORA-1&2, AURA-LV]	
Całkowita odpowiedź nerkowa (CRR, z ang. <i>Complete Renal Response</i>)	Dane wejściowe dla ocenianej interwencji (OBI+SOC): –REGENCY, ocena w 76 tyg. (analiza predefiniowana oraz analizy dodatkowe) –NOBILITY, ocena w 52 tyg. (analiza predefiniowana) Dane ze strony komparatora (VCS+SOC): –AURORA-1+AURA-LV, ocena po 1 roku –AURORA-2, ocena po 18 miesiącach	<u>REGENCY:</u> –UPCR ¹ <0,5 mg/mg –eGFR ≥85% wartości wyjściowej –brak zdarzeń przerywających (leczenie ratunkowe, niepowodzenie leczenia, zgon lub przedwczesne wycofanie z badania) <u>NOBILITY:</u> –UPCR <0,5 –prawidłowa czynność nerek: SCr ≤GGN, bez pogorszenia o >15% względem wartości wyjściowej, –nieaktywny osad moczu, –pacjentów otrzymujących leczenie ratunkowe ⁴ w trakcie badania oraz chorych, którzy wycofali się przedwcześnie traktowano jako chorych bez odpowiedzi	–UPCR ≤0,5 mg/mg, –eGFR ≥60 ml/min lub brak potwierdzonego spadku o >20% względem wartości wyjściowej, –brak leczenia ratunkowego, –brak stosowania prednizonu w dawce ≥10 mg (lub równoważnik) przez co najmniej 3 kolejne dni albo łącznie przez 7 dni, w ciągu 8 tygodni przed oceną	–we wszystkich analizowanych badaniach ocena CRR była pierwszorzędnym punktem końcowym –ze względu na pewne różnice pomiędzy badaniami w zakresie przyjętych definicji CRR, obok zestawienia oryginalnych definicji tego punktu końcowego, predefiniowanych w odpowiednich protokołach, wykonano analizy uwzględniające zmodyfikowane definicje CRR (drugorzędowe albo eksploracyjne), pozwalające na zmniejszenie albo zniesienie występujących różnic (szczegółowy opis w dalszej części rozdziału)
		<u>NOBILITY:</u> –redukcja UPCR o 50% względem wartości wyjściowej, do poziomu <1 (<3, jeśli wyjściowo UPCR wyniósł ≥3), –SCr bez wzrostu o 15% względem wartości wyjściowej, –liczba erytrocytów w moczu <10 komórek w polu widzenia lub zwiększenie ich liczby	–≥50% redukcja UPCR względem wartości wyjściowej	
Częściowa odpowiedź nerkowa (PRR, z ang. <i>Overall Renal Response</i>)	Dane wejściowe dla ocenianej interwencji (OBI+SOC): –NOBILITY, ocena w 52 tyg. Dane ze strony komparatora (VCS+SOC): –AURORA-1+AURA-LV, ocena po 1 roku.			–drugorzędowy punkt końcowy –występują pewne różnice pomiędzy analizowanymi badaniami w zakresie kryteriów oceny tego punktu końcowego, brak możliwości ich dopasowania

Punkt końcowy	Dane wejściowe	Definicje		Uwagi
		OBI+SOC [REGENCY, NOBILITY]	VCS+SOC [AURORA-1&2, AURA-LV]	
		nieprzekraczające 50%, względem wartości wyjściowej		
Redukcja białkomoczu	Dane wejściowe dla ocenianej interwencji (OBI+SOC): –REGENCY, ocena w 76 tyg., –NOBILITY, ocena w 52 tyg. Dane ze strony komparatora (VCS+SOC): – AURORA-1+AURA-LV, ocena po 1 roku, –AURORA-2, ocena po 18 miesiącach.	Odsetek pacjentów z UPCR <0,5 mg/mg	Odsetek pacjentów z UPCR ≤0,5 mg/mg	–zmniejszenie białkomoczu do zakładanego poziomu stanowiło jeden z elementów wymaganych do stwierdzenia całkowitej remisji choroby w obrębie nerek (składowa CRR) ¹ –biorąc pod uwagę dostępność danych źródłowych, wykonanie porównań dla innych progów odcięcia UPCR niż wymienione, nie było możliwe
Średnia zmiana eGFR	Dane wejściowe dla ocenianej interwencji (OBI+SOC): –REGENCY, ocena w 76 tyg., Dane ze strony komparatora (VCS+SOC): – AURORA-1+AURA-LV, ocena po 1 roku, –AURORA-2, ocena po 18 miesiącach.	Średnia zmiana poziomu eGFR względem wartości wyjściowej	Średnia zmiana poziomu skorygowanego eGFR względem wartości wyjściowej	–drugorzędowy punkt końcowy –we wszystkich analizowanych badaniach przy szacowaniu wartości eGFR wykorzystano wzór CKD-EPI –w badaniach REGENCY i NOBILITY oceniano surowe wartości eGFR, a w badaniach dla woklosporyny – wartości skorygowane
Zapotrzebowanie na stosowanie leków ratunkowych	Dane wejściowe dla ocenianej interwencji (OBI+SOC): –REGENCY, ocena w 76 tyg., –NOBILITY, ocena w 52 tyg. Dane ze strony komparatora (VCS+SOC): – AURORA-1+AURA-LV, ocena po 1 roku	Leczenie ratunkowe w postaci cyklofosfamid, przeciwciał anti-CD20 albo innych leków immunosupresyjnych stosowanych w leczeniu TRU lub nefropatii toczniowej.	Ratunkowe leczenie immunosupresyjne stosowane w celu opanowania TRU, nefropatii toczniowej.	–brak leczenia ratunkowego był jednym z warunków wymaganych do stwierdzenia całkowitej remisji choroby w obrębie nerek (składowa CRR) ¹
Ocena aktywności choroby wyrażona za pomocą wybranych parametrów, takich jak: stężenie składowych C3, C4 dopełniacza.	Dane wejściowe dla ocenianej interwencji (OBI+SOC): –REGENCY, ocena w 50 tyg. –NOBILITY, ocena w 52 tyg. Dane ze strony komparatora (VCS+SOC):	Średnia zmiana stężenia składowych C3 i C4 dopełniacza.	Średnia zmiana stężenia składowych C3 i C4 dopełniacza.	–drugorzędowy punkt końcowy –biorąc pod uwagę dostępność danych źródłowych i metody oceny, niemożliwe było uwzględnienie w porównaniach innych parametrów

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

Punkt końcowy	Dane wejściowe	Definicje		Uwagi
		OBI+SOC [REGENCY, NOBILITY]	VCS+SOC [AURORA-1&2, AURA-LV]	
	– AURORA-1, ocena po 1 roku			służących do oceny aktywności choroby: poziomu/miana przeciwciał anty-dsDNA oraz wyniku punktowego uzyskanego w odpowiednio zmodyfikowanej skali SLEDAI (SLEDAI-2K, SELENA-SLEDAI)
Ocena bezpieczeństwa	Dane wejściowe dla ocenianej interwencji (OBI+SOC): –REGENCY, ocena w 76 tyg., –NOBILITY, ocena w 52 tyg. Dane ze strony komparatora (VCS+SOC): – AURORA-1+AURA-LV, ocena po 1 roku, –AURORA-2, ocena do 2 lat	REGENCY: ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych, AESI, najczęstsze AEs, SAEs NOBILITY: ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych	Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych, poszczególne AEs	–ocenie poddano wybrane, ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych oraz poszczególne AEs (szczegółowy opis w dalszej części rozdziału)

1 w badaniu REGENCY, elementy składowe CRR zostały wymienione w protokole jako eksploracyjne punkty końcowe.

Do porównania pośredniego ekstrahowano wyniki analiz przeprowadzonych w populacjach ogólnych analizowanych badań.

5.3.2 Analiza statystyczna

Z uwagi na niewielką liczbę badań włączonych do przeglądu systematycznego oraz tylko jeden element pośredni (placebo), porównanie pośrednie obinutuzumabu z woklosporyną przeprowadzono prostą metodą Buchera.

W ramach prowadzonych obliczeń, w ocenie opartej na porównywaniu proporcji pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy, najpierw obliczano korzyść względną lub ryzyko względne wystąpienia danego zdarzenia (RB/RR) oraz bezwzględną różnicę ryzyka (RD) dla porównań aktywnych terapii z placebo, a następnie parametry te wykorzystywano w porównaniu pośrednim metodą Buchera. W ocenie wyników ocenianych jako zmienne ciągłe (średnie zmiany parametrów, względem wartości wyjściowych ekstrahowano (jeśli były dostępne) różnice średnich zmian (MD) obliczone przez autorów publikacji źródłowych, które następnie wykorzystywano w porównaniu pośrednim.

W tabelach przedstawionych w dalszej części rozdziału, wyniki istotne statystycznie przy porównaniu analizowanych interwencji zaznaczono pogrubioną czcionką. Obliczenia własne, przeprowadzone na podstawie dostępnych danych, oznaczono symbolem *.

5.4 Skuteczność kliniczna

W badaniach *REGENCY*, *AURORA-1* i *AURA-LV*, oceny skuteczności klinicznej były prowadzone zgodnie z podejściem ITT (*intention to treat*), tj. w analizie uwzględniano wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, których analizowano zgodnie z przypisanym leczeniem. Natomiast, w próbie *NOBILITY* ocenę skuteczności klinicznej wykonano w populacji mITT (*modified intention to treat*), obejmującej wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Zgodnie z protokołem, w ramach próby *AURORA-2* ocenie poddano wszystkich włączonych pacjentów, których zakwalifikowano do tego badania po ukończeniu zaplanowanego leczenia w *AURORA-1* i spełnieniu odpowiednich kryteriów selekcji (m.in. konieczność kontynuacji leczenia immunosupresyjnego). Liczebność grup uwzględnionych w analizie przedstawiała się następująco:

- badanie *REGENCY*: 135 chorych włączonych do grupy OBI+SOC vs 136 pacjentów w grupie PBO+SOC;

- badanie *NOBILITY*: 63 osoby w grupie interwencji (OBI+SOC) vs 62 pacjentów w grupie kontrolnej (PBO+SOC);
- badanie *AURORA-1*: 179 osób włączonych do grupy interwencji (VCS+SOC) vs 178 pacjentów w grupie kontrolnej (PBO+SOC);
- badanie *AURA-LV*: 89 osób włączonych do grupy VCS+SOC vs 88 pacjentów w grupie VCS+SOC;
- badanie *AURORA-2* (faza przedłużona *AURORA-1*): 116 pacjentów w grupie VCS+SOC vs 100 chorych w grupie PBO+SOC.

W ramach oceny skuteczności klinicznej OBI+SOC vs VCS+SOC, rozważano wykonanie metaanaliz badań *REGENCY* i *NOBILITY*. Jednak ze względu na występowanie różnic w definicjach analizowanych punktów końcowych oraz ocenianych okresach obserwacji, zgodność danych pozwalających na wykonanie metaanalizy tych badań stwierdzono tylko dla jednego punktu końcowego skuteczności klinicznej (zmiana stężeń składowych C3 i C4 dopełniacza, ocena po 1 roku).

Jak wspomniano powyżej, tam, gdzie było to możliwe, ze strony komparatora, zamiast wyników pojedynczych badań, wykorzystywano połączone analizy z badań *AURORA-1* i *AURA-LV*, uwzględniające 268 pacjentów z grup VCS+SOC oraz 266 chorych włączonych do grup placebo. Większość wyników tej analizy zostało opublikowanych w publikacji *Arriens 2023* albo w dokumencie *EPAR Lupkynis*.

Biorąc pod uwagę dostępność danych źródłowych i założenia przyjęte w niniejszej analizie klinicznej, poniżej przedstawiono porównania, uwzględniające następujące dane:

- dla OBI+SOC: wyniki badania *NOBILITY* z 52 tygodnia oraz wyniki *REGENCY* z 76 tygodnia,
- dla VCS+SOC: wyniki prób *AURORA* i *AURA-LV*, jak najlepiej zbliżone do badań oceniających obinutuzumab, pod względem okresu obserwacji i definicji danego punktu końcowego. Do wspomnianej analizy *NOBILITY* możliwe było dopasowanie danych pochodzących z badań *AURORA-1* i/lub *AURA-LV*, dla oceny wykonanej po 1 roku. Natomiast, w zestawieniach dla próby *REGENCY* (w większości przypadków: 76 tyg.) wykorzystywano wyniki cząstkowe badania *AURORA-2* uwzględniające 18 miesięcy obserwacji, a także wyniki analiz końcowych prób *AURORA-1* i *AURA-LV*, wykonanych po 1 roku obserwacji. .

Jako źródła danych dla badania *REGENCY* wykorzystano artykuł pełnotekstowy *Furie 2025*, a także doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe wyniki, niezamieszczone w publikacji głównej: *Furie 2025a*, *Rovin 2025a*, *Rovin 2025b* i *Rovin 2025c*. Natomiast, dane odnośnie badania *NOBILITY*, które zostały wykorzystane w niniejszej analizie skuteczności klinicznej pochodziły z publikacji *Furie 2022a* i rekordu w rejestrze badań klinicznych (*CT 2024*). Poszukiwane informacje dotyczące badań *AURORA-1* i

AURA-LV oraz ich analizy połączonej zaczerpnięto z publikacji *Rovin 2021*, *Rovin 2019* i *Arriens 2023*, a także z dokumentu *EPAR Lupkynis 2022*. Źródła danych dla badania AURORA-2 stanowiły: publikacja *Saxena 2024* i rekord w rejestrze badań klinicznych *CT 2022*.

5.4.1 Całkowita odpowiedź nerkowa (CRR)

Jak opisano powyżej, w każdym z analizowanych badań pierwszorzędnym punktem końcowym było uzyskanie całkowitej remisji choroby w obrębie nerek: całkowita odpowiedź nerkowa (CRR, z ang. *Complete Renal Response*). Zgodnie z wytycznymi KDIGO (*KDIGO 2024*), przyjmuje się, że do stwierdzenia CRR konieczne jest spełnienie następujących warunków: zmniejszenie białkomoczu oraz stabilizacja albo poprawa czynności nerek. Nie istnieje jednak, pojedyncza powszechnie akceptowana definicja CRR. Co więcej, nie ma konsensusu odnośnie właściwego czasu oceny takiej odpowiedzi. Ze względów logistycznych i ekonomicznych, w badaniach klinicznych najczęściej analiza jest prowadzona po 6-12 miesiącach stosowania terapii indukcyjnej, jednak należy mieć na uwadze fakt, że zmiany w zakresie badanych parametrów zachodzą w stopniowo, z czasem trwania leczenia, a wielkość i tempo obserwowanych efektów może różnić się znacząco pomiędzy pacjentami.

W protokole badania *REGENCY* całkowitą odpowiedź nerkową zdefiniowano jako zmniejszenie białkomoczu do poziomu UPCr $<0,5$ g/g i utrzymanie eGFR na poziomie wynoszącym $\geq 85\%$ wartości wyjściowej, przy braku występowania zdarzeń przerywających, takich jak konieczność zastosowania terapii ratunkowej, niepowodzenie leczenia, zgon albo przedwczesne wycofanie z badania. Natomiast, w badaniu *NOBILITY* autorzy przyjęli następującą definicję CRR: UPCr $<0,5$ mg/mg, prawidłowa czynność nerek: SCR $\leq$ GGN, bez pogorszenia o $>15\%$ względem wartości wyjściowej oraz nieaktywny osad moczu (<10 erytrocytów w polu widzenia, bez wałeczków czerwonych). Pacjentów, którzy otrzymali leczenie ratunkowe w trakcie badania oraz chorych, którzy wycofali się przedwcześnie traktowano jako osoby bez odpowiedzi. Natomiast, w badaniach dla woklosporyny (*AURORA-1&2*, *AURA-LV*) CRR definiowano następująco: UPCr $\leq 0,5$ mg/mg, eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² lub brak potwierdzonego spadku o $>20\%$ względem wartości wyjściowej, przy braku leczenia ratunkowego oraz przy braku stosowania prednizonu w dawce ≥ 10 mg (lub równoważnik) przez co najmniej 3 kolejne dni albo łącznie przez 7 dni, w określonym czasie przed oceną (8 tygodni).

Pomimo pewnych różnic pomiędzy definicjami CRR, przyjętymi w poszczególnych badaniach, w każdym przypadku, zastosowaną definicję tego punktu końcowego można uznać za prawidłową – zgodnie z wytycznymi KDIGO w ocenie odpowiedzi uwzględniono zmniejszenie białkomoczu do zakładanego poziomu oraz stabilizację/poprawę czynności nerek. Co więcej, w dostępnych źródłach odnaleziono wyniki

dotychczasowych analiz CRR (analizy predefiniowane i eksploracyjne), wykorzystujących alternatywne zestawy kryteriów oceny odpowiedzi. Niejednokrotnie, wprowadzone modyfikacje skutkowały zmniejszeniem albo zniesieniem różnic pomiędzy porównywanymi definicjami. Szczególną uwagę należy zwrócić na następujące:

- w doniesieniu konferencyjnym *Rovin 2025a* przedstawiono wyniki dodatkowej analizy *REGENCY*, w której definicję CRR zmodyfikowano tak, aby była jak najlepiej dopasowana do definicji tego punktu końcowego przyjętej przez autorów próby AURORA (definicję opisywano jako „mAURORA”): $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ lub brak potwierdzonego pogorszenia o $>20\%$, względem wartości wyjściowej, $\text{UPCR} \leq 0,5 \text{ g/g}$ oraz brak zdarzeń przerywających (leczenie ratunkowe, niepowodzenie leczenia, zgon lub wycofanie z badania); i stosowanie nie więcej niż 10 mg prednizonu (lub równoważnik) dziennie, przez ≥ 3 kolejne dni albo przez ≥ 7 dni w tygodniach: 64-76.
- w dokumencie *EPAR Lupkynis 2022* zamieszczono natomiast dodatkowe wyniki próby *AURORA-1*, gdzie przy wyznaczeniu CRR wykorzystano alternatywne kryteria uznania stabilnej czynności nerek (brak potwierdzonego pogorszenia eGFR o $\geq 15\%$ względem wartości wyjściowej, zamiast $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ lub brak potwierdzonego pogorszenia o $>20\%$).

W ramach wykonanej analizy, mającej na celu ocenę skuteczności badanych interwencji w zakresie CRR, porównywano wyniki badań oceniających OBI+SOC z wynikami badań dla VCS+SOC, w różnych wariantach, wykorzystując w obliczeniach wyniki analiz CRR ocenianych według oryginalnych definicji predefiniowanych w protokołach analizowanych badań, wyniki wspomnianych powyżej zmodyfikowanych analiz CRR oraz wyniki innych analiz dodatkowych, które pozwalały na przynajmniej częściową redukcję różnic w porównywanych definicjach. Szczegółowe informacje odnośnie danych wejściowych wykorzystanych w niniejszej analizie CRR (przyjęte definicje oraz dostępne wyniki) przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 15. Całkowita odpowiedź nerkowa (CRR) – dane wejściowe (*Furie 2025, Rovin 2025a, Furie 2022a, Arriens 2023, CT 2022, EPAR Lupkynis 2022*).

Badanie, porównanie	Dane (źródło)	Interwencja n/N (%) [95% CI]	Komparator n/N (%) [95% CI]	Porównanie: interwencja vs komparator
REGENCY: OBI+SOC vs PBO+SOC	<u>CRR, definicja oryginalna (<i>Furie 2025</i>):</u>			
	- UPCR <0,5 mg/mg (ocena w DZM)	62*/135 (46,4%)	45*/136 (33,1%)	MD³ = 13,4 p.p. (95% CI: 2,0; 24,8), p=0,02;
	- eGFR ≥85% wartości wyjściowej (oszacowane według wzoru CKD-EPI)	[38,0; 54,9] ²	[25,2; 41,0] ²	
	- brak zdarzeń przerywających (stosowanie terapii ratunkowej, niepowodzenie leczenia ¹ , zgon lub przedwczesne wycofanie z badania)			
	<u>CRR, definicja mAURORA (<i>Rovin 2025a</i>):</u>			
	- UPCR ≤0,5 mg/mg	66*/135 (48,7%)	46*/136 (33,8%)	MD³ = 15,0 p.p. (95% CI: 3,6; 26,5), p=0,0117
	- eGFR ≥60 ml/min/1,73m ² lub brak potwierdzonego pogorszenia o >20%, względem wartości wyjściowej,	[40,3; 57,2]	[25,9; 41,8]	
	- brak zdarzeń przerywających (leczenie ratunkowe, niepowodzenie leczenia, zgon lub wycofanie z badania);			
	- stosowanie nie więcej niż 10 mg prednizonu (lub równoważnik) dziennie, przez ≥3 kolejne dni albo przez ≥7 dni w tygodniach 64-76			
	<u>CRR, przy stosowaniu ≤7,5 mg prednizonu/d w tyg. 64-76 (<i>Furie 2025</i>):</u>			
	- UPCR <0,5 mg/mg (ocena w DZM)	58*/135 (42,7%)	42*/136 (30,9%)	MD³ = 11,9 p.p. (95% CI: 0,6; 23,2), p=0,04.
	- eGFR ≥85% wartości wyjściowej (oszacowane według wzoru CKD-EPI)	[34,3; 51,1]	[23,1; 38,7]	
	- brak zdarzeń przerywających (stosowanie terapii ratunkowej, niepowodzenie leczenia ¹ , zgon lub przedwczesne wycofanie z badania)			
	- stosowanie ≤7,5 mg prednizonu dziennie w tyg. 64-76			
	<u>mCRR1 (<i>Rovin 2025a</i>):</u>			
	- UPCR <0,5 mg/mg (ocena w DZM)	66*/135 (48,7%)	46*/136 (33,8%)	MD³ = 15,0 p.p. (95% CI: 3,6; 26,5), p=0,0114.
	- eGFR ≥85% wartości wyjściowej lub ≥60 ml/min/1,73m ²	[40,3; 57,2] ⁵	[25,9; 41,8] ⁵	
	- brak zdarzeń przerywających (leczenie ratunkowe, niepowodzenie leczenia, zgon lub wycofanie z badania)			

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

Badanie, porównanie	Dane (źródło)	Interwencja n/N (%) [95% CI]	Komparator n/N (%) [95% CI]	Porównanie: interwencja vs komparator
NOBILITY: OBI+SOC vs PBO+SOC	CRR, definicja oryginalna (Furie 2022a):			
	- UPCR <0,5 mg/mg			MD = 12 p.p. (95% CI: 3,4; 28), p=0,115.
	- prawidłowa czynność nerek (SCr ≤GGN) bez pogorszenia o >15% względem wartości wyjściowej,	22/63 (35%)	14/62 (23%)	
	- nieaktywny osad moczu (<10 erytrocytów w polu widzenia, bez wałeczków czerwonych);			
	- pacjentów otrzymujących leczenie ratunkowe ⁴ w trakcie badania oraz chorych, którzy wycofali się przedwcześnie traktowano jako chorych bez odpowiedzi			
AURORA-1 + AURA-LV	CRR, definicja oryginalna (Arriens 2023):			
	- UPCR <0,5 mg/mg			OR = 2,76 (95% CI: 1,88; 4,05), p<0,0001.
	- eGFR ≥60 ml/min/1,73 m ² lub brak potwierdzonego spadku o >20% względem wartości wyjściowej,	117/268 (43,7%)	62/266 (23,3%)	
	- brak leczenia ratunkowego,			
	- brak stosowania prednizonu w dawce ≥10 mg (lub równoważnik) przez ≥3 kolejne dni albo przez ≥7 dni w określonym czasie, przed oceną (8 tygodni).			
AURORA-2	CRR, definicja oryginalna (CT 2022): analogicznie jak dla badania AURORA-1	74/116 (63,8%)	46/100 (46,0%)	OR = 2,19 (95% CI: 1,25; 3,83); p=0,006
AURORA-1	CRR, definicja alternatywna, z uwzględnieniem innych kryteriów dla stabilnej czynności nerek (EPAR Lupkynis 2022):			
	- UPCR <0,5 mg/mg			OR = 2,31 (95% CI: 1,42; 3,75); p=0,0008
	- brak potwierdzonego pogorszenia eGFR o ≥15% względem wartości wyjściowej 4	65/179 (36,3%)	38/178 (21,3%)	
	- brak leczenia ratunkowego,			
	- brak stosowania prednizonu w dawce ≥10 mg (lub równoważnik) przez ≥3 kolejne dni albo przez ≥7 dni w ściśle określonym czasie, przed oceną			

1 niepowodzenie leczenia definiowano jako wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek, leczenie nerkozastępcze (długoterminowa dializoterapia lub przeszczepienie nerki), otrzymanie terapii ratunkowej (z wyjątkiem leczenia ratunkowego wyłączone za pomocą GKS), klinicznie istotne, trwałe pogorszenie jednego z następujących parametrów: UPCR, eGFR, występujące po 24 tygodniu, prowadzące do uznania niepowodzenia terapii przez badacza;

2 w tym u 15 pacjentów z grupy interwencji (11,1%) oraz u 34 osób w grupie kontrolnej (25,0%) odnotowano co najmniej jedno zdarzenie przerywające;

3 różnica z dopasowaniem;

4 ocena CRR wg zmodyfikowanej w taki sposób definicji, została zalecona przez EMA, ze względu na zgłoszone przez Analityków Agencji zastrzeżenia dotyczące założeń przyjętych w definicji CRR jako pierwszorzędnego punktu końcowego.

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

W 52. tygodniu badania *NOBILITY*, całkowitą odpowiedź nerkową odnotowano u 35% chorych w grupie OBI+SOC oraz u 23% pacjentów w grupie PBO+SOC, co wskazywało na znamienne przewagę ocenianej interwencji nad kontrolą; MD = 12 p.p. (95% CI: 3,4; 28), $p = 0,115$. Natomiast, w badaniu *REGENCY*, w analizie końcowej, wykonanej po 76 tygodniach obserwacji terapii obinutuzumabem lub placebo, dodanym do SOC, odsetki pacjentów z całkowitą odpowiedzią nerkową, w zależności od przyjętej definicji CRR, wynosiły od 43% do 49% w grupie interwencji oraz 31-34% w grupie kontrolnej. W każdej wersji, odsetek CRR był istotnie, o kilkanaście punktów procentowych wyższy w grupie leczonej OBI+SOC niż w grupie kontrolnej (MD = 13,4 p.p. [95% CI: 2,0; 24,8], $p = 0,02$ dla analizy pierwszorzędowej; MD = 15,0 p.p. [95% CI: 3,6; 26,5], $p = 0,0117$ dla analizy uwzględniającej zmodyfikowaną definicję CRR, m*AURORA-1*; wyniki pozostałych wariantów analiz są przedstawione w powyższej tabeli). Wyniki wskazujące na znamienne przewagę ocenianej interwencji nad placebo, uzyskano również w ocenach końcowych badań dla woklosporyny: *AURORA-1* i *AURA-LV* (52 tydzień). W zależności od przyjętej definicji, w grupie interwencji odsetek CRR był równy 36% albo 44%, a w grupie kontrolnej było to 21-23%. W obserwacji 18-miesięcznej, w obu grupach pacjentów włączonych do badania *AURORA-2* obserwowano wyższe odsetki CRR (64% vs 46%). Należy mieć jednak na uwadze, że badanie *AURORA-2* stanowiło kontynuację próby *AURORA-1*, i uwzględniano w nim wyłącznie tych chorych, którzy, zgodnie z protokołem, otrzymali pełne leczenie zaplanowane w badaniu pierwotnym i spełnili dodatkowe kryteria kwalifikacji (m.in. konieczność kontynuacji leczenia immunosupresyjnego), w związku z czym w pełni losowy dobór pacjentów do porównywanych grup nie został zachowany.

W kolejnej tabeli podsumowano wyniki analiz CRR dla porównania OBI+SOC vs VCS+SOC (analiza główna i analizy wrażliwości), z uwzględnieniem wykorzystanych danych źródłowych oraz wyników obliczeń własnych, wykonanych na podstawie dostępnych danych. Jako wariant główny wybrano analizę, w ramach której porównywano wyniki badań oceniających badane interwencje, z uwzględnieniem najlepiej dopasowanych definicji CRR i w pełni zgodnych okresów obserwacji.

Tabela 16. Całkowita odpowiedź nerkowa (CRR); OBI+SOC vs VCS+SOC (*Furie 2025, Rovin 2025a, Furie 2022a, Arriens 2023, EPAR Lupkynis 2022, CT 2022*).

Porównanie	Badanie (źródło)	Dane wejściowe	Interwencja	Komparator	Porównanie: interwencja vs komparator	
			n/N (%) [95% CI]	n/N (%) [95% CI]	RB (95% CI)	RD (95% CI)
Analiza główna:						
zestawienie definicji CRR <i>REGENCY</i> dopasowanej do <i>AURORA</i> z oryginalną definicją CRR z badania <i>AURORA-2</i> (ocena po 1,5 roku)						

Porównanie	Badanie (źródło)	Dane wejściowe	Interwencja n/N (%) [95% CI]	Komparator n/N (%) [95% CI]	Porównanie: interwencja vs komparator	
OBI+SOC vs PBO+SOC	REGENCY (Rovin 2025a)	CRR, definicja mAU-RORA [76 tyg.]	66*/135 (48,7%) [40,3; 57,2] ¹	46*/136 (33,8%) [25,9; 41,8] ¹	1,45 (1,08; 1,93) p = 0,0133	0,15 (0,03; 0,27) NNT = 7 (4; 29) p = 0,0108
VCS+SOC vs PBO+SOC	AURORA-2 (CT 2022)	CRR, definicja oryginalna [18 mies.]	74/116 (63,8%) ²	46/100 (46,0%) ²	1,39 (1,08; 1,79) p = 0,0112	0,18 (0,05; 0,31) NNT = 6 (4; 22) p = 0,0078
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	1,04 (0,71; 1,53)	-0,03 (-0,20; 0,15)
CRR analiza wrażliwości 1: zestawienie oryginalnych definicji CRR z badań NOBILITY i AURORA-1+AURA-LV (ocena 1-rocza)						
OBI+SOC vs PBO+SOC	NOBILITY (Furie 2022a)	CRR, definicja oryginalna [52 tyg.]	22/63 (35%) ³	14/62 (23%) ³	1,55 (0,87; 2,74) p = 0,1345	0,12 (-0,03; 0,28) p = 0,1237
VCS+SOC vs PBO+SOC	AURORA-1+AURA-LV (Arriens 2023)	CRR, definicja oryginalna [1 rok]	117/268 (43,7%) ⁴	62/266 (23,3%) ⁴	1,87 (1,45; 2,42) p < 0,0001	0,20 (0,13; 0,28) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	0,83 (0,44; 1,54)	-0,08 (-0,26; 0,10)
CRR analiza wrażliwości 2: zestawienie oryginalnej definicji CRR z badania NOBILITY z alternatywną definicją AURORA-1 (ocena 1-rocza)						
OBI+SOC vs PBO+SOC	NOBILITY (Furie 2022a)	CRR, definicja oryginalna [52 tyg.]	22/63 (35%) ³	14/62 (23%) ³	1,55 (0,87; 2,74) p = 0,1345	0,12 (-0,03; 0,28) p = 0,1237
VCS+SOC vs PBO+SOC	AURORA-1 (EPAR Lupkynis 2022)	CRR, definicja alternatywna ⁵ [1 rok]	65/179 (36,3%)	38/178 (21,3%)	1,70 (1,21; 2,40) p = 0,0024	0,15 (0,06; 0,24) NNT = 7 (5; 18) p = 0,0015
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	0,91 (0,47; 1,77)	-0,03 (-0,21; 0,16)
CRR analiza wrażliwości 3: zestawienie oryginalnych definicji CRR z badań REGENCY i AURORA-2 (ocena 1,5-rocza)						
OBI+SOC vs PBO+SOC	REGENCY (Furie 2025)	CRR, definicja oryginalna [76 tyg.]	62*/135 (46,4%) [38,0; 54,9] ^{6, 7}	45*/136 (33,1%) [25,2; 41,0] ^{6, 7}	1,39 (1,03; 1,88) p = 0,0328	0,13 (0,01; 0,24) NNT = 8 (5; 78) p = 0,0292
VCS+SOC vs PBO+SOC	AURORA-2 (CT 2022)	CRR, definicja oryginalna [18 mies.]	74/116 (63,8%) ⁸	46/100 (46,0%) ⁸	1,39 (1,08; 1,79) p = 0,0112	0,18 (0,05; 0,31) NNT = 6 (4; 22) p = 0,0078
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	1,00 (0,68; 1,48)	-0,05 (-0,22; 0,13)
CRR analiza wrażliwości 4: zestawienie oryginalnych definicji CRR z badań REGENCY [dawkowanie: 2-2-2] i AURORA-2 (ocena 1,5-rocza)						
OBI+SOC vs PBO+SOC	REGENCY (Furie 2025)	CRR, definicja oryginalna [2-2-2] [76 tyg.]	32*/69 (46,9%) [35,0; 58,8]	45*/136 (33,1%) [25,2; 41,0]	1,40 (0,99; 1,99) p = 0,0576	0,13 (-0,01; 0,27) p = 0,0662

Porównanie	Badanie (źródło)	Dane wejściowe	Interwencja n/N (%) [95% CI]	Komparator n/N (%) [95% CI]	Porównanie: interwencja vs komparator	
VCS+SOC vs PBO+SOC	AURORA-2 (CT 2022)	CRR, definicja oryginalna [18 mies.]	74/116 (63,8%) ⁸	46/100 (46,0%) ⁸	1,39 (1,08; 1,79) p = 0,0112	0,18 (0,05; 0,31) NNT = 6 (4; 22) p = 0,0078
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	1,01 (0,66; 1,55)	-0,05 (-0,24; 0,15)
CRR analiza wrażliwości 5: zestawienie oryginalnych definicji CRR z badań REGENCY [dawkowanie: 2-2-1] i AURORA-2 (ocena 1,5-rocza)						
OBI+SOC vs PBO+SOC	REGENCY (Furie 2025)	CRR, definicja oryginalna [2-2-1] [76 tyg.]	30*/66 (45,5%) [33,4; 57,5]	45*/136 (33,1%) [25,2; 41,0]	1,37 (0,96; 1,96) p = 0,0807	0,12 (-0,02; 0,27) p = 0,0919
VCS+SOC vs PBO+SOC	AURORA-2 (CT 2022)	CRR, definicja oryginalna [18 mies.]	74/116 (63,8%) ⁸	46/100 (46,0%) ⁸	1,39 (1,08; 1,79) p = 0,0112	0,18 (0,05; 0,31) NNT = 6 (4; 22) p = 0,0078
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	0,99 (0,64; 1,53)	-0,05 (-0,25; 0,14)
CRR analiza wrażliwości 6: zestawienie dodatkowej definicji CRR z badania REGENCY, uwzględniającej warunek skutecznej redukcji dawki steroidów z oryginalną definicją CRR z badania AURORA-2 (ocena 1,5 roczna)						
OBI+SOC vs PBO+SOC	REGENCY (Furie 2025)	CRR, ze skuteczną redukcją dawki steroidów ⁹ [76 tyg.]	58*/135 (42,7%) [34,3; 51,1] ¹⁰	42*/136 (30,9%) [23,1; 38,7] ¹⁰	1,39 (1,01; 1,91) p = 0,0417	0,12 (0,01; 0,23) NNT = 9 (5; 148) p = 0,0378
VCS+SOC vs PBO+SOC	AURORA-2 (CT 2022)	CRR, definicja oryginalna [18 mies.]	74/116 (63,8%) ⁸	46/100 (46,0%) ⁸	1,39 (1,08; 1,79) p = 0,0112	0,18 (0,05; 0,31) NNT = 6 (4; 22) p = 0,0078
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	1,00 (0,67; 1,51)	-0,06 (-0,23; 0,12)
CRR analiza wrażliwości 7: zestawienie zmodyfikowanej definicji CRR z badania REGENCY z oryginalną definicją CRR z badania AURORA-2 (ocena 1,5 roczna)						
OBI+SOC vs PBO+SOC	REGENCY (Rovin 2025a)	CRR, definicja zmodyfikowana (mCRR1) ¹² [76 tyg.]	66*/135 (48,7%) [40,3; 57,2] ¹¹	46*/136 (33,8%) [25,9; 41,8] ¹¹	1,45 (1,08; 1,93) p = 0,0133	0,15 (0,03; 0,27) NNT = 7 (4; 29) p = 0,0108
VCS+SOC vs PBO+SOC	AURORA-2 (CT 2022)	CRR, definicja oryginalna [18 mies.]	74/116 (63,8%) ⁸	46/100 (46,0%) ⁸	1,39 (1,08; 1,79) p = 0,0112	0,18 (0,05; 0,31) NNT = 6 (4; 22) p = 0,0078
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	1,04 (0,71; 1,53)	-0,03 (-0,20; 0,15)
CRR analiza wrażliwości 8: zestawienie definicji CRR REGENCY dopasowanej do AURORA z oryginalną definicją CRR z badań AURORA-1+AURA-LV (analizy końcowe, ocena po 1 lub 1,5 roku)						
OBI+SOC vs PBO+SOC	REGENCY (Furie 2025)	CRR, definicja mAURORA [76 tyg.]	66*/135 (48,7%) [40,3; 57,2] ¹³	46*/136 (33,8%) [25,9; 41,8] ¹³	1,45 (1,08; 1,93) p = 0,0133	0,15 (0,03; 0,27) NNT = 7 (4; 29) p = 0,0108

Porównanie	Badanie (źródło)	Dane wejściowe	Interwencja n/N (%) [95% CI]	Komparator n/N (%) [95% CI]	Porównanie: interwencja vs komparator	
VCS+SOC vs PBO+SOC	AURORA-1+AURA-LV (Arriens 2023)	CRR, definicja oryginalna [1 rok]	117/268 (43,7%) ⁴	62/266 (23,3%) ⁴	1,87 (1,45; 2,42) p < 0,0001	0,20 (0,13; 0,28) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	0,77 (0,52; 1,14)	-0,05 (-0,19; 0,09)
CRR analiza wrażliwości 9: zestawienie oryginalnych definicji CRR z badań REGENCY i AURORA-1+AURA-LV (analizy końcowe, ocena po 1 lub 1,5 roku)						
OBI+SOC vs PBO+SOC	REGENCY (Furie 2025)	CRR, definicja oryginalna [76 tyg.]	62*/135 (46,4%) [38,0; 54,9] ^{6,7}	45*/136 (33,1%) [25,2; 41,0] ^{6,7}	1,39 (1,03; 1,88) p = 0,0328	0,13 (0,01; 0,24) NNT = 8 (5; 78) p = 0,0292
VCS+SOC vs PBO+SOC	AURORA-1+AURA-LV (Arriens 2023)	CRR, definicja oryginalna [1 rok]	117/268 (43,7%) ⁴	62/266 (23,3%) ⁴	1,87 (1,45; 2,42) p < 0,0001	0,20 (0,13; 0,28) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	0,74 (0,50; 1,10)	-0,08 (-0,21; 0,06)
CRR analiza wrażliwości 10: zestawienie oryginalnej definicji CRR z badania REGENCY z alternatywną definicją AURORA-1 (analizy końcowe, ocena po 1 lub 1,5 roku)						
OBI+SOC vs PBO+SOC	REGENCY (Furie 2025)	CRR, definicja oryginalna [76 tyg.]	62*/135 (46,4%) [38,0; 54,9] ^{6,7}	45*/136 (33,1%) [25,2; 41,0] ^{6,7}	1,39 (1,03; 1,88) p = 0,0328	0,13 (0,01; 0,24) NNT = 8 (5; 78) p = 0,0292
VCS+SOC vs PBO+SOC	AURORA-1 (EPAR Lupkynis 2022)	CRR, definicja alternatywna ⁵ [1 rok]	65/179 (36,3%)	38/178 (21,3%)	1,70 (1,21; 2,40) p = 0,0024	0,15 (0,06; 0,24) NNT = 7 (5; 18) p = 0,0015
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	0,82 (0,52; 1,29)	-0,01 (-0,16; 0,13)
CRR analiza wrażliwości 11: zestawienie dodatkowej definicji CRR z badania REGENCY, uwzględniającej warunek skutecznej redukcji dawki steroidów z oryginalną definicją CRR z badań AURORA-1+AURA-LV (analizy końcowe, ocena po 1 lub 1,5 roku)						
OBI+SOC vs PBO+SOC	REGENCY (Furie 2025)	CRR, ze skuteczną redukcją dawki steroidów ⁹ [76 tyg.]	58*/135 (42,7%) [34,3; 51,1] ¹⁰	42*/136 (30,9%) [23,1; 38,7] ¹⁰	1,39 (1,01; 1,91) p = 0,0417	0,12 (0,01; 0,23) NNT = 9 (5; 148) p = 0,0378
VCS+SOC vs PBO+SOC	AURORA-1+AURA-LV (Arriens 2023)	CRR, definicja oryginalna [1 rok]	117/268 (43,7%) ⁴	62/266 (23,3%) ⁴	1,87 (1,45; 2,42) p < 0,0001	0,20 (0,13; 0,28) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	0,74 (0,49; 1,12)	-0,08 (-0,22; 0,06)
CRR analiza wrażliwości 12: zestawienie dodatkowych definicji CRR z badań REGENCY i AURORA-1+AURA-LV, uwzględniających warunki dotyczące redukcji dawek steroidów (analizy końcowe, ocena po 1 lub 1,5 roku)						
OBI+SOC vs PBO+SOC	REGENCY (Furie 2025)	CRR, ze skuteczną redukcją dawki	58*/135 (42,7%) [34,3; 51,1] ¹⁰	42*/136 (30,9%) [23,1; 38,7] ¹⁰	1,39 (1,01; 1,91) p = 0,0417	0,12 (0,01; 0,23) NNT = 9 (5; 148) p = 0,0378

Porównanie	Badanie (źródło)	Dane wejściowe	Interwencja n/N (%) [95% CI]	Komparator n/N (%) [95% CI]	Porównanie: interwencja vs komparator	
		steroidów ($\leq 7,5$ mg/d) ⁹ [76 tyg.]				
VCS+SOC vs PBO+SOC	AURORA-1+AURA-LV (EPAR Lupkynis 2022)	CRR, z redukcją dawki steroidów do ≤ 5 mg/dzień [1 rok]	105/268 (39.2%)	57/266 (21.4%)	1,83 (1,39; 2,41) p < 0,0001	0,18 (0,10; 0,25) NNT = 6 (4; 10) p < 0,0001
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	0,76 (0,50; 1,16)	-0,06 (-0,19; 0,08)
CRR analiza wrażliwości 13: zestawienie zmodyfikowanej definicji CRR z badania REGENCY z oryginalną definicją CRR z badań AURORA-1+AURA-LV (analizy końcowe, ocena po 1 lub 1,5 roku)						
OBI+SOC vs PBO+SOC	REGENCY (Rovin 2025a)	CRR, definicja zmodyfikowana (mCRR1) ¹² [76 tyg.]	66*/135 (48,7%) [40,3; 57,2] ¹¹	46*/136 (33,8%) [25,9; 41,8] ¹¹	1,45 (1,08; 1,93) p = 0,0133	0,15 (0,03; 0,27) NNT = 7 (4; 29) p = 0,0108
VCS+SOC vs PBO+SOC	AURORA-1+AURA-LV (Arriens 2023)	CRR, definicja oryginalna [1 rok]	117/268 (43.7%) ⁴	62/266 (23.3%) ⁴	1,87 (1,45; 2,42) p < 0,0001	0,20 (0,13; 0,28) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	0,77 (0,52; 1,14)	-0,05 (-0,19; 0,09)

- 1 różnica pomiędzy grupami (z dopasowaniem względem czynników stratyfikacyjnych: region geograficzny i rasa): 15,0 p.p. (95% CI: 3,6; 26,5), p=0,0117;
- 2 OR = 2,19 (95% CI: 1,25; 3,83).
- 3 różnica pomiędzy grupami: 12 p.p. (95% CI: -3,4; 28), p=0,115.
- 4 OR = 2,76 (1,88; 4,05), p<0,0001.
- 5 definicja alternatywna: kryteria uznania stabilnej czynności nerek zostały zmienione na brak potwierdzonego pogorszenia eGFR o $\geq 15\%$ względem wartości wyjściowej, zamiast eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² lub brak potwierdzonego pogorszenia o >20% [dotyczy skorygowanego eGFR];
- 6 różnica pomiędzy grupami (z dopasowaniem względem czynników stratyfikacyjnych: region geograficzny i rasa): 13,4 p.p. (95% CI: 2,0; 24,8), p=0,02;
- 7 w tym u 15 pacjentów z grupy interwencji (11,1%) oraz u 34 osób w grupie kontrolnej (25,0%) odnotowano co najmniej jedno zdarzenie przerywające; główne powody, dla których pacjenci nie spełniali kryteriów odpowiedzi to: UPCR $\geq 0,5$ lub eGFR < 85% wartości wyjściowej (54,8% chorych w grupie interwencji oraz 65,4% pacjentów w grupie kontrolnej);
- 8 OR = 2,19 (95% CI: 1,25; 3,83).
- 9 skuteczną redukcję dawki steroidów definiowano jako brak stosowania prednizonu w dawce >7,5 mg dziennie, w tygodniach 64-76;
- 10 różnica pomiędzy grupami (z dopasowaniem): 11,9 p.p. (95% CI: 0,6; 23,2), p=0,04.
- 11 różnica pomiędzy grupami (z dopasowaniem): 15,0 p.p. (95% CI: 3,6; 26,5), p=0,0114;
- 12 dodatkowa definicja CRR, zamiast kryterium stabilnej czynności nerek: „eGFR $\geq 85\%$ wartości wyjściowej”, zastosowano następujące kryterium: „eGFR $\geq 85\%$ wartości wyjściowej lub ≥ 60 ml/min/1,73m²”;
- 13 różnica pomiędzy grupami (z dopasowaniem względem czynników stratyfikacyjnych: region geograficzny i rasa): 15,0 p.p. (95% CI: 3,6; 26,5), p=0,0117.

W analizie głównej uwzględniającej około półtoraroczną obserwację, w badaniu REGENCY, w grupie leczonej obinutuzumabem dodanym do terapii standardowej całkowitą remisję choroby w obrębie nerek (CRR) uzyskano u 48,7% badanych osób, natomiast w grupie kontrolnej, obejmującej chorych otrzymujących placebo + leczenie standardowe, odsetek CRR wyniósł 33,8%. Uzyskane wyniki wskazywały na istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania CRR podczas leczenia OBI+SOC w porównaniu do kontroli; RR = 1,45 (95% CI: 1,08; 1,93), p = 0,0133, NNT = 7. W próbie AURORA-2 natomiast, w analizie wykonanej po 18 miesiącach obserwacji, odsetki CRR były równe 63,8% w grupie interwencji (VCS+SOC)

oraz 46,0% w grupie kontrolnej (PBO+SOC), co również przekładało się na znamienne przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem w odniesieniu do CRR; RR = 1,39 (95% CI: 1,08; 1,79), p = 0,0112, NNT = 6. W porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego, co świadczy o porównywalnej skuteczności obinutuzumabu i woklosporyny w zakresie indukcji całkowitej remisji choroby w obrębie nerek; RR = 1,04 (95% CI: 0,71; 1,53); RD = -0,03 (95% CI: -0,20; 0,15).

W wykonanych analizach wrażliwości nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obinutuzumabem i woklosporyną w zakresie indukowania całkowitej remisji choroby w obrębie nerek u pacjentów z aktywnym TZN, otrzymujących leczenie standardowe. Porównywalna skuteczność obu interwencji utrzymywała się niezależnie od definicji CRR uwzględnionych w analizie oraz od przyjętego okresu obserwacji.

Dodatkowo, wyniki analizy CRR przedstawiono na wykresach poniżej.

Tabela 17. Całkowita odpowiedź nerkowa (PRR); ocena korzyści względnej (RB); porównanie OBI+SOC vs VCS+SOC+.

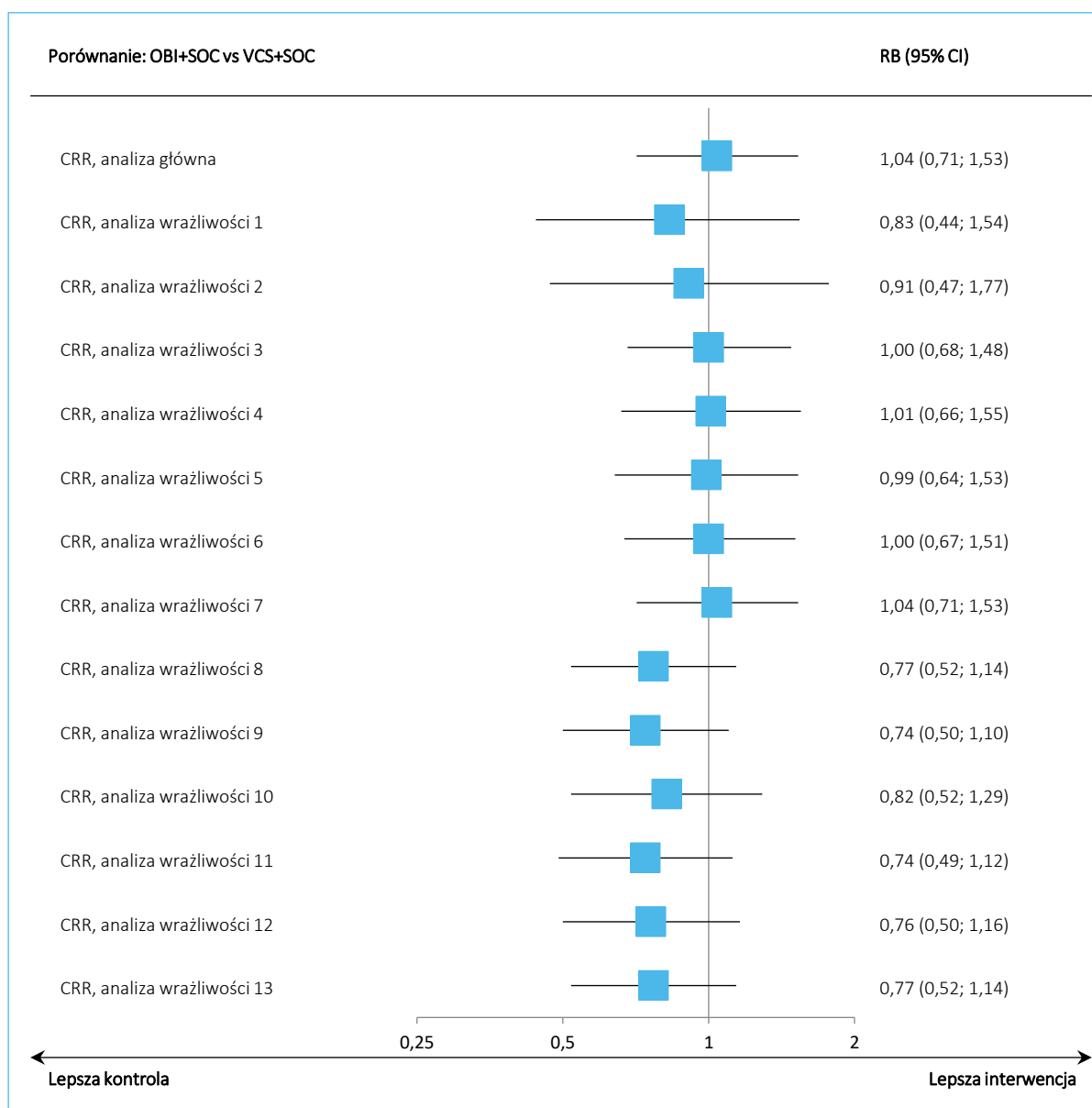
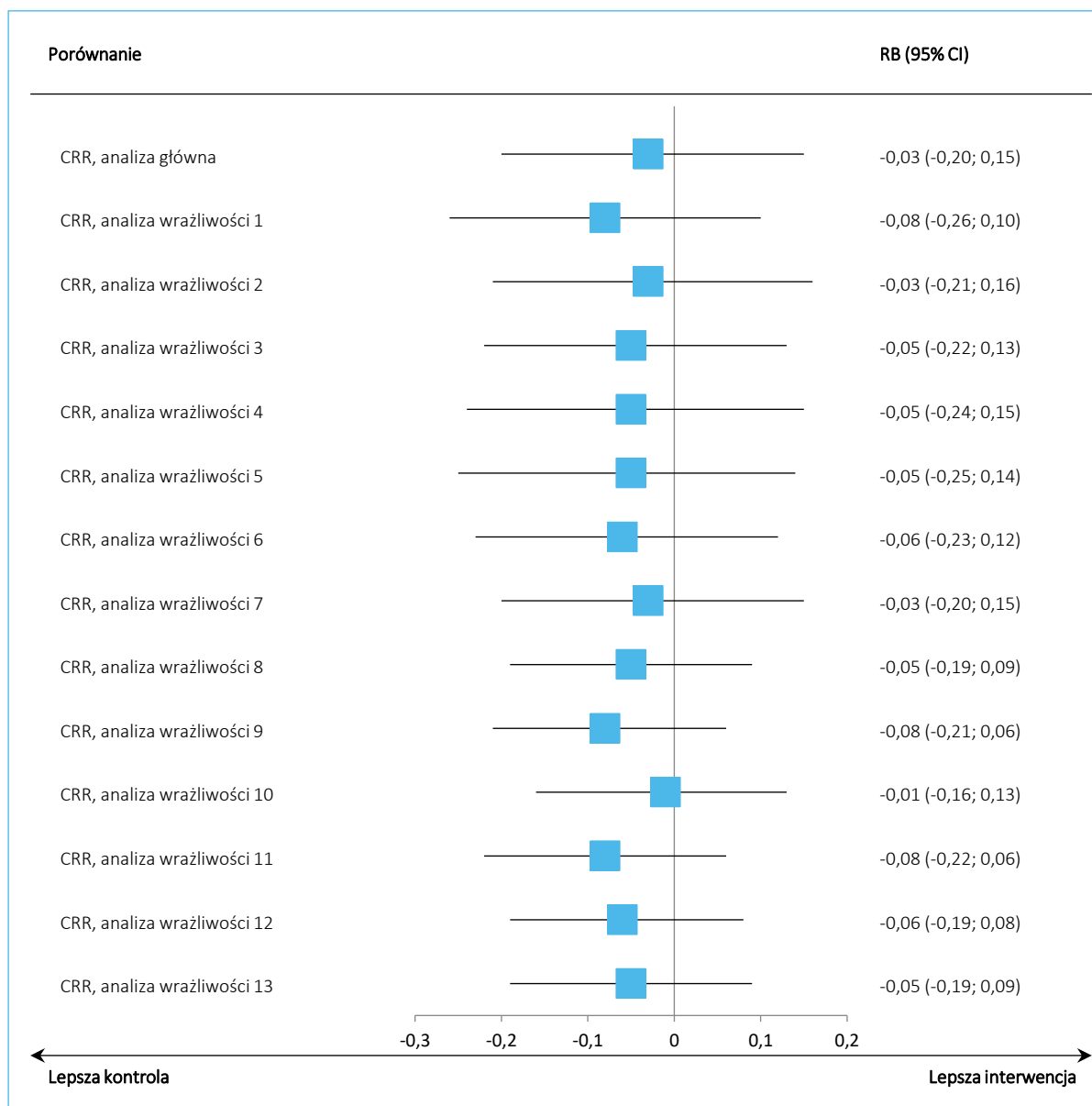


Tabela 18. Całkowita odpowiedź nerkowa (PRR); ocena różnicy ryzyka (RD); porównanie OBI+SOC vs VCS+SOC+.



5.4.2 Częściowa odpowiedź nerkowa (PRR)

Kolejnym parametrem uwzględnionym w ocenie skuteczności klinicznej OBI+SOC vs VCS+SOC jest częściowa odpowiedź nerkowa (PRR, z ang. *Partial Renal Response*).

W badaniach *AURORA-1* i *AURA-LV* jedynym kryterium wymaganym do stwierdzenia częściowej odpowiedzi nerkowej (PRR) było uzyskanie co najmniej 50% redukcji UPCr, względem wartości wyjściowej

(ocena po 1 roku leczenia). Natomiast, w przypadku próby *NOBILITY* do stwierdzenia PRR konieczne było wykazanie $\geq 50\%$ redukcji UPCR oraz uzyskanie poziomu UPCR < 1 (< 3 , przy wyjściowym poziomie UPCR ≥ 3), a także spełnienie dodatkowych warunków: utrzymanie stężenia kreatyniny w surowicy bez wzrostu o 15% względem wartości wyjściowej i stwierdzenie liczby erytrocytów w moczu < 10 komórek w polu widzenia lub zwiększenie ich liczby nieprzekraczające 50%, względem wartości wyjściowej.

Informacje dotyczące analizy PRR zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 19. Częściowa odpowiedź nerkowa (PRR); OBI+SOC vs VCS+SOC (CT 2024, Arriens 2023).

Porównanie	Badanie (źródło)	Dane wejściowe	Interwencja	Komparator	Porównanie: interwencja vs komparator	
			n/N (%) [95% CI]	n/N (%) [95% CI]	RB (95% CI)	RD (95% CI)
OBI+SOC vs PBO+SOC	<i>NOBILITY</i> (CT 2024)	PRR, analiza wykonana w 52 tyg.	35/63 (55,6%) ¹	21/62 (33,9%) ¹	1,64 (1,09; 2,48) p = 0,0186	0,22 (0,05; 0,39) NNT = 5 (3; 22) p = 0,0125
VCS+SOC vs PBO+SOC	<i>AURORA-1 + AURA-LV</i> (Arriens 2023)	PRR, analiza wykonana po 1 roku	186/268 (69,4%) ²	134/266 (50,6%) ²	1,38 (1,19; 1,59) p < 0,0001	0,19 (0,11; 0,27) NNT = 6 (4; 10) p < 0,0001
OBI+SOC vs VCS+SOC	<u>porównanie pośrednie</u>		—	—	1,19 (0,77; 1,84)	0,03 (-0,16; 0,22)

1 różnica pomiędzy grupami: 21,7 p.p. (95% CI: 4,7; 38,7), p=0,0150;

2 OR = 2,26 (95%CI: 1,58; 3,23); p<0,0001.

W badaniu *NOBILITY*, po 52 tygodniach obserwacji leczenia obinutuzumabem lub placebo, dodanym do leczenia standardowego, PRR uzyskano u 55,6% chorych w grupie interwencji oraz u 33,9% pacjentów w grupie kontrolnej, co przekładało się na znamienne przewagę OBI+SOC nad kontrolą; RR = 1,64 (95% CI: 1,09; 2,48); p = 0,0186. Natomiast, w analizie połączonej z prób *AURORA-1*+*AURA-LV*, po roku leczenia VCS+SOC albo PBO+SOC odsetki odpowiedzi wyniosły odpowiednio 69,4% vs 50,6%; a ryzyko względne dla porównania VCS+SOC vs PBO+SOC oszacowano na 1,38 (95% CI: 1,19; 1,59); p < 0,0001. Rozbieżności w poziomie PRR pomiędzy badaniami wynikają z różnic w zastosowanych definicjach PRR: w próbach *AURORA-1* i *AURA-LV* do uznania PRR wystarczające było stwierdzenie $\geq 50\%$ redukcji UPCR, natomiast, w próbie *NOBILITY*, oprócz istotnego zmniejszenia białkomoczu, konieczne było jednoczesne spełnienie dodatkowych warunków, dotyczących stężenia kreatyniny i obrazu osadu moczu.

W wykonanym porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego (PRR); RR = 1,19 (95% CI: 0,77; 1,84), RD = 0,03 (95% CI: -0,16; 0,22).

5.4.3 Zmniejszenie białkomoczu

Zarówno w próbach oceniających obinutuzumab (*REGENCY*, *NOBILITY*), jak i w badaniach dla woklosporyny (*AURORA*, *AURA-LV*), jednym z elementów uwzględnionych w ocenie odpowiedzi nerkowej było zmniejszenie białkomoczu do zakładanego poziomu. Autorzy badań *REGENCY* i *NOBILITY* jako próg odcięcia dla tego parametru przyjęli stosunek białka do kreatyniny w moczu, UPCR <0,5 mg/mg, ocenę prowadzono w oparciu o dobową zbiórkę moczu. W próbach *AURORA* i *AURA-LV* przyjęto kryterium: UPCR ≤0,5 mg/mg w dobowej zbiórce moczu.

Biorąc pod uwagę dostępność danych w publikacjach źródłowych, zdecydowano o zestawieniu ze sobą wyników opisanych powyżej analiz (UPCR <0,5 mg/mg z badań oceniających OBI+SOC vs UPCR ≤0,5 mg/mg z badań dla woklosporyny). Należy mieć jednak na uwadze rozbieżności pomiędzy badaniami dotyczące zakresu UPCR objętego analizą.

Tabela 20. Zmniejszenie białkomoczu; OBI+SOC vs VCS+SOC (*Rovin 2025c*, *Saxena 2024*, *Furie 2022a*, *Arriens 2023*).

Porównanie	Badanie (źródło)	Dane wejściowe	Interwencja n/N (%) [95% CI]	Komparator n/N (%) [95% CI]	Porównanie: interwencja vs komparator	
					RB (95% CI)	RD (95% CI)
<u>Ocena zmniejszenia białkomoczu, wersja 1: ocena 1,5-rocza, na podstawie badań <i>REGENCY</i> i <i>AURORA-2</i></u>						
OBI+SOC vs PBO+SOC	<i>REGENCY</i> (<i>Rovin 2025c</i>)	UPCR <0,5 g/g [76 tyg.] ¹	64*/135 (47,4%)	49*/136 (36,0%)	1,32 (0,99; 1,75) p = 0,0599	0,11 (0,00; 0,23) p = 0,0559
VCS+SOC vs PBO+SOC	<i>AURORA-2</i> (<i>Saxena 2024</i>)	UPCR ≤0,5 mg/mg [18 mies.]	77*/113 (68%)	46*/96 (48%)	1,42 (1,11; 1,81) p = 0,0046	0,20 (0,07; 0,33) NNT = 5 (3; 15) p = 0,0026
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	0,93 (0,64; 1,35)	-0,09 (-0,26; 0,09)
<u>Ocena zmniejszenia białkomoczu, wersja 2: ocena 1-rocza, na podstawie badań <i>NOBILITY</i> i <i>AURORA-1+AURA-LV</i></u>						
OBI+SOC vs PBO+SOC	<i>NOBILITY</i> (<i>Furie 2022a</i>)	UPCR <0,5 g/g [52 tyg.] ¹	33/63 (52%) ²	24/62 (39%) ²	1,35 (0,91; 2,00) p = 0,1303	0,14 (-0,04; 0,31) p = 0,1213
VCS+SOC vs PBO+SOC	<i>AURORA-1+AURA-LV</i> (<i>Arriens 2023</i>)	UPCR ≤0,5 mg/mg [1 rok] ¹	127/268 (47%) ³	65/266 (24%) ³	1,94 (1,52; 2,48) p < 0,0001	0,23 (0,15; 0,31) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	0,70 (0,44; 1,11)	-0,09 (-0,28; 0,10)
<u>Ocena zmniejszenia białkomoczu, wersja 3: ocena 1-rocza, na podstawie badań <i>NOBILITY</i> i <i>AURORA-1+AURA-LV</i>, wariant 2</u>						
OBI+SOC vs PBO+SOC	<i>NOBILITY</i> (<i>Furie 2022a</i>)	UPCR <0,5 g/g [52 tyg.] ¹	33/63 (52%) ¹	24/62 (39%) ¹	1,35 (0,91; 2,00) p = 0,1303	0,14 (-0,04; 0,31) p = 0,1213
VCS+SOC vs PBO+SOC	<i>AURORA-1+AURA-LV</i> (<i>Arriens 2023</i>)	UPCR ≤0,5 mg/mg [1 rok] ⁴	173/268 (64,6%)	111/266 (41,7%)	1,55 (1,31; 1,83) p < 0,0001	0,23 (0,15; 0,31) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001

Porównanie	Badanie (źródło)	Dane wejściowe	Interwencja	Komparator	Porównanie: interwencja vs komparator	
			n/N (%) [95% CI]	n/N (%) [95% CI]	RB (95% CI)	RD (95% CI)
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	0,87 (0,57; 1,34)	-0,09 (-0,28; 0,10)
Ocena zmniejszenia białkomoczu, wersja 4: analizy końcowe (ocena po 1 lub 1,5 roku), badania REGENCY i AURORA-1+AURA-LV						
OBI+SOC vs PBO+SOC	REGENCY (Rovin 2025c)	UPCR <0,5 g/g [76 tyg.] ¹	64*/135 (47,4%)	49*/136 (36,0%)	1,32 (0,99; 1,75) p = 0,0599	0,11 (0,00; 0,23) p = 0,0559
VCS+SOC vs PBO+SOC	AURORA-1+AURA-LV (Arriens 2023)	UPCR ≤0,5 mg/mg [1 rok] ¹	127/268 (47%) ²	65/266 (24%) ²	1,94 (1,52; 2,48) p < 0,0001	0,23 (0,15; 0,31) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	0,68 (0,47; 0,99)	-0,12 (-0,26; 0,03)
Ocena zmniejszenia białkomoczu, wersja 5: analizy końcowe (ocena po 1 lub 1,5 roku), badania REGENCY i AURORA-1+AURA-LV, wariant 2						
OBI+SOC vs PBO+SOC	REGENCY (Rovin 2025c)	UPCR <0,5 g/g [76 tyg.] ¹	64*/135 (47,4%)	49*/136 (36,0%)	1,32 (0,99; 1,75) p = 0,0599	0,11 (0,00; 0,23) p = 0,0559
VCS+SOC vs PBO+SOC	AURORA-1+AURA-LV (Arriens 2023)	UPCR ≤0,5 mg/mg [1 rok] ⁴	173/268 (64,6%)	111/266 (41,7%)	1,55 (1,31; 1,83) p < 0,0001	0,23 (0,15; 0,31) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	0,85 (0,61; 1,18)	-0,11 (-0,26; 0,03)

1 składowa CRR;

2 różnica pomiędzy grupami: 14 (95% CI: -3,6; 31), p=0,102.

3 OR = 3,05 (95% CI: 2,09; 4,46); p<0.0001;

4 odrębny punkt końcowy, parametr uwzględniony w ocenie czasu do uzyskania redukcji UPCR do poziomu ≤0,5 mg/mg.

We wszystkich wariantach analiz, obserwowano brak znamienych statystycznie różnic w skuteczności OBI+SOC i VCS+SOC w zakresie zmniejszania białkomoczu do zakładanego poziomu.

5.4.4 Zmiana eGFR

Do badania REGENCY (i NOBILITY) kwalifikowano pacjentów z eGFR wynoszącym ≥ 30 ml/min/1,73 m², natomiast w przypadku prób AURORA i AURA-LV wymagane było stwierdzenie eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m². Zgodnie z protokołem, we wszystkich analizowanych badaniach wskaźnik filtracji kłębuszkowej powinien zostać obliczony za pomocą wzoru CKD-EPI.

Wśród pacjentów włączonych do badania REGENCY, średnia wyjściowa wartość eGFR była równa 102,8 ml/min/1,73 m² w grupie interwencji oraz 101,9 ml/min/1,73 m² w grupie kontrolnej, u ponad 70% osób w każdej z grup odnotowano eGFR na poziomie ≥ 90 ml/min/1,73 m².

Według autorów badań AURORA i AURA-LV, średnie wyjściowe wartości eGFR wśród analizowanych pacjentów wynosiły nieco ponad 90 ml/min/1,73 m². Na potrzeby prowadzonych analiz, zaplanowano

odcięcie wartości eGFR na poziomie 90 ml/min/1,73 m² i wszystkie wartości powyżej tej granicy, traktowano jako 90 ml/min/1,73 m², co miało pozwolić na uwzględnienie wpływu hiperfiltracji kłębuszkowej na wyniki. Po tej korekcie uzyskano średnie wartości eGFR, wynoszące około 77-78 ml/min/1,73 m², dla każdej z analizowanych grup.

W poniższej tabeli zebrano najważniejsze informacje dotyczące zmiany średniej wartości eGFR w badaniach *REGENCY*, *AURORA* i *AURA-LV*. Należy zaznaczyć, że biorąc pod uwagę dostępność danych i różnice pomiędzy badaniami, dotyczące sposobu oceny tego parametru, niemożliwe było obliczenie efektu dla porównania OBI+SOC vs VCS+SOC.

Tabela 21. Zmiana eGFR; OBI+SOC vs VCS+SOC (*Furie 2025, Rovin 2025b, CT 2022, Rovin 2021, Rovin 2019*).

Porównanie	Badanie (źródło)	Wyniki
OBI+SOC vs PBO+SOC	<i>REGENCY</i> (<i>Furie 2025, Rovin 2025b</i>)	Zmiana średniej wartości eGFR, ocena w 76 tyg.¹ – OBI+SOC: 2,31 ml/min/1,73m² (SE: 2,71) vs PBO+SOC: -1,54 ml/min/1,73m² (SE: 2,71) – różnica pomiędzy grupami²: 3,84 ml/min/1,73m² (95% CI: -1,83; 9,51) Roczny spadek eGFR, ocena na podstawie danych zebranych do 76 tyg.³ – OBI+SOC: -0,71 ml/min/1,73m² (SE: 1,46) vs PBO+SOC: -4,39 ml/min/1,73m² (SE: 1,46) – różnica pomiędzy grupami: 3,68 ml/min/1,73m² (95% CI: -0,35; 7,72), p=0,073
VCS+SOC vs PBO+SOC	<i>AURORA-1, AURA-LV</i> (<i>Rovin 2021, Rovin 2019, Arriens 2023</i>)	Analiza połączona: zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej średnie, skorygowane wartości eGFR utrzymywały się w granicach normy przez cały czas trwania badania; w początkowym okresie leczenia nastąpił spodziewany spadek eGFR w grupach leczonych wolkosporną, z utrzymywaniem się stabilnych wartości po tym okresie, spadek eGFR stanowił najczęściej raportowane zdarzenie niepożądane: 70 (26,2%) vs 25 (9,4%), poważne zdarzenia odnotowano u 7 (2,6%) vs 5 (1,9%) osób. <i>AURORA-1</i>, ocena w 52 tyg.: – w grupie VCS+SOC zaobserwowano spadek eGFR (wartość skorygowana) o 1,5 ml/min/1,73 m² w 2 tygodniu, z powrotem do wartości wyjściowej do 4 tygodnia i utrzymaniem takiego poziomu przez cały czas trwania badania – roczny spadek eGFR (wartość skorygowana), ocena na podstawie danych zebranych w tyg. 4-52: VCS+SOC: 1,0 ml/min/1,73m² vs PBO+SOC: 1,1 ml/min/1,73m² – w obu grupach średnia zmiana eGFR (wartość skorygowana) wyniosła <5 ml/min/1,73 m² <i>AURA-LV</i>, ocena w 48 tyg.: – u pojedynczych pacjentów w grupie VCS+SOC zaobserwowano niewielki spadek eGFR (wartość skorygowana), z powrotem do wartości wyjściowej po zakończeniu leczenia – brak istotnych różnic pomiędzy grupami VCS+SOC vs PBO+SOC, w zakresie zmiany eGFR (wartość skorygowana)
	<i>AURORA-2</i> (<i>CT 2022</i>)	Zmiana eGFR (wartość skorygowana), ocena w 18 mies.: – VCS+SOC [N=114]: -0,2 ml/min/1,73m² (SE: 1,31) vs PBO+SOC [N=96]: 1,6 ml/min/1,73m² (SE: 1,40)⁴ – różnica pomiędzy grupami⁵: -1,8 ml/min/1,73m² (95% CI: -5,1; 1,6), p=0,292

1 dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy;

2 różnica z dopasowaniem względem czynników stratyfikacyjnych (region geograficzny i rasa) oraz wartości wyjściowych.

3 eksploracyjny punkt końcowy

4 przedstawione wartości to: średnie, wyznaczone metodą najmniejszych kwadratów;

5 średnia różnica, wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów.

W czasie trwania badania *REGENCY*, wśród leczonych pacjentów odnotowano niewielkie zmiany eGFR, widoczny był nieco korzystniejszy wpływ obinutuzumabu niż placebo na utrzymywanie czynności nerek, nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (OBI+SOC vs PBO+SOC) w tym zakresie. Czynność nerek leczonych pacjentów została utrzymana w całym analizowanym okresie obserwacji.

Natomiast, w badaniach dla komparatora, w początkowym okresie leczenia woklosporyną zaobserwowano niewielki spadek eGFR, po tym czasie średnie wartości eGFR utrzymywały się na stabilnym poziomie. Zaobserwowane zmiany są charakterystyczne dla pacjentów stosujących inhibitory kalcyneuryny. Przy uwzględnieniu całego czasu leczenia, nie stwierdzono większych zmian wartości eGFR, a różnice pomiędzy obiema grupami były nieistotne statystycznie.

5.4.5 Leczenie ratunkowe

We wszystkich badaniach uwzględnionych w analizie, do stwierdzenia całkowitej remisji TZN konieczne było, aby w analizowanym okresie obserwacji pacjent nie otrzymał ratunkowego leczenia immunosupresyjnego, zastosowanego w celu opanowania zmian związanych z toczniem.

Dane dotyczące pacjentów włączonych do analizowanych badań, u których zastosowano leczenie ratunkowe zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 22. Leczenie ratunkowe; OBI+SOC vs VCS+SOC (*Furie 2025, Furie 2022a, Arriens 2023*).

Porównanie	Badanie (źródło)	Dane wejściowe	Interwencja n/N (%) [95% CI]	Komparator n/N (%) [95% CI]	Porównanie: interwencja vs komparator	
					RD (95% CI)	RD (95% CI)
<u>Ocena stosowania leczenia ratunkowego, wersja 1: analizy końcowe (ocena po 1 lub 1,5 roku), badania <i>REGENCY</i> i <i>AURORA-1+AURA-LV</i></u>						
OBI+SOC vs PBO+SOC	<i>REGENCY</i> (<i>Furie 2025</i>)	Leczenie ratunkowe ¹ [76 tyg.]	8/135 (5,9%) ²	24/136 (17,6%) ³	0,34 (0,16; 0,72) p = 0,0051	-0,12 (-0,19;-0,04) NNH = 9 (6; 24) p = 0,0023
VCS+SOC vs PBO+SOC	<i>AURORA-AURA-LV</i> (<i>Arriens 2023</i>)	Leczenie ratunkowe ⁴ [52 tyg.]	22/268 (8,2%) ⁵	33/266 (12,4%) ⁶	0,66 (0,40; 1,10) p = 0,1140	-0,04 (-0,09; 0,01) p = 0,1100
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	0,51 (0,20; 1,27)	-0,08 (-0,17; 0,02)
<u>Ocena stosowania leczenia ratunkowego, wersja 2: analizy końcowe (ocena po 1 lub 1,5 roku), badania <i>REGENCY</i> i <i>AURORA-1+AURA-LV</i>, wariant 2</u>						
OBI+SOC vs PBO+SOC	<i>REGENCY</i> (<i>Furie 2025</i>)	Leczenie ratunkowe, z wyjątkiem stosowania wyłączone GKS [76 tyg.]	4/135 (3,0%)	20/136 (14,7%)	0,20 (0,07; 0,57) p = 0,0027	-0,12 (-0,18;-0,05) NNH = 9 (6; 20) p = 0,0005

Porównanie	Badanie (źródło)	Dane wejściowe	Interwencja n/N (%) [95% CI]	Komparator n/N (%) [95% CI]	Porównanie: interwencja vs komparator	
VCS+SOC vs PBO+SOC	AURORA-AURA-LV (Arriens 2023)	Leczenie ratunkowe ⁴ [52 tyg.]	22/268 (8,2%) ⁵	33/266 (12,4%) ⁵	0,66 (0,40; 1,10) p = 0,1140	-0,04 (-0,09; 0,01) p = 0,1100
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	0,30 (0,09; 0,98)	-0,08 (-0,16; 0,01)
<u>Ocena stosowania leczenia ratunkowego, wersja 3: ocena 1-rocza, badania NOBILITY i AURORA-1+AURA-LV</u>						
OBI+SOC vs PBO+SOC	NOBILITY (Furie 2022a)	Ratunkowe leczenie immunosupresyjne ⁷ albo przedwczesne zakończenie terapii [52 tyg.]	6/63 (9,5%) ⁶	9/62 (14,5%) ⁶	0,66 (0,25; 1,73) p = 0,3952	-0,05 (-0,16; 0,06) p = 0,3897
VCS+SOC vs PBO+SOC	AURORA-AURA-LV (Arriens 2023)	Leczenie ratunkowe ⁴ [52 tyg.]	22/268 (8,2%) ⁵	33/266 (12,4%) ⁵	0,66 (0,40; 1,10) p = 0,1140	-0,04 (-0,09; 0,01) p = 0,1100
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	0,99 (0,33; 2,97)	-0,01 (-0,13; 0,12)

- 1 jedno ze zdarzeń przerywających uwzględnionych w ocenie CRR; w protokole badania podano że zaostżenia choroby mogą być leczone za pomocą przejściowego zwiększenia dawki kortykosteroidów albo (jeśli badacz uzna, że jest to konieczne) stosowania leczenia ratunkowego w postaci cyklofosfamid, przeciwciał anty-CD20 (rytuksymab, okrelizumab, ofatumumab, obinutuzumab), inhibitora kalcyneuryny (takrolimus, woklosporyna), innej terapii eksperymentalnej, leku biologicznego lub celowanego stosowanego w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego lub nefropatii toczniowej. Kontynuacja terapii obinutuzumabem/placebo jest możliwa jedynie w razie ratunkowego stosowania kortykosteroidów (w tyg. 64-76), w pozostałych przypadkach wymagane jest zakończenie leczenia;
- 2 w tym 5 pacjentów, w ramach leczenia ratunkowego otrzymało wyłącznie GKS;
- 3 w tym 11 pacjentów, w ramach leczenia ratunkowego otrzymało wyłącznie GKS;
- 4 jedno ze zdarzeń przerywających uwzględnionych w ocenie CRR;
- 5 obliczone na podstawie dostępnych danych; w publikacji podano, ilu pacjentów nie otrzymało leczenia ratunkowego (246 z 268 osób w grupie interwencji [92%] vs 233 z 266 pacjentów z grupy kontrolnej [88%]).
- 6 obliczone na podstawie dostępnych danych; w publikacji podano, ilu pacjentów nie otrzymało leczenia ratunkowego ani nie zakończono u nich przedwcześnie terapii (57 z 63 osób w grupie interwencji [91%] vs 53 z 62 pacjentów z grupy kontrolnej [86%]; różnica: 5 p.p. [95% CI: -6,4; 16], p=0,414);
- 7 w tym: cyklofosfamid, przeciwciała monoklonalne anty-CD20 inne niż obinutuzumab i inne terapie stosowane w leczeniu toczenia, które mogą zakłócić ocenę.

W badaniu *REGENCY*, do 76 tygodnia leczenie ratunkowe otrzymało 5,9% chorych z grupy OBI+SOC oraz 17,6% pacjentów włączonych do grupy PBO+SOC. Po wykluczeniu przypadków, w których wystarczające było zastosowanie wyłącznie wyższej dawki glikokortykosteroidów te odsetki spadły do, odpowiednio 3,0% i 14,7%. W analizie *AURORA-1+AURA-LV*, w trakcie 1 roku leczenia ratunkowej terapii immunosupresyjnej wymagało natomiast 8,2% chorych z grupy interwencji oraz 12,4% osób z grupy kontrolnej. W próbie *NOBILITY* było to odpowiednio 9,5% vs 14,5% chorych.

W wykonanym porównaniu pośrednim nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy OBI+SOC i VCS+SOC w odniesieniu do częstości stosowania leczenia ratunkowego. Widoczne było jednak, że zarówno w przypadku obinutuzumabu, jak i woklosporyny, dodanie kolejnego leku do standardowej terapii MMF + GKS skutkowało zmniejszeniem konieczności stosowania leczenia ratunkowego.

5.4.6 Markery aktywności tocznia rumieniowego układowego

Spośród markerów służących do oceny aktywności tocznia rumieniowego układowego, wykonanie porównania pośredniego OBI+SOC vs VCS+SOC było możliwe dla następujących parametrów: zmiana stężenia składowych C3 i C4 dopełniacza. Informacje dotyczące oceny tych parametrów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Markery aktywność tocznia rumieniowego układowego: stężenie składowych dopełniacza C3 i C4; OBI+SOC vs VCS+SOC (*Furie 2022a, Furie 2025a, Rovin 2021*).

Porównanie	Badanie (źródło)	Dane wejściowe	Interwencja n/N (%) [95% CI]	Komparator n/N (%) [95% CI]	Porównanie: interwencja vs komparator MD (95% CI)
Stężenie składowej C3 dopełniacza [mg/dl]					
OBI+SOC vs PBO+SOC	Metaanaliza badań <i>NOBILITY</i> i <i>REGENCY</i> (<i>Furie 2022a, Furie 2025a</i>)	Zmiana stężenia składowej C3 dopełniacza [50-52 tyg.]	bd. ¹	bd. ¹	15,14 (10,07; 20,21); p <0,0001 (model <i>fixed</i> ; p=0,4853, I ² =0,0%) ²
VCS+SOC vs PBO+SOC	<i>AURORA-1</i> (<i>Rovin 2021</i>)	Zmiana stężenia składowej C3 dopełniacza [1 rok]	15,8 (11,1; 20,5) ³ [N=161]	13,1 (8,2; 18,0) ³ [N=149]	2,7 (-3,0; 8,5), p=0,352 ⁴
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie	—	—	—	12,44 (4,77; 20,11)*
Stężenie składowej C4 dopełniacza [mg/dl]					
OBI+SOC vs PBO+SOC	Metaanaliza badań <i>NOBILITY</i> i <i>REGENCY</i> (<i>Furie 2022a, Furie 2025a</i>)	Zmiana stężenia składowej C4 dopełniacza [50-52 tyg.]	bd. ⁵	bd. ⁵	6,72 (3,01;10,43); p = 0,0004 (model <i>random</i> , p=0,0776; I ² =67,9%) ⁶
VCS+SOC vs PBO+SOC	<i>AURORA-1</i> (<i>Rovin 2021</i>)	Zmiana stężenia składowej C4 dopełniacza [1 rok]	3,4 (1,9; 4,9) ³ [N=161]	3,0 (1,4; 4,5) ³ [N=149]	0,4 (-1,3; 2,2); p=0,629 ⁴
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie	—	—	—	6,32 (2,22; 10,42)*

1 w metaanalizie uwzględniono dane pochodzące z badań *REGENCY* i *NOBILITY*, autorzy próby *REGENCY* nie podali średnich wartości liczbowych zmian tego parametru dla każdej z grup, a jedynie obliczoną różnicę pomiędzy grupami; natomiast w próbie *NOBILITY* średnia zmiana stężenia składowej C3 dopełniacza wyniosła 30 mg/dl (SE: 3,4) [n=63] w grupie interwencji oraz 12 mg/dl (SE: 3,5) [n=62] w grupie kontrolnej;

2 obliczanie na podstawie dostępnych danych; wartość obliczona przez autorów próby *NOBILITY* to 18 mg/dl (95% CI: 8,0; 27), p <0,001 (analiza kowariancji; z dopasowaniem względem wartości wyjściowej oraz czynników stratyfikacyjnych [rasa, region geograficzny]) (*Furie 2022a*); natomiast wartość obliczona przez autorów próby *REGENCY* to 0,14 g/l (95% CI: 0,08, 0,20) (*Furie 2025a*);

3 średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów.

4 obliczenia autorów, średnia różnica wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów;

5 w metaanalizie uwzględniono dane pochodzące z badań *REGENCY* i *NOBILITY*, autorzy próby *REGENCY* nie podali średnich wartości liczbowych zmian tego parametru dla każdej z grup, a jedynie obliczoną różnicę pomiędzy grupami; natomiast w próbie *NOBILITY* średnia zmiana stężenia składowej C4 dopełniacza wyniosła 9,7 mg/dl (SE: 1,3) [n=63] w grupie interwencji oraz 0,8 mg/dl (SE: 1,3) [n=62] w grupie kontrolnej;

6 obliczanie na podstawie dostępnych danych; wartość obliczona przez autorów próby *NOBILITY* to 8,8 mg/dl (95% CI: 5,2; 12), p <0,001 (analiza kowariancji; z dopasowaniem względem wartości wyjściowej oraz czynników stratyfikacyjnych [rasa, region geograficzny]) (*Furie 2022a*); natomiast wartość obliczona przez autorów próby *REGENCY* to 0,05 g/l (95% CI: 0,02, 0,07) (*Furie 2025a*).

Dla pacjentów z aktywnym toczniem rumieniowatym układowym i zajęciem nerek w jego przebiegu charakterystyczne jest obniżenie stężeń składowych dopełniacza (C3, C4). W wykonanych analizach, uwzględniających około 1-roczną obserwację, wykazano, że leczenie obinutuzumabem dodanym do terapii standardowej skutkowało istotnie większą poprawą w zakresie ocenianych parametrów niż terapia VCS+SOC; różnica wyniosła MD = 12,44 mg/dl (95% CI :4,77; 20,11) dla oceny stężenia składowej C3 dopełniacza oraz MD = 6,32 mg/dl (95% CI: 2,22; 10,42) dla składowej C4 dopełniacza.

5.5 Bezpieczeństwo

We wszystkich ocenianych badaniach, w analizach bezpieczeństwa uwzględniano populacje włączonych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku lub placebo, analizowanych zgodnie z rzeczywiście otrzymanym leczeniem. Zgodnie z przyjętym podejściem, analogicznie jak w przypadku skuteczności klinicznej, w porównaniach bezpieczeństwa VCS+SOC vs OBI+SOC uwzględniano dostępne dane ze strony obinutuzumabu (*REGENCY*: ocena po 76 tygodniach obserwacji, *NOBILITY*: ocena w 52 tygodniu) z odpowiednimi danymi dla woklosporyny, uwzględniającymi jak najlepiej dopasowany okres obserwacji (ocena po 1 roku w próbach *AURORA-1* i *AURA-LV*, ocena uwzględniająca do 2 lat leczenia z *AURORA-2*). Tam, gdzie było to możliwe metaanalizowano dane pochodzące z obu badań dla obinutuzumabu – przy uwzględnieniu zgodnych definicji punktu końcowego oraz takich samych lub zbliżonych okresów obserwacji. Dane dotyczące prób *REGENCY* i *NOBILITY* pochodziły z publikacji *Furie 2025* i doniesienia konferencyjnego *Furie 2019*, a źródła danych dla prób *AURORA-1&2* i *AURA-LV* stanowiły publikacja *Arriens 2023*, dokument *EPAR Lupkynis 2022* i doniesienie konferencyjne *Saxena 2021*. Biorąc pod uwagę dostępność danych w publikacjach źródłowych dla obinutuzumabu i komparatora, ocenie poddano ryzyko występowania ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych i zakażeń, co szczegółowo opisano w dalszej części rozdziału.

W badaniu *REGENCY*, jako AESI dla obinutuzumabu (przeciwciało monoklonalne annty-CD20) zdefiniowano reakcje związane z wlewem, zakażenia ≥ 3 stopnia, reaktywację zakażenia HBV lub postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię, neutropenię oraz małopłytkowość związane z leczeniem, perforację żołądka/jelit, pogorszenie wcześniej występującej choroby serca, potencjalne polekowe uszkodzenie wątroby (według kryteriów Hy'a) i podejrzaną transmisję czynnika chorobotwórczego przez obinutuzumab/placebo. Natomiast, zdarzenia szczególnego zainteresowania dla woklosporyny (inhibitor kalcyneuryny) stanowiły: zmniejszenie wartości eGFR, nadciśnienie, niedokrwistość, alopecia, drżenie,

napady padaczkowe, hiperglikemia, wydłużenie QTc, tylna odwracalna encefalopatia oraz aplazja czerwonych krwinek. Ze względu na różnice w zestawach AEs szczególnego zainteresowania, zdefiniowanych przez autorów poszczególnych badań oraz rzadkość występowania większości spośród tych zdarzeń, raportowanie danych pozwalających na porównanie częstości występowania AESI pomiędzy badaniami było ograniczone. Zarówno w przypadku badań oceniających obinutuzumab, jak i w próbach dla woklosporyny, autorzy podali, że zaobserwowany profil bezpieczeństwa badanego leku był zgodny z oczekiwaniami; nie odnotowano nowych, niezidentyfikowanych dotychczas sygnałów bezpieczeństwa.

5.5.1 Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

5.5.1.1 AEs ogółem

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące oceny ryzyka występowania dowolnych zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów leczonych OBI+SOC albo VCS+SOC; w analizie wykorzystano wyniki badań *REGENCY* i *NOBILITY* oraz wyniki połączonej analizy *AURORA-1+AURA-LV*.

Tabela 24. Ocena bezpieczeństwa; ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych – AEs ogółem; OBI+SOC vs VCS+SOC (*Furie 2019, Furie 2025, Arriens 2023*).

Porównanie	Badanie (źródło)	Dane wejściowe	Interwencja	Komparator	Porównanie: interwencja vs komparator	
			n/N (%) [95% CI]	n/N (%) [95% CI]	RR (95% CI)	RD (95% CI)
OBI+SOC vs PBO+SOC	Metaanaliza badań <i>NOBILITY</i> i <i>REGENCY</i> (<i>Furie 2019, Furie 2025</i>)	AEs [52 lub 76 tyg.]	181/199 ¹ (90,9%)*	169/194 ² (87,1%)*	1,04 (0,97; 1,12), p = 0,2251 (model <i>fixed</i> , p=0,9594, I ² =0,0%)	0,04 (-0,02; 0,10), p = 0,2232 (model <i>fixed</i> , p=0,9349, I ² =0,0%)
VCS+SOC vs PBO+SOC	<i>AURORA-1+AURA-LV</i> (<i>Arriens 2023</i>)	AEs [1 rok]	244/267 (91,4%)	232/266 (87,2%)	1,05 (0,99; 1,11) p = 0,1205	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1188
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	1,00 (0,91; 1,09)	0,00 (-0,08; 0,08)

- 1 w metaanalizie uwzględniono dane pochodzące z badań *REGENCY* i *NOBILITY*, dowolne AE odnotowano u 55 z 63 chorych z próby *NOBILITY* (*Furie 2019*) oraz u 126 spośród 136 osób włączonych do próby *REGENCY* (*Furie 2025*);
- 2 w metaanalizie uwzględniono dane pochodzące z badań *REGENCY* i *NOBILITY*, dowolne AE odnotowano u 52 z 62 chorych z próby *NOBILITY* (*Furie 2019*) oraz u 117 spośród 132 osób włączonych do próby *REGENCY* (*Furie 2025*);

Dodanie obinutuzumabu albo woklosporyny do standardowego leczenia nefropatii toczniowej nie wiązało się z istotnym wzrostem częstości występowania dowolnych AEs, w porównaniu do stosowania wyłącznie leczenia standardowego i placebo. W porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC, odnotowano brak znamienych różnic pomiędzy interwencjami (OBI+SOC vs VCS+SOC) w zakresie ryzyka występowania AEs w dowolnym stopniu nasilenia: RR = 1,00 (95% CI: 0,91; 1,09); RD = 0,00 (95% CI: -0,08; 0,08).

5.5.1.2 AEs prowadzące do zakończenia leczenia

W kolejnej tabeli zebrano dostępne dane odnoszące się do oceny AEs prowadzących do zakończenia leczenia. Wyniki badania *REGENCY* zestawiono z wynikami uzyskanymi w badaniach dla woklosporyny, z uwzględnieniem jak najlepiej dopasowanych okresów obserwacji.

Tabela 25. Ocena bezpieczeństwa; ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych – AEs prowadzące do zakończenia leczenia; OBI+SOC vs VCS+SOC (*Furie 2025, Arriens 2023, Saxena 2021*).

Porównanie	Badanie (źródło)	Dane wejściowe	Interwencja	Komparator	Porównanie: interwencja vs komparator	
			n/N (%) [95% CI]	n/N (%) [95% CI]	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Wariant 1: ocena po 1 lub 1,5 roku, na podstawie badań <i>REGENCY</i> i <i>AURORA-1+AURA-LV</i>						
OBI+SOC vs PBO+SOC	<i>REGENCY</i> (<i>Furie 2025</i>)	AEs prowadzące do zakończenia leczenia OBI/PBO [76 tyg.]	10/136 (7,4%)	5/132 (3,8%)	1,94 (0,68; 5,53) p = 0,2141	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,2009
VCS+SOC vs PBO+SOC	<i>AURORA-1+AURA-LV</i> (<i>Arriens 2023</i>)	AEs prowadzące do zakończenia stosowa- nia badanego leku [1 rok]	36/267 (13,5%) ¹	35/266 (13,2%) ¹	1,02 (0,66; 1,58) p = 0,9120	0,00 (-0,05; 0,06) p = 0,9120
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	1,89 (0,61; 5,88)	0,03 (-0,05; 0,11)
Wariant 2: ocena po 1,5 roku albo 2 latach, na podstawie badań <i>REGENCY</i> i <i>AURORA-2</i>						
OBI+SOC vs PBO+SOC	<i>REGENCY</i> (<i>Furie 2025</i>)	AEs prowadzące do zakończenia leczenia OBI/PBO [76 tyg.]	10/136 (7,4%)	5/132 (3,8%)	1,94 (0,68; 5,53) p = 0,2141	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,2009
VCS+SOC vs PBO+SOC	<i>AURORA-2</i> (<i>Saxena 2021</i>)	AEs prowadzące do zakończenia stosowa- nia badanego leku [do 2 lat]	4/116 (3,4%)	9/100 (9,0%)	0,38 (0,12; 1,21) p = 0,1012	-0,06 (-0,12; 0,01) p = 0,0950
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	5,07 (1,07; 23,93)	0,09 (0,01; 0,18) NNH = 12 (6; 100)

1 pomimo że ogólna częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia była podobna wśród pacjentów leczonych OBI+SOC oraz u chorych leczonych PBO+SOC, widoczne były różnice w zakresie poszczególnych rodzajów zdarzeń wymagających odstawienia leczenia; w grupie VCS+SOC były to: zmniejszenie GFR (10 pacjentów; 3,7%; w grupie kontrolnej było to 5 pacjentów; 1,9%), pogorszenie czynności nerek (5 pacjentów; w grupie kontrolnej było to 4 pacjentów) i zapalenie płuc (3 pacjentów; w grupie kontrolnej było to 2 pacjentów). Natomiast w grupie PBO+SOC najczęściej obserwowanym AEs prowadzącym do zakończenia leczenia była nefropatia toczniowa (6 pacjentów; 2,3%; w grupie interwencji było to 2 pacjentów; 0,7%). W grupie kontrolnej częściej niż w grupie interwencji obserwowano również przypadki zakończenia leczenia z powodu białkomoczu (5 vs 0 pacjentów) i TRU (3 vs 1 pacjentów).

W porównaniu pośrednim uwzględniającym wyniki analiz końcowych badań *REGENCY* i *AURORA-1+AURA-LV* (ocena po 1 lub 1,5 roku leczenia), nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w ryzyku występowania AEs wymagających trwałego zakończenia leczenia; RR = 1,89 (95% CI: 0,61; 5,88). W drugim wariancie analizy stwierdzono natomiast istotnie wyższe ryzyko występowania takich zdarzeń wśród pacjentów leczonych OBI+SOC niż u chorych stosujących VCS+SOC; RR = 5,07 (95% CI: 1,07; 23,93). Należy mieć jednak na uwadze fakt, że w tym przypadku ze strony

woklosporyny, uwzględnione zostały wyniki próby *AURORA-2*, stanowiącej fazę przedłużoną badania *AURORA-1*, do której kwalifikowano wyłącznie pacjentów, którzy ukończyli całe leczenie zaplanowane w poprzednim etapie. Jako że pacjenci wymagający trwałego odstawienia leczenia w pierwszym roku terapii (*AURORA-1*), nie byli włączani do tej populacji, uzyskane wyniki mogą nie być w pełni miarodajne.

5.5.1.3 SAEs

W kolejnej tabeli przedstawiono informacje dotyczące oceny ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) występujących u pacjentów leczonych obinutuzumabem albo woklosporyną, dodanymi do leczenia standardowego.

Tabela 26. Ocena bezpieczeństwa; ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych – SAEs; OBI+SOC vs VCS+SOC (*Furie 2019, Furie 2025, Arriens 2023*).

Porównanie	Badanie (źródło)	Dane wejściowe	Interwencja	Komparator	Porównanie: interwencja vs komparator	
			n/N (%) [95% CI]	n/N (%) [95% CI]	RR (95% CI)	RD (95% CI)
OBI+SOC vs PBO+SOC	Metaanaliza badań <i>NOBILITY</i> i <i>REGENCY</i> (<i>Furie 2019, Furie 2025</i>)	SAEs [52 lub 76 tyg.]	53/199 ¹ (26,6%)*	37/194 ² (19,1%)*	1,16 (0,46; 2,96); p = 0,7504 (model <i>random</i> , p=0,0341, I ² =77,7%)	0,04 (-0,16; 0,25); p = 0,6894 (model <i>random</i> , p=0,0144, I ² =83,3%)
VCS+SOC vs PBO+SOC	<i>AURORA-1</i> + <i>AURA-LV</i> (<i>Arriens 2023</i>)	SAEs [1 rok]	61/267 (22,8%)	50/266 (18,8%)	1,22 (0,87; 1,70) p = 0,2510	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2490
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie	–	–	–	0,96 (0,35; 2,58)	0,00 (-0,22; 0,22)

1 w metaanalizie uwzględniono dane pochodzące z badań *REGENCY* i *NOBILITY*, co najmniej jedno SAE odnotowano u 9 z 63 chorych z próby *NOBILITY* (*Furie 2019*) oraz u 44 spośród 136 osób włączonych do próby *REGENCY* (*Furie 2025*);

2 w metaanalizie uwzględniono dane pochodzące z badań *REGENCY* i *NOBILITY*, co najmniej jedno SAE odnotowano u 13 z 62 chorych z próby *NOBILITY* (*Furie 2019*) oraz u 24 spośród 132 osób włączonych do próby *REGENCY* (*Furie 2025*);

W porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w zakresie ryzyka występowania ciężkich (*serious*) AEs podczas leczenia; RR = 0,96 (95% CI: 0,35; 1,58); RD = 0,00 (95% CI: -0,22; 0,22).

5.5.1.4 Zgony

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące oceny ryzyka zgonów pacjentów leczonych OBI+SOC albo VCS+SOC.

Tabela 27. Ocena bezpieczeństwa; ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych – zgony; OBI+SOC vs VCS+SOC (Furie 2019, Furie 2025, Arriens 2023).

Porównanie	Badanie (źródło)	Dane wejściowe	Interwencja	Komparator	Porównanie: interwencja vs komparator	
			n/N (%) [95% CI]	n/N (%) [95% CI]	RR (95% CI)	RD (95% CI)
OBI+SOC vs PBO+SOC	Metaanaliza badań <i>NOBILITY</i> i <i>REGENCY</i> (Furie 2019, Furie 2025)	Zgony [52 lub 76 tyg.]	3/199 ¹ (1,5%)*	3/194 ² (1,5%)*	0,98 (0,22; 4,27); p = 0,9747 (model <i>fixed</i> , p=0,1585, I ² =49,7%)	0,00 (-0,03; 0,03); p = 0,9768 (model <i>fixed</i> , p=0,1194, I ² =58,8%)
VCS+SOC vs PBO+SOC	<i>AURORA-1</i> + <i>AURA-LV</i> (Arriens 2023)	Zgony [1 rok]	11/267 (4,1%) ^{3,4}	6/266 (2,3%) ^{3,4}	1,83 (0,69; 4,87) p = 0,2284	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2198
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie	—	—	—	0,53 (0,09; 3,14)	-0,02 (-0,06; 0,02)

- 1 w metaanalizie uwzględniono dane pochodzące z badań *REGENCY* i *NOBILITY*, zgon wystąpił u 3 spośród 136 osób włączonych do próby *REGENCY* (Furie 2025) oraz u ani jednego chorego z próby *NOBILITY* (Furie 2019);
- 2 w metaanalizie uwzględniono dane pochodzące z badań *REGENCY* i *NOBILITY*, zgon wystąpił u 2 z 62 chorych z próby *NOBILITY* (Furie 2019) oraz u 1 spośród 132 osób włączonych do próby *REGENCY* (Furie 2025);
- 3 według badaczy, wszystkie zgony zostały uznane za zdarzenia wieloczynnikowe, niezwiązane ze stosowanym leczeniem;
- 4 autorzy publikacji Arriens 2023 zwrócili uwagę na wyższą śmiertelność stwierdzoną w badaniu *AURA-LV* (szczególnie w grupie interwencji) niż w próbie *AURORA-1*. Zauważono, że większość zgonów odnotowanych w próbie *AURA-LV* (82%) dotyczyła pacjentów leczonych w kilku ośrodkach w Bangladeszu, na Sri Lance i Filipinach, z bardziej zaawansowaną chorobą wyjściową. Zauważono, że spośród tych pacjentów więcej osób zostało włączonych do grupy VCS+SOC niż do grupy kontrolnej. Wspomniane ośrodki nie zostały uwzględnione w badaniu *AURORA-1*.

W porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy grupami w częstości zgonów leczonych pacjentów; RR = 0,53 (95% CI: 0,09; 3,14); RD = -0,02 (95% CI: -0,06; 0,02).

5.5.2 Najczęstsze AEs

Jak podali autorzy połączonej analizy badań *AURORA-1*+*AURA-LV*, zarówno wśród pacjentów leczonych woklosporyną +SOC, jak i u chorych otrzymujących placebo + leczenie standardowe, najczęściej obserwowaną kategorią zdarzeń niepożądanych były zakażenia i zarażenia pasożytnicze. Autorzy próby *REGENCY* również wymienili zakażenia jako jedno z najczęstszych AEs obserwowanych u włączonych pacjentów. Pozwoliło to na porównanie częstości występowania zakażeń u pacjentów z nefropatią toczniową, leczonych OBI+SOC albo VCS+SOC – dane przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 28. Ocena bezpieczeństwa; najczęstsze AEs – zakażenia; OBI+SOC vs VCS+SOC (Furie 2025, Arriens 2023).

Porównanie	Badanie (źródło)	Dane wejściowe	Interwencja	Komparator	Porównanie: interwencja vs komparator	
			n/N (%) [95% CI]	n/N (%) [95% CI]	RB (95% CI)	RD (95% CI)
Wariant 1: ocena po 1 lub 1,5 roku, na podstawie badań <i>REGENCY</i> i <i>AURORA-1+AURA-LV</i>						

Porównanie	Badanie (źródło)	Dane wejściowe	Interwencja	Komparator	Porównanie: interwencja vs komparator	
			n/N (%) [95% CI]	n/N (%) [95% CI]	RB (95% CI)	RD (95% CI)
OBI+SOC vs PBO+SOC	REGENCY (Furie 2025)	Zakażenia [76 tyg.]	98/136 (72,1%)	81/132 (61,4%)	1,17 (0,99; 1,39) p = 0,0657	0,11 (-0,01; 0,22) p = 0,0617
VCS+SOC vs PBO+SOC	AURORA-1+AURA-LV (Arriens 2023)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze [52 tyg.]	166/267 (62,2%)	146/266 (54,9%)	1,13 (0,98; 1,31) p = 0,0890	0,07 (-0,01; 0,16) p = 0,0870
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	1,04 (0,83; 1,30)	0,03 (-0,11; 0,17)
Wariant 2: ocena po 1 lub 1,5 roku, na podstawie badań REGENCY i AURORA-1+AURA-LV, z wykluczeniem przypadków CO-VID-19 odnotowanych u pacjentów włączonych do próby REGENCY						
OBI+SOC vs PBO+SOC	REGENCY (Furie 2025)	Zakażenia, z wykluczeniem przypadków COVID-19 [76 tyg.]	84/136 (61,8%)	71/132 (53,8%)	1,15 (0,93; 1,41) p = 0,1886	0,08 (-0,04; 0,20) p = 0,1849
VCS+SOC vs PBO+SOC	AURORA-1+AURA-LV (Arriens 2023)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze [52 tyg.]	166/267 (62,2%)	146/266 (54,9%)	1,13 (0,98; 1,31) p = 0,0890	0,07 (-0,01; 0,16) p = 0,0870
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	1,01 (0,79; 1,30)	0,01 (-0,14; 0,15)

W analizowanym okresie obserwacji, co najmniej jedno zakażenie wystąpiło u 62,2% chorych włączonych do grup interwencji badań AURORA-1 i AURA-LV oraz u 54,9% pacjentów z grup kontrolnych tych badań. Natomiast, w próbie REGENCY odsetki pacjentów z dowolnym zakażeniem wyniosły 72,1% dla grupy OBI+SOC oraz 61,4% dla grupy PBO+SOC, a po wykluczeniu przypadków COVID-19: 61,8% chorych z grupy interwencji oraz 53,8% osób z grupy kontrolnej. Niezależnie od wariantu analizy (przy uwzględnieniu przypadków COVID-19 z badania REGENCY albo po ich wykluczeniu), nie obserwowano różnic pomiędzy interwencjami OBI+SOC vs VCS+SOC, w zakresie ryzyka występowania zakażeń, w dowolnym stopniu nasilenia; RR = 1,04 (95% CI: 0,83; 1,30) albo RR = 1,01 (95% CI: 0,79; 1,30).

5.5.3 SAEs

W tabeli poniżej zebrano informacje dotyczące występowania ciężkich (*serious*) zakażeń obserwowanych u pacjentów leczonych obinutuzumabem albo woklosporyną dodanym do leczenia standardowego.

Tabela 29. Ocena bezpieczeństwa; SAEs – zakażenia; OBI+SOC vs VCS+SOC (Furie 2019, Furie 2025, Arriens 2023).

Porównanie	Badanie (źródło)	Dane wejściowe	Interwencja	Komparator	Porównanie: interwencja vs komparator	
			n/N (%) [95% CI]	n/N (%) [95% CI]	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Wariant 1: ocena na podstawie metaanalizy badań <i>REGENCY</i> i <i>NOBILITY</i> vs <i>AURORA-1+AURA-LV</i>						
OBI+SOC vs PBO+SOC	Metaanaliza badań <i>NOBILITY</i> i <i>REGENCY</i> (<i>Furie 2019, Furie 2025</i>)	Ciężkie zakażenia [52 lub 76 tyg.]	24/199 ¹ (12,1%)*	18/194 ² (9,3%)*	0,61 (0,03; 11,38); p = 0,7420 (model <i>random</i> , p=0,0066, I ² =86,4%)	-0,01 (-0,22; 0,20); p = 0,9341 (model <i>random</i> , p=0,0004, I ² =91,9%)
VCS+SOC vs PBO+SOC	<i>AURORA-1+AURA-LV</i> (<i>Arriens 2023</i>)	Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze [1 rok]	27/267 (10,1%)	27/266 (10,2%)	1,00 (0,60; 1,65) p = 0,9884	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9884
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	0,61 (0,03; 11,93)	-0,01 (-0,22; 0,21)
Wariant 2: ocena na podstawie metaanalizy badań <i>REGENCY</i> i <i>NOBILITY</i> vs <i>AURORA-1+AURA-LV</i> , z wykluczeniem przypadków COVID-19 odnotowanych u pacjentów włączonych do próby <i>REGENCY</i>						
OBI+SOC vs PBO+SOC	Metaanaliza badań <i>NOBILITY</i> i <i>REGENCY</i> (<i>Furie 2019, Furie 2025</i>)	Ciężkie zakażenia ³ [52 lub 76 tyg.]	16/199 ⁴ (8,0%)*	18/194 ⁵ (9,3%)*	0,51 (0,04; 6,05); p = 0,5900 (model <i>random</i> , p=0,0218, I ² =81,0%)	-0,04 (-0,18; 0,11); p = 0,6224 (model <i>random</i> , p=0,0097, I ² =85,0%)
VCS+SOC vs PBO+SOC	<i>AURORA-1+AURA-LV</i> (<i>Arriens 2023</i>)	Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze [1 rok]	27/267 (10,1%)	27/266 (10,2%)	1,00 (0,60; 1,65) p = 0,9884	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9884
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	0,51 (0,04; 6,39)	-0,04 (-0,19; 0,12)

1 w metaanalizie uwzględniono dane pochodzące z badań REGENCY i NOBILITY, ciężkie zakażenia odnotowano u 1 z 63 chorych z próby NOBILITY (Furie 2019) oraz u 23 spośród 136 osób włączonych do próby REGENCY (Furie 2025);

2 w metaanalizie uwzględniono dane pochodzące z badań REGENCY i NOBILITY, ciężkie zakażenie odnotowano u 8 z 62 chorych z próby NOBILITY (Furie 2019) oraz u 10 spośród 132 osób włączonych do próby REGENCY (Furie 2025);

3 po wykluczeniu ciężkich przypadków COVID-19;

4 w metaanalizie uwzględniono dane pochodzące z badań REGENCY i NOBILITY, ciężkie zakażenia odnotowano u 1 z 63 chorych z próby NOBILITY (Furie 2019) oraz u 15 spośród 136 osób włączonych do próby REGENCY [po wykluczeniu przypadków COVID-19] (Furie 2025);

5 w metaanalizie uwzględniono dane pochodzące z badań REGENCY i NOBILITY, ciężkie zakażenie odnotowano u 8 z 62 chorych z próby NOBILITY (Furie 2019) oraz u 10 spośród 132 osób włączonych do próby REGENCY [bez przypadków COVID-19] (Furie 2025).

W wykonanych porównaniach nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy interwencjami OBI+SOC vs VCS+SOC w częstości występowania ciężkich zakażeń. Takie zależności obserwowano w analizie uwzględniającej wszystkie ciężkie zakażenia odnotowane w ocenianych badaniach (RR = 0,61 [95% CI: 0,03; 11,93]) oraz w dodatkowej analizie, z której wykluczono przypadki COVID-19 obserwowane w przebiegu próby REGENCY (RR = 0,51 [95% CI: 0,04; 6,39]).

W kolejnej tabeli przedstawiono informacje odnoszące się do ryzyka występowania pozostałych ciężkich (serious) zdarzeń niepożądanych, możliwych do porównania na podstawie dostępnych danych.

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 30. Ocena bezpieczeństwa; poszczególne SAEs; OBI+SOC vs VCS+SOC (Furie 2025, EPAR Lupkynis 2022).

Porównanie	Badanie (źródło)	Dane wejściowe	Interwencja	Komparator	Porównanie: interwencja vs kompara- tor	
			n/N (%) [95% CI]	n/N (%) [95% CI]	RB (95% CI)	RD (95% CI)
Zapalenie płuc [SAE]						
OBI+SOC vs PBO+SOC	REGENCY (Furie 2025)	Zapalenie płuc [76 tyg.]	4/136 (2,9%)	3/132 (2,3%)	1,29 (0,30; 5,67) p = 0,7324	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,7310
VCS+SOC vs PBO+SOC	AURORA-1+AURA-LV (EPAR Lupkynis 2022)	Zapalenie płuc [1 rok]	11/267 (4,1%)	10/266 (3,8%)	1,10 (0,47; 2,54) p = 0,8307	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8306
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		–	–	1,18 (0,22; 6,46)	0,00 (-0,05; 0,05)
Zakażenie układu moczowego [SAE]						
OBI+SOC vs PBO+SOC	REGENCY (Furie 2025)	Zakażenie układu moczowego [76 tyg.]	4/136 (2,9%)	2/132 (1,5%)	1,94 (0,36; 10,42) p = 0,4391	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4275
VCS+SOC vs PBO+SOC	AURORA-1+AURA-LV (EPAR Lupkynis 2022)	Zakażenie układu moczowego [1 rok]	3/267 (1,1%)	1/266 (0,4%)	2,99 (0,31; 28,55) p = 0,3417	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3164
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		–	–	0,65 (0,04; 10,83)	0,01 (-0,03; 0,04)
Zapalenie żołądka i jelit [SAE]						
OBI+SOC vs PBO+SOC	REGENCY (Furie 2025)	Zapalenie żołądka i jelit [76 tyg.]	3/136 (2,2%)	2/132 (1,5%)	1,46 (0,25; 8,57) p = 0,6780	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,6752
VCS+SOC vs PBO+SOC	AURORA-1+AURA-LV (EPAR Lupkynis 2022)	Zapalenie żołądka i jelit [1 rok]	4/267 (1,5%)	1/266 (0,4%)	3,99 (0,45; 35,42) p = 0,2149	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1778
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		–	–	0,37 (0,02; 6,09)	0,00 (-0,04; 0,03)
Ostre uszkodzenie nerek [SAE]						
OBI+SOC vs PBO+SOC	REGENCY (Furie 2025)	AKI [76 tyg.]	3/136 (2,2%)	2/132 (1,5%)	1,46 (0,25; 8,57) p = 0,6780	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,6752
VCS+SOC vs PBO+SOC	AURORA-1+AURA-LV (EPAR Lupkynis 2022)	AKI [1 rok]	9/267 (3,0%)	2/266 (0,8%)	4,48 (0,98; 20,55) p = 0,0535	0,03 (0,00; 0,05) p = 0,0325
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		–	–	0,32 (0,03; 3,36)	-0,02 (-0,06; 0,02)

Nie odnotowano różnic w częstości występowania ciężkich zapaleń płuc, zakażeń układu moczowego, zapaleń żołądka i jelit ani ostrych uszkodzeń nerek, pomiędzy pacjentami stosującymi OBI+SOC oraz chorymi leczonym VCS+SOC.

6 Obinutuzumab+SOC vs placebo+SOC - badania z randomizacją

6.1 Opis metodyki włączonych badań

Badania *REGENCY* oraz *NOBILITY* to międzynarodowe, wieloośrodkowe próby kliniczne, odpowiednio 3 i 2 fazy, z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, w układzie grup równoległych. Głównym ich celem była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii obinutuzumabem (Gazyvaro) dodanym do terapii standardowej (mykofenolanem mofetylu z glikokortykosteroidami, grupa OBI+SOC) w porównaniu do placebo i analogicznej terapii standardowej (grupa PBO+SOC) u pacjentów z aktywną postacią toczniowego zapalenia nerek (TZN).

W badaniach *REGENCY* i *NOBILITY* oceniano dość podobną populację dorosłych chorych na tocznia rumieniowatego układowego (TRU) ze współwystępującym TZN klasy III i IV lub ze współwystępującą klasą V (potwierdzonym biopsją nerek wykonaną w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem skriningu), z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał antyjądrowych (ANA), oraz wartością wskaźnika białka do kreatyniny w moczu (UPCR) ≥ 1 (w 24 godzinnej zbiórce moczu).

Oba badania były finansowane przez firmę *Hoffman-La Roche*. Szczegóły dotyczące metodyki obu prób klinicznych zawiera poniższa tabela.

Tabela 31. Charakterystyka metodyki badań *REGENCY* i *NOBILITY* (publikacja *Furie 2025* i *Furie 2022a*); OBI+SOC vs PBO+SOC.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>REGENCY</i> (NCT04221477, EudraCT: 2019-004034-42)	<i>Superiority</i>	IIA/ 5 (R2; B2; W1)	76 tygodni	Tak	OBI+SOC: N=135 PBO+SOC: N=136	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT*	73 ośrodki w obu Amerykach, Europie, RPA i Izraelu (również w Polsce)	<i>Hoffman-La Roche</i>
<i>NOBILITY</i> (NCT02550652)	<i>Superiority</i>	IIA/ 5 (R2; B2; W1)	104 tygodnie**	Tak	OBI+SOC: N=64 PBO+SOC: N=62	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT	43 ośrodki w obu Amerykach, Europie i Izraelu	<i>Hoffman-La Roche</i>

* mITT – zmodyfikowana analiza ITT uwzględniająca wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę analizowanego leku;

** okres leczenia 52 tygodnie (ostatnia dawka leku podana w 26 tyg.), a następnie prowadzono obserwację pacjentów do 104 tyg.

Pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w badaniach było uzyskanie całkowitej odpowiedzi nerkowej (CRR, z ang. *complete renal response*) definiowanej jako złożona odpowiedź 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

obejmująca redukcję białkomoczu, ocenę czynności nerek oraz brak zdarzeń pośrednich (ang. *intercurrent events*), przy czym szczegółowe kryteria różniły się nieznacznie pomiędzy badaniami *NOBILITY* i *REGENCY*. W obu badaniach definicja CRR obejmowała:

- Redukcję białkomoczu: wymagano, aby wskaźnik białko/kreatynina w moczu (UPCR) z dobowej zbiórki moczu był $<0,5$ g/g;
- Ocenę czynności nerek, ale z różnymi kryteriami: w *REGENCY* wymagano, aby oszacowana filtracja kłębuszkowa (eGFR) wynosiła $\geq 85\%$ wartości wyjściowej; natomiast w *NOBILITY* stężenie kreatyniny w surowicy (SCr) musiało być $\leq$ GGN i nie mogło wzrosnąć o $>15\%$ względem wartości wyjściowej;

Ponadto, w badaniu *REGENCY* do stwierdzenia CRR wymagano braku zdarzeń pośrednich, które definowano jako leczenie ratunkowe, niepowodzenie leczenia, zgon lub przedwczesne wycofanie się z badania. Dodatkowo, tylko w badaniu *NOBILITY* uwzględniono kryterium nieaktywnego osadu moczu (<10 erytrocytów w polu widzenia mikroskopowego [HPF, z ang. *high-power field*] i brak wałeczków erytrocytarnych), które nie zostało wymienione w definicji CRR w badaniu *REGENCY*.

W badaniu *REGENCY* okres leczenia i obserwacji trwał 76 tygodni. Celem zbadania wpływu dawki na skuteczność leczenia, obinutuzumab stosowano w dwóch schematach podawania – 2-2-2 oraz 2-2-1, lek podawano odpowiednio w dniu 1 i tygodniach 2, 24, 26, 50 i 52 oraz w dniu 1 i tygodniach 2, 24, 26 i 52. Autorzy badania wspomnieli, że po tym czasie prowadzono dalszą obserwację pacjentów i obecna była możliwość kontynuacji terapii (lek podawany co 6 miesięcy), jednak jej szczegóły nie zostały w publikacji zaprezentowane. Natomiast w badaniu *NOBILITY* okres leczenia wynosił 52 tygodnie (obinutuzumab podawano w dniu 1 i tygodniach 2, 24 i 26, z oceną odpowiedzi do pół roku po podaniu ostatniej dawki), a po jego zakończeniu prowadzono jeszcze obserwację do 104 tygodnia. W badaniu *REGENCY* ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego wykonywano w 76 tygodniu, a dodatkowe punkty oceniano również w 50 tygodniu, natomiast w *NOBILITY* ocena głównego punktu końcowego wykonywana była w 52 tygodniu, a dalsze analizy eksploracyjne wykonywano w 104 tygodniu (jednak na tym etapie była to obserwacja już po zakończeniu leczenia).

W obydwu badaniach analizowano hipotezę wyższości (*superiority*) OBI+SOC nad PBO+SOC. Zakładano, że leczenie obinutuzumabem w istotnie większym stopniu wpływa na szansę uzyskania CRR w porównaniu do placebo (obydwa w skojarzeniu z SOC). W badaniu *NOBILITY* celem kontroli błędu I rodzaju zastosowano metodę ustalonej sekwencji (*fixed sequence method*): punkty końcowe były testowane w ustalonej hierarchii; testowanie kolejnego punktu końcowego mogło się odbyć tylko w przypadku

osiągnięcia istotności statystycznej w punkcie poprzednim (przy ustalonym poziomie istotności $\alpha = 0,2$, typowym dla badań typu *proof-of-concept*). W badaniu *REGENCY* również zastosowano hierarchiczne testowanie hipotez, ale w bardziej złożonej formie: wykorzystano procedurę sekwencyjnego testowania z adaptacją procedury *fallback*, rozpoczynając od testowania pierwszorzędowego i pierwszego drugorzędowego punktu końcowego przy poziomie istotności $\alpha = 0,05$, a następnie – w zależności od wyników – testując kolejne punkty końcowe przy niższych poziomach istotności ($\alpha = 0,04$ i $\alpha = 0,01$), co miało na celu kontrolę błędu I rodzaju przy wielu porównaniach.

Dane i wyniki badań *NOBILITY* oraz *REGENCY* prezentowane w raporcie pochodzą z kilku źródeł – informacje o nich podano w poniższej tabeli.

Tabela 32. Źródła danych prezentujące wyniki badań *REGENCY* (Furie 2025) i *NOBILITY* (Furie 2022a).

Badanie	Źródło	DCO* i okres obserwacji	Dane
<i>REGENCY</i>	Publikacja Furie 2025 + suplement i protokół	76 tygodni	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa dla pierwszorzędowego punktu końcowego oraz dla drugorzędowych punktów końcowych
	Doniesienie konferencyjne Rovin 2025a		Alternatywne definicje punktów końcowych z badań <i>AU-RORA-1</i> , <i>BLISS-LN</i> , dodatkowe informacje nt. odpowiedzi nerkowej i zaostrzenia TZN, p dla głównych punktów końcowych
	Doniesienie konferencyjne Rovin 2025b		Zmiana i nachylenie krzywej eGFR, spadek eGFR o 30 i 40%
	Doniesienie konferencyjne Rovin 2025d		Dane na temat poziomów limfocytów B i plazmocytów w biopsjach z nerek przed i po leczeniu
	Doniesienie konferencyjne Rovin 2025e		Dane na temat remisji histologicznej określanej na podstawie biopsji nerki
<i>REGENCY</i> i <i>NOBILITY</i>	Doniesienie konferencyjne Jones 2025	76 tyg.	Częstości reakcji związanych z wlewem w spulowanej populacji z <i>NOBILITY</i> oraz <i>REGENCY</i>
<i>NOBILITY</i>	Publikacja Furie 2022a + suplement i protokół	12.2019 104 tygodnie	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa dla pierwszorzędowego punktu końcowego oraz dla drugorzędowych punktów końcowych
	Publikacja Rovin 2024		Dodatkowe informacje na temat odpowiedzi nerkowej i zaostrzenia TZN, zmiana i nachylenie krzywej eGFR, spadek eGFR o 30% i 40%
	Doniesienie konferencyjne Furie 2024		Alternatywne definicje punktów końcowych z badań <i>REGENCY</i> oraz <i>BLISS-LN</i> w 52, 76 i 104 tyg.
	Doniesienie konferencyjne Vital 2024		Dane na temat CRR w zależności od poziomu deplecji limfocytów B we krwi pacjentów oraz dane na temat uzyskiwania deplecji limfocytów w czasie
	Doniesienie konferencyjne Amoura 2020	76 tyg.	Alternatywne definicje punktów końcowych na podstawie UPCR, UPCR i SCr oraz ORR wg definicji z <i>NOBILITY</i> lub <i>REGENCY</i>

Badanie	Źródło	DCO* i okres obserwacji	Dane
	Doniesienie konferencyjne <i>Furie 2019</i>		Bezpieczeństwo w 52 tygodniu badania
	Doniesienie konferencyjne <i>Vital 2025</i>	52 tyg.	analiza CRR względem poziomu IFN- γ , autoprzeciwciał i białek dopełniacza, ocena deplecji limfocytów B
	Doniesienie konferencyjne <i>Mejia-Vilet 2025</i>		Dane na temat poziomów biomarkerów moczowych w 52 tyg.

* DCO – data odcięcia danych (z ang. *data cut-off*).

Obydwa badania uzyskały maksymalne 5 punktów w ocenie jakości w skali Jadad. W obu badaniach w poprawny sposób przeprowadzono randomizację, przydzielając chorych do grup w stosunku 1:1 za pomocą systemu internetowego, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji. Stratyfikacja w obu przypadkach była oparta o region pochodzenia oraz deklarowaną rasę. Leczenie przydzielone na drodze randomizacji było kontynuowane aż do pogorszenia stanu pacjenta, wtedy zostawał on wykluczony z dalszych analiz skuteczności. W obu badaniach stosowano podwójne zaślepienie: badaczy i pacjentów, za pomocą placebo dopasowanego do obinutuzumabu.

Szczegółowy opis zawiera poniższa tabela.

Tabela 33. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniach *REGENCY* (*Furie 2025*) i *NOBILITY* (*Furie 2022a*).

Badanie (źródło)	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przepływ pacjentów
<i>REGENCY</i>	5 (R2; B2; W1)	Randomizacja w stosunku 1:1 za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IxRS); Czynniki stratyfikacji: ▪ Region geograficzny (USA lub Kanada, Ameryka Łacińska lub Karaiby, inne) ▪ Rasa (czarna, inna)	Zaślepienie: podwójne; badacza, całego personelu, pacjenta, laboratoriów oraz monitora. Sponsor nie był zaślepiiony, a zespół statystyczny należał do firmy <i>Hoffman-La Roche</i> . OBI i dopasowane do niego placebo miały identyczny wygląd, aby zachować zaślepienie.	Tak
<i>NOBILITY</i>	5 (R2; B2; W1)	Randomizacja w stosunku 1:1 za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IWRS); Czynniki stratyfikacji: ▪ Region geograficzny (USA, spoza USA) ▪ Rasa (pochodzenie afro-karaibskie/afro-amerykańskie, inne)	Zaślepienie: podwójne; badacza, całego personelu, pacjenta, sponsora, laboratoriów oraz monitora. Analizy statystyczne wykonywał niezależny zespół z zewnętrznej firmy. OBI i dopasowane do niego placebo miały identyczny wygląd, aby zachować zaślepienie.	Tak

W badaniu *REGENCY* skriningowi poddano 513 pacjentów, spośród których 271 włączono do badania i poddano randomizacji. Do grupy interwencji (OBI+SOC) przydzielono losowo 135 osób, a do grupy

placebo 136. W przypadku badania *NOBILITY* 64 pacjentów zostało przydzielonych do grupy interwencji, a 62 do grupy kontrolnej (placebo).

Analiza skuteczności, w obydwu badaniach, prowadzona była w populacji poddanej randomizacji (ITT), natomiast analiza bezpieczeństwa – w populacji osób poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, zgodnie z faktycznie otrzymanym leczeniem (mITT). W badaniu *REGENCY* liczebność grup OBI+SOC i PBO+SOC dla analizy skuteczności wynosiła odpowiednio N = 135 i N = 136, a w analizie bezpieczeństwa odpowiednio N = 136 i N = 132 (mITT). Natomiast do badania *NOBILITY* w wyniku randomizacji włączono 64 i 62 osoby, odpowiednio do grup OBI+SOC i PBO+SOC. Analiza bezpieczeństwa prowadzona była odpowiednio dla 64 i 61 pacjentów – jedna pacjentka z grupy OBI+SOC nie otrzymała leczenia ze względu na ciążę, natomiast jeden pacjent z grupy PBO omyłkowo otrzymał w 1. wlewie obinutuzumab zamiast placebo (został włączony do grupy OBI+SOC i dalej otrzymywał już to leczenie).

Około 21% i 28% chorych z badania *REGENCY* przedwcześnie zakończyło leczenie OBI+SOC i PBO+SOC – w grupie obinutuzumabu najczęściej z powodu AEs (5,2% vs 1,5% w PBO), a w grupie placebo z powodu braku skuteczności (16,2% vs 4,4% w OBI). Natomiast w trakcie 76 tygodni okresu obserwacji około 10% pacjentów w obu grupach przedwcześnie zakończyło badanie, najczęściej z powodu wycofania zgody pacjenta (2,2% i 4,4% chorych). Jednego pacjenta utracono z obserwacji (*lost to follow-up*).

Natomiast w przypadku badania *NOBILITY* 52 tygodnie obserwacji ukończyło około 90% chorych – 6,3% chorych przerwało przedwcześnie leczenie OBI+SOC i 9,7% terapię PBO+SOC, głównie z powodu wycofania zgody pacjenta. Nie utracono żadnego chorego z obserwacji w okresie do 52 tygodnia. Z kolei w okresie 52-104 tygodni obserwacji 3,1% pacjentów z grupy OBI+SOC przedwcześnie zakończyło badanie, w porównaniu do 16,1% chorych z grupy kontrolnej. Na tym etapie badania utracono z obserwacji 1,6% i 3,2% pacjentów z grup OBI i PBO.

Szczegółowe dane na temat przepływu pacjentów w obu badaniach podano w tabeli poniżej.

Tabela 34. Przepływ pacjentów w badaniach; OBI+SOC vs PBO+SOC; *REGENCY* (Furie 2025) i *NOBILITY* (Furie 2022a).

	<i>REGENCY</i>		<i>NOBILITY</i>	
	OBI+SOC N=135	PBO+SOC N=136	OBI+SOC N = 63	PBO+SOC N = 62
Źródło	Publikacja Furie 2025		Publikacja Furie 2022a	
Ramy czasowe badania	07.2020 – 03.2023		11.2015 – 12.2017	

	REGENCY		NOBILITY	
	OBI+SOC N=135	PBO+SOC N=136	OBI+SOC N = 63	PBO+SOC N = 62
Skrining		513		242
Wykluczenie		242		116
Randomizacja		271		126
	135 (100,0%)	136 (100,0%)	64 (100,0%)	62 (100,0%)
Otrzymanie leczenia	136 (100,7%)§	132 (97,1%)§	63 (98,4%)^	62 (100,0%)^
Przedwczesne zakończenie le- czenia	29 (21,5%)	38 (27,9%)	dla 52 tyg.	
			4 (6,3%)	6 (9,7%)
AEs	7 (5,2%)	2 (1,5%)	bd.	bd.
Zgon	3 (2,2%)	1 (0,7%)	bd.	2 (3,2%)
Brak skuteczności	6 (4,4%)	22 (16,2%)	1 (1,6%)	bd.
Ciąża	2 (1,5%)	bd.	bd.	bd.
Decyzja lekarza	4 (3,0%)	6 (4,4%)	bd.	bd.
Inne	2 (1,5%)	2 (1,5%)	bd.	bd.
Ukończenie 52 tyg. obserwacji	nie dotyczy		59 (92,2%)	56 (90,3%)
Przedwczesne zakończenie ba- dania	w trakcie 76-tyg. okresu		dla 104 tyg.	
	13 (9,6%)	16 (11,8%)	2 (3,1%)	10 (16,1%)
AEs	bd.	1 (0,7%)	bd.	bd.
Utrata z obserwacji	bd.	1 (0,7%)	1 (1,6%)	3 (4,8%)
Zgon	3 (2,2%)	1 (0,7%)	1 (1,6%)	2 (3,2%)
Wycofanie zgody pacjenta	8 (5,9%)	11 (8,1%)	3 (4,7)	7 (11,3%)
Decyzja lekarza	bd.	5 (3,7%)	bd.	2 (3,2%)
Brak <i>compliance</i> *	1 (0,7%)	bd.	bd.	bd.
Inne	bd.	2 (1,5%)	bd.	bd.
Kontynuacja/ukończenie lecze- nia	116 (78,52%)‡	102 (69,12%)‡	59 (92,19%)	56 (90,32%)
Ukończenie badania	dla 76 tyg.		dla 104 tyg.	
	122 (90,4%)	120 (88,2%)	57 (89,1%)	46 (74,2%)
Analiza skuteczności	135 (100%)	136 (100%)	63 (98,4%)	62 (100%)
Analiza bezpieczeństwa	136 (100,7%)	132 (97,1%)	dla 52 tyg.	
			63 (98,4%)	62 (100%)
			dla 104 tyg.	
			64 (100%)†	61 (98,4%)†

* *compliance* - stosowanie się do zaleceń lekarza

§ Jeden pacjent przydzielony losowo do grupy placebo otrzymał obinutuzumab. Trzech pacjentów przydzielonych losowo do grupy placebo nie otrzymało obinutuzumabu;

^ Jedną pacjentką nie otrzymała obinutuzumabu ze względu na ciążę;

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

‡ Dane z <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04221477?tab=history&a=38#study-results-card>

† Jeden pacjent przydzielony losowo do grupy placebo przypadkowo otrzymał obinutuzumab w pierwszym cyklu. Pacjent ten został włączony do grupy obinutuzumabu w analizie bezpieczeństwa dla 104 tygodnia. W analizie bezpieczeństwa dla 104 tygodnia liczebność populacji w grupach OBI i PBO wyniosła odpowiednio 64 i 61, natomiast dla 52 tygodnia (w doniesieniu konferencyjnym *Furie 2019*) przyjęto liczebność 63 i 62, odpowiednio dla grup OBI i PBO (nie wyjaśniono, dlaczego).

Należy zwrócić uwagę, że rekrutacja do badania *REGENCY* rozpoczęła się 4 miesiące po ogłoszeniu przez WHO pandemii COVID-19 i na wczesnym etapie badania wystąpiło wiele ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniem SARS-CoV-2, zanim pojawiły się skuteczne szczepionki i terapia przeciwwirusowa. Natomiast w drugiej połowie badania nie wystąpiły żadne ciężkie zdarzenia niepożądane związane z COVID-19. Autorzy badania zwrócili uwagę, że globalna rekrutacja obejmowała obszary o wysokim wskaźniku zakażeń i zgonów związanych z COVID-19. Podczas gdy w badaniu *NOBILITY*, przeprowadzonym przed pandemią COVID-19, obinutuzumab wiązał się z mniejszą liczbą ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zakażeń i zgonów niż placebo, ale jednocześnie w badaniu tym całkowita dawka obinutuzumabu była mniejsza niż w *REGENCY*. Z tego powodu w *REGENCY* zaplanowano przeprowadzenie analizy bezpieczeństwa również z wykluczeniem zdarzeń związanych z COVID-19 (w rozdziale opisującym bezpieczeństwo przedstawiono wyniki obu analiz).

Ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego przeprowadzono przy pomocy zalecanego narzędzia *Cochrane Collaboration* – RoB2. Wynik tejże analizy dla poszczególnych punktów końcowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 35. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych; OBI+SOC vs PBO+SOC; *REGENCY* (*Furie 2025*) i *NOBILITY* (*Furie 2022a*) według narzędzia RoB2.

Badanie	Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
<i>REGENCY</i>	CRR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>NOBILITY</i>	CRR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

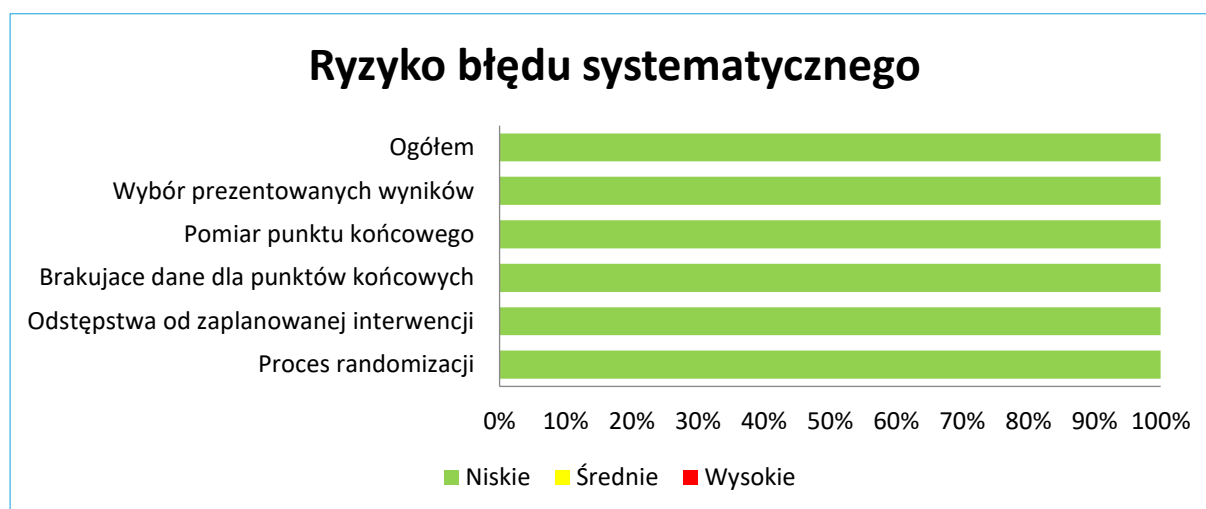
Ryzyko błędu wynikającego z nieprawidłowego procesu randomizacji zostało ocenione jako niskie. Proces randomizacji w badaniach tak *REGENCY* i *NOBILITY* przeprowadzono i opisano prawidłowo. Zastosowano randomizację 1:1 do grup OBI+SOC i PBO+SOC z użyciem metody blokowej, ze stratyfikacją ze względu na rasę i region. Chorych włączono do grup przy użyciu interaktywnego systemu internetowego. W *REGENCY* charakterystyka populacji w większości była dobrze zbalansowana między grupami

ze względu na dane demograficzne, w kontekście *NOBILITY* przede wszystkim pod kątem parametrów klinicznych.

W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie – zarówno pacjenci jak i badacze nie byli świadomi podawanych leków. W związku z tym ryzyko błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego oceniono na niskie także w przypadku subiektywnych punktów końcowych, jak ocena jakości życia na podstawie odpowiednich kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów, czy ocena bezpieczeństwa. Pierwszorzędowy punkt końcowy (CRR) oraz niektóre drugorzędowe punkty końcowe (PRR, ORR) były oceniane przez niezależną, centralną komisję wg określonych kryteriów. Liczba pacjentów utraconych z obserwacji nie była wysoka: w *REGENCY* był to 1 pacjent z grupy PBO+SOC, a w *NOBILITY* 1 w grupie OBI+SOC oraz 3 z grupy placebo.

Analizy były przeprowadzone zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej, przez co ryzyko błędu wynikające z wyboru prezentowanych wyników oceniono na niskie dla wszystkich punktów końcowych.

Wykres 4. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach *REGENCY* (Furie 2025) i *NOBILITY* (Furie 2022a).



6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do obu badań włączano dorosłych (18-75 lat) chorych na toczenia rumieniowatego układowego (TRU) ze współwystępującym zajęciem nerek (TZN) klasy III i IV wg klasyfikacji ISN/RPS 2003. Dopuszczano

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

pacjentów ze współwystępującą klasą V. Rozpoznanie TZN musiało zostać potwierdzone biopsją nerek wykonaną w ciągu 6 miesięcy przed lub w trakcie skriningu. Włączano chorych ze wskaźnikiem białka do kreatyniny w moczu (UPCR) >1 w 24-godzinnej zbiórce moczu. Ponadto celem weryfikacji rozpoznania TRU, pacjenci musieli mieć dodatni wynik przeciwciał antyjądrowych (ANA).

Czynnikiem wykluczającym z udziału w badaniu były ciężkie zaburzenia czynności nerek, zdefiniowane jako $eGFR <30$ ml/min/1,73 m² (oszacowane na podstawie równania CKD-EPI) lub konieczność dializoterapii lub przeszczepienia nerki. Również niedopuszczalna była obecność stwardnienia w $>50\%$ kłębuszków nerkowych w ocenie biopsji nerki, a także obecność szybko postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek.

Z badań wykluczano pacjentów z poważnym zabiegiem chirurgicznym przeprowadzonym w ciągu 4 tygodni przed badaniem. Chorzy nie mogli wcześniej stosować immunoterapii celowanej przeciwko CD20 (w ciągu poprzednich 9 lub 12 miesięcy odpowiednio w *REGENCY* i *NOBILITY*); cyklofosfamidu, takrolimusu, cyklosporyny, woklosporyny i innych inhibitorów kalcyneuryny (2 lub 3 miesiące odpowiednio przed badaniem *REGENCY* i *NOBILITY*); a także jakiegokolwiek terapii biologicznej innej niż anti-CD20 (2 lub 6 miesięcy przed *REGENCY* i *NOBILITY*). W okresie 28 dni przed badaniem chorzy nie mogli również otrzymać żywych lub atenuowanych szczepionek. W kryteriach wykluczenia sprecyzowano informacje dotyczące zabronionego wcześniej leczenia.

Wykluczano chorych z przebyłym nowotworem złośliwym w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem wyleczonych nieczerniakowych nowotworów skóry lub po całkowitej resekcji bez cech nawrotu. W obu badaniach, w kryteriach wykluczenia wymieniono szereg chorób i stanów (jak np. nadwrażliwość lub alergie) uniemożliwiających kwalifikację do badania. Szczegółową listę zamieszczono w poniższej tabeli.

Nie włączano kobiet w ciąży, z laktacją oraz planujących zajście w ciążę. Wymagano całkowitej abstynencji seksualnej lub stosowania przynajmniej dwóch skutecznych metod antykoncepcji (o niskim ryzyku niepowodzenia $<1\%$). Ponadto pacjenci nie mogli być dawcami nasienia ani komórek jajowych przez 3 lub 12 miesięcy po zakończeniu leczenia w *REGENCY* i *NOBILITY*.

W obu badaniach kryteria włączenia oraz wykluczenia były bardzo podobne. Szczegółowe kryteria selekcji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań *REGENCY* (Furie 2025) i *NOBILITY* (Furie 2022a).

<i>REGENCY</i> [na podstawie protokołu badania]	<i>NOBILITY</i> [na podstawie protokołu badania]
Kryteria włączenia	
- Rozpoznanie TZN klasy III lub IV wg klasyfikacji ISN/RPS 2003, potwierdzone biopsją nerki wykonaną w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub w jego trakcie. - U pacjentów może współwystępować choroba klasy V, oprócz choroby klasy III lub IV.	- Rozpoznanie TZN klasy III lub IV wg klasyfikacji ISN/RPS 2003, potwierdzone biopsją nerki wykonaną w ciągu 6 miesięcy przed lub w trakcie badania przesiewowego. - U pacjentów może współwystępować choroba klasy V, oprócz choroby klasy III lub IV.
UPCR >1 w 24-godzinnej zbiórce moczu	UPCR >1,0 w 24-godzinnej zbiórce moczu
- Rozpoznanie tocznia rumieniowatego układowego (TRU) zgodnie z kryteriami klasyfikacji EULAR/ACR z 2019 r., które są spełnione przez obecność TZN klasy III lub IV (powyżej) oraz obecne aktualnie lub w przeszłości dodatnie przeciwciała przeciwnajdrowe (ANA). - Dodatni wynik ANA def. się jako miano ANA >1:80 na komórkach HEp-2 lub równoważny dodatni wynik testu ANA co najmniej raz.	Rozpoznanie TRU, zgodnie z aktualnymi kryteriami ACR (muszą być spełnione ≥4 kryteria, z których jednym musi być dodatni wynik przeciwciał przeciwnajdrowych (ANA))
- Otrzymanie ≥1 dawki dożylnego metyloprednizolonu pulsacyjnie (≥250 mg) lub równoważnika w leczeniu bieżącego epizodu aktywnego TZN w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub w jego trakcie. - Dopuszcza się maksymalną łączną dawkę 3 g metyloprednizolonu dożylnego (lub równoważnika) w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub w jego trakcie.	
Wiek 18-75 lat	Wiek 18-75 lat
Zdolność do przestrzegania protokołu badania, w ocenie badacza	Zdolność do przestrzegania protokołu badania, w ocenie badacza
Zgoda na zachowanie abstynencji seksualnej lub stosowanie skutecznej antykoncepcji (<1% niepowodzeń) oraz zgoda na powstrzymanie się od oddawania komórek jajowych oraz nasienia przez cały okres badania oraz w określonym czasie po zakończeniu leczenia	Zgoda na zachowanie abstynencji seksualnej lub stosowanie skutecznej antykoncepcji (<1% niepowodzeń) oraz zgoda na powstrzymanie się od oddawania komórek jajowych oraz nasienia przez cały okres badania oraz w określonym czasie po zakończeniu leczenia
Zakaz oddawania nasienia/ komórek jajowych co najmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia	Zakaz oddawania nasienia/ komórek jajowych co najmniej 12 mies. po zakończeniu leczenia
Pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu	Pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu
Kryteria wykluczenia	
Nowotwory, w tym guzy łite, nowotwory hematologiczne i rak in situ, w ciągu ostatnich 5 lat Do badania kwalifikują się pacjenci z nieczerniakowymi nowotworami skóry, które zostały wyleczone lub po całkowitej resekcji bez cech nawrotu.	Nowotwór złośliwy w wywiadzie, w tym guzy łite, nowotwory hematologiczne i rak in situ (z wyjątkiem raków podstawnomórkowych skóry wyleczonych lub po całkowitej resekcji)
Poważny zabieg chirurgiczny wymagający hospitalizacji w ciągu 4 tygodni poprzedzających badanie przesiewowe lub w jego trakcie	Poważny zabieg chirurgiczny wymagający hospitalizacji w ciągu 4 tygodni przed randomizacją (z wyłączeniem operacji diagnostycznej)
Jakiegokolwiek leczenie anty-CD20, takie jak rytuksymab, okrelizumab lub ofatumumab w okresie krótszym niż 9	Wcześniejsze leczenie terapią ukierunkowaną na anty-CD20 w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją

REGENCY [na podstawie protokołu badania]	NOBILITY [na podstawie protokołu badania]
miesiące przed badaniem przesiewowym lub w jego trakcie	
Jeśli leczenie anty-CD20 było otrzymywane w okresie od 9 do 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, liczba limfocytów B CD19+ we krwi obwodowej musi wynosić ≥ 25 komórek/μl	
Cyklofosfamid, takrolimus, cyklosporyna lub woklosporyna w ciągu 2 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe lub w jego trakcie	Leczenie cyklofosfamidem lub inhibitorami kalcyneuryny w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją
Jakiegokolwiek leczenia biologicznego (inna niż anty-CD20), taka jak między innymi belimumab, ustekinumab, anifrolumab, sekukinumab lub atacicept w ciągu 2 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe lub w jego trakcie	Wcześniejsze leczenie biologiczną terapią ukierunkowaną na limfocyty B (inną niż anty-CD20) w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją
Doustne inhibitory kinazy Janusowej (JAK): baricytynib, tofacytynib, upadacytynib, filgotynib, inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (BTK): ibrutynib, fenebrutynib, lub kinazy tyrozynowej 2 (TYK2), lub jakiegokolwiek inny lek będący w fazie badań w ciągu 2 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe lub w jego trakcie	
Przyjęcie żywej lub atenuowanej szczepionki w ciągu poprzednich 28 dni	Przyjęcie żywej lub atenuowanej szczepionki w ciągu poprzednich 28 dni
Aktywne zakażenie dowolnego rodzaju, z wyłączeniem grzybicy łóżyska paznokci	Potwierdzone aktywne zakażenie dowolnego rodzaju (z wyłączeniem grzybicy łóżyska paznokcia) lub jakiegokolwiek poważny epizod zakażenia wymagający hospitalizacji lub leczenia doustnymi lekami przeciwwirusowymi w ciągu 8 tygodni przed wizytą przesiewową lub doustnymi lekami przeciwwirusowymi w ciągu 2 tygodni przed wizytą przesiewową
Ciężkie zaburzenia czynności nerek, zdefiniowane jako szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m² (oszacowane na podstawie równania CKD-EPI) lub konieczność dializoterapii lub przeszczepienia nerki	Ciężkie upośledzenie czynności nerek, zdefiniowane na podstawie szacowanego eGFR < 30 ml/min/1,73 m² lub konieczność dializy lub przeszczepu nerki
Stwardnienie w $> 50\%$ kłębuszków nerkowych w biopsji nerki	Stwardnienie w ponad 50% kłębuszków nerkowych w biopsji nerek
- Obecność szybko postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek, definiowanego jako: - Obecność półksiężyców w $\geq 50\%$ kłębuszków nerkowych ocenianych w biopsji nerki lub - Utrzymujące się podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy w ciągu 2 miesięcy przed skринingiem lub - Opinia badacza, że pacjent ma szybko postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek	- Obecność szybko postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek, definiowanego jako: - Obecność półksiężyców w $\geq 50\%$ kłębuszków nerkowych ocenianych w biopsji nerki lub - Utrzymujące się podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy w ciągu 12 tygodni przed skринingiem lub - Opinia badacza, że pacjent ma szybko postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek.
Ciężki, aktywny TRU o zajęciu ośrodkowego układu nerwowego, w tym zapalenie siatkówki, niekontrolowana padaczka, ostry stan splątania, zapalenie rdzenia kręgowego, udar, ataksja mózdkowa lub demencja	Zapalenie siatkówki, źle kontrolowane napady drgawkowe, ostry stan splątania, zapalenie rdzenia kręgowego, udar mózgu lub zespół udarowy, ataksja mózdkowa lub aktywna demencja będąca skutkiem TRU
Nadużywanie alkoholu lub środków psychoaktywnych aktualnie lub w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe lub w jego trakcie	Nadużywanie alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych aktualnie lub w ciągu 52 tygodni poprzedzających badanie przesiewowe
	Współistniejące choroby przewlekłe, z wyłączeniem TZN (np. astma, choroba Leśniowskiego-Crohna), wymagające

REGENCY [na podstawie protokołu badania]	NOBILITY [na podstawie protokołu badania]
- Nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania terapii badanej, w tym: - Ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie lub znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik wlewu OBI - Nietolerancja lub przeciwwskazania do doustnych lub dożylnych kortykosteroidów - Nietolerancja MMF	doustnego lub ogólnoustrojowego stosowania sterydów w ciągu 52 tygodni poprzedzających badanie przesiewowe - Ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie lub znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik wlewu OBI - Nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania doustnych lub dożylnych kortykosteroidów - Znana nietolerancja MMF i MPA
Brak dostępu do żył obwodowych	Brak dostępu do żył obwodowych
Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML) w wywiadzie	
Zakażenie HIV; u pacjentów o nieznanym statusie HIV, test na obecność zakażenia HIV zostanie wykonany podczas skriningu, jeśli będzie to wymagane przez lokalne przepisy	Potwierdzone zakażenie HIV
- Zakażenie prątkiem gruźlicy (TB): - Badania w kierunku utajonej gruźlicy zostaną wykonane podczas badania przesiewowego, jeśli będą tego wymagać lokalne przepisy lub lokalna praktyka kliniczna. - Przebyta utajona gruźlica po zakończeniu odpowiedniego leczenia nie wyklucza możliwości udziału pacjenta.	
	Leczenie jakimkolwiek lekiem będącym w fazie badań w ciągu 28 dni przed randomizacją lub w okresie odpowiadającym 5 okresom półtrwania tego leku (w zależności od tego, który okres jest dłuższy)
- Nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych: - AST lub ALT $>2,5 \times \text{GGN}$ - Amylaza lub lipaza $>2 \times \text{GGN}$ - Neutrofile $<1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ - Hemoglobina $<7 \text{ g/dl}$, chyba że spadek wynika z autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej w przebiegu TRU - Liczba płytek krwi $<25\ 000/\mu\text{l}$	- Nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych: - AST lub ALT $>2,5 \times \text{GGN}$ - Amylaza lub lipaza $>2 \times \text{GGN}$ - Neutrofile $<1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ - Hemoglobina $<7 \text{ g/dl}$, o ile nie jest spowodowana autoimmunologiczną niedokrwistością hemolityczną w przebiegu TRU - Liczba płytek krwi $<10\ 000/\mu\text{l}$
- Dodatni antygen powierzchniowy HBV (HBsAg) - Pacjenci z ujemnym wynikiem testu na obecność HBsAg i z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał anty-HBcAb i niewykrywalnym DNA HBV kwalifikują się do badania, ale będą wymagać comiesięcznego monitorowania DNA wirusa HBV do 12 miesięcy po ostatniej dawce OBI lub PBO - Pacjenci z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał anty-HBC i niewykrywalnym RNA HCV przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu terapii przeciwwirusowej kwalifikują się do badania, ale będą wymagać regularnego monitorowania RNA wirusa HCV - Dodatni wynik serologiczny w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu C	Dodatni wynik badania serologicznego na obecność antygeny powierzchniowego HBV (HbSAg) lub HCV. Pacjenci z ujemnym wynikiem badania HBsAg i dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał rdzeniowych HBV (HBcAb) bez wykrywalnego DNA zostaną dopuszczeni do badania, ale będą wymagać regularnego monitorowania DNA HBV.
Poważne, nawracające lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie	Poważne, nawracające lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie

<i>REGENCY</i> [na podstawie protokołu badania]	<i>NOBILITY</i> [na podstawie protokołu badania]
- Poważne zakażenie spełniające którekolwiek z poniższych kryteriów: - Wymagające hospitalizacji w ciągu 8 tygodni poprzedzających badanie przesiewowe lub w jego trakcie - Wymagające leczenia antybiotykami dożylnymi lub lekami przeciwważnymi w ciągu 8 tygodni poprzedzających badanie przesiewowe lub w jego trakcie - Wymagające leczenia antybiotykami doustnymi lub lekami przeciwważnymi w ciągu 2 tygodni poprzedzających badanie przesiewowe lub w jego trakcie - Podanie antybiotyków lub leków przeciwważnych w przypadku braku ciężkiego zakażenia nie stanowi kryterium wykluczenia.	Poważna lub niekontrolowana choroba dowolnego układu narządów niezwiązana z TRU lub TZN, która w opinii badacza wykluczałaby udział pacjenta w badaniu
Wysokie ryzyko klinicznie istotnego krwawienia lub jakiegokolwiek stanu wymagającego plazmaferezy, dożylnego podania immunoglobuliny lub doraźnego przetoczenia produktów krwiopochodnych	Niestabilna choroba z obecną małopłytkowością lub wysokie ryzyko wystąpienia klinicznie istotnego krwawienia lub zaburzenia czynności narządów wymagające terapii, takich jak plazmafereza lub doraźne przetoczenie krwi lub płytek krwi
Dodatni wynik oznaczenia stężenia hCG w surowicy podczas skriningu	Dodatni wynik oznaczenia stężenia hCG w surowicy przed pierwszym wlewem OBI
Ciąża lub laktacja lub planowane zajście w ciążę w trakcie badania lub w określonym czasie po zakończeniu leczenia	Ciąża lub laktacja lub planowane zajście w ciążę w trakcie badania lub w określonym czasie po zakończeniu leczenia

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Badanie *REGENCY* było dużą próbą, do której włączono dwukrotnie większą liczebnie populację niż do próby *NOBILITY* — liczebność chorych wynosiła 135 osób w grupie OBI+SOC i 136 w grupie PBO+SOC w badaniu *REGENCY*, oraz odpowiednio 63 i 62 w badaniu *NOBILITY*. W obu badaniach wyjściowe charakterystyki demograficzne włączonej populacji były ogółem dobrze zbalansowane między grupami.

W obu badaniach kobiety stanowiły zdecydowaną większość włączonej populacji — w *REGENCY* 84,4% w grupie OBI+SOC oraz 84,6% w grupie PBO+SOC, natomiast w *NOBILITY* udział kobiet wynosił odpowiednio 87% i 82%. Średnia wieku uczestników była zbliżona i wynosiła około 33 lat w obydwu próbach. Pacjenci rasy białej stanowili mniej niż połowę – około 48% w *REGENCY* i około 43% w *NOBILITY*, rdzennych Amerykanów było około 20%, a pacjentów rasy czarnej/Afroamerykanów kilkanaście procent.

Nieco ponad połowa badanych miała wcześniejszą diagnozę toczniowego zapalenia nerek (TZN) — w *REGENCY* 60,0% w grupie OBI+SOC i 55,9% w grupie kontrolnej, natomiast w *NOBILITY* nieco ponad 50%. U pacjentów z badania *REGENCY* mediana czasu trwania TZN u pacjentów z TZN w wywiadzie wynosiła około 30 miesięcy (brak takich danych dla *NOBILITY*). Średnia wartość eGFR w badaniach wynosiła około 102 ml/min/1,73 m². Średnia wartość wskaźnika UPCR w 24-godzinnej zbiorce moczu była większa niż 3 mg/dl, ale nie przekraczała 4 mg/dl. Około 40% pacjentów badania *REGENCY* miało wartość wskaźnika UPCR ≥ 3 g/g (38,8% i 45,6%, odpowiednio w OBI+SOC vs PBO+SOC).

Najwięcej chorych miało IV klasę ciężkości nefropatii — około 60% w obu badaniach (w *REGENCY* 58,5% i 62,5% w grupach OBI+SOC i PBO+SOC oraz w *NOBILITY* odpowiednio 64% i 57%), a nefropatię klasy III rozpoznano odpowiednio u 41,5% i 37,5% pacjentów w badaniu *REGENCY* (brak takich danych dla badania *NOBILITY*). Klasa IV występowała częściej — u około 60% chorych. Około 30% pacjentów w obu badaniach miało dodatkowo współistniejącą V klasę ciężkości nefropatii.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę populacji włączonej do badań *REGENCY* i *NOBILITY*.

Tabela 37. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań *REGENCY* (Furie 2025) i *NOBILITY* (Furie 2022a).

Parametr	<i>REGENCY</i>		<i>NOBILITY</i>	
	OBI+SOC N = 135	PBO+SOC N = 136	OBI+SOC N = 63	PBO+SOC N = 62
Liczba chorych				
N	135	136	63	62
Wiek [lata]				
Średnia (SD)	33,0 (10,5)	32,7 (10,0)	33,1 (9,8)	31,9 (10,1)
Masa ciała [kg]				
Średnia (SD)	66,3 (14,0)	68,3 (15,5)	bd.	bd.
Płeć, n (%)				
Kobiety	114 (84,4%)	115 (84,6%)	55 (87%)	51 (82%)
Rasa (kategoria stratyfikacyjna), n (%)				
Czarna	15 (11,1%)	17 (12,5%)	bd.	bd.
Inna	120 (88,9%)	119 (87,5%)	bd.	bd.
Rasa i Pochodzenie Etniczne, n (%)				
Biała	65 (48,1%)	64 (47,1%)	28 (44%)	26 (42%)
Azjatycka	9 (6,7%)	7 (5,1%)	3 (5%)	2 (3%)

Parametr	REGENCY		NOBILITY	
	OBI+SOC N = 135	PBO+SOC N = 136	OBI+SOC N = 63	PBO+SOC N = 62
Czarna lub Afroamerykanie	20 (14,8%)	20 (14,7%)	6 (10%)	5 (8%)
Rdzeni Amerykanie	25 (18,5%)	26 (19,1%)	11 (18%)	17 (27%)
Mieszana	11 (8,1%)	9 (6,6%)	bd.	bd.
Nieznana	4 (3,0%)	6 (4,4%)	bd.	bd.
Niezgłoszona	1 (0,7%)	4 (2,9%)	bd.	bd.
Inna	bd.	bd.	15 (24%)	12 (20%)
Hiszpańskie lub latynoskie	71 (52,6%)	71 (52,6%)	42 (67%)	49 (79%)
Niehiszpańskie i niełatynoskie	54 (40,0%)	48 (35,3%)	bd.	bd.
Niezgłoszone	9 (6,7%)	1 (0,7%)	bd.	bd.
Nieznane	1 (0,7%)	2 (1,5%)	bd.	bd.
Region geograficzny, n (%)				
Ameryka łacińska i Karaiby	77 (57,0%)	77 (56,6%)	38 (60%)	47 (76%)
USA [+ Kanada w REGENCY]	20 (14,8%)	20 (14,7%)	7 (11%)	8 (13%)
Europa i Izrael	bd.	bd.	18 (29%)	7 (11%)
Inny	38 (28,1%)	39 (28,7%)	bd.	bd.
Wcześniejsza diagnoza TZN, n (%)				
Tak	81 (60,0%)	76 (55,9%)	32 (51%)	32 (52%)
Czas trwania TZN u pacjentów z TZN w wywiadzie [miesiące]				
Mediana (zakres)	36,6 (0,4-330,4)	34,3 (0,8-217,8)	bd.	bd.
Czas trwania TZN u pacjentów bez TZN w wywiadzie [miesiące]				
Mediana (zakres)	0,9 (0,2-6,8)	0,9 (0,2-5,0)	bd.	bd.
Klasa ciężkości nefropatii, n (%)				
III	56 (41,5%)	51 (37,5%)	bd.	bd.
IV	79 (58,5%)	85 (62,5%)	40 (64%)	35 (57%)
V	47 (34,8%)	38 (27,9%)	20 (32%)	17 (27%)
Wynik SLEDAI-2K				
Mediana (zakres)	10 (4-83)	12 (2-35)	bd.	bd.
Średnia (SD)	12,1 (8,1)	12,4 (6,7)	bd.	bd.
Stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]				
Średnia (SD)	0,83 (0,39)	0,88 (0,48)	bd.	bd.

Parametr	REGENCY		NOBILITY	
	OBI+SOC N = 135	PBO+SOC N = 136	OBI+SOC N = 63	PBO+SOC N = 62
Mediana (zakres)	0,79 (0,34-3,75)	0,74 (0,27-4,39)	bd.	bd.
UPCR w 24h zbiorce moczu [mg/dl]				
Średnia (SD) [mg/dl]	3,14 (2,99)	3,53 (2,76)	3,3 (2,7)	2,9 (2,5)
Mediana (zakres)	2,13 (0,2-21,6)	2,76 (0,1-13,3)	bd.	bd.
UPCR, n (%)				
<3 g/g	82 (61,2%)	74 (54,4%)	bd.	bd.
≥3 g/g	52 (38,8%)	62 (45,6%)	bd.	bd.
eGFR [ml/min/1,73 m ²]				
Średnia (SD)	102,8 (29,3)	101,9 (32,2)	102,0 (30,6)	102,1 (32,9)
Mediana (zakres)	107 (15-164)	109 (13-166)	bd.	bd.
Albumina w surowicy [g/l]				
Średnia (SD)	34,7 (6,2)	34,0 (6,3)	bd.	bd.
Mediana (zakres)	35 (16-46)	35 (15-46)	bd.	bd.
Przeciwciała anty-dsDNA, n (%)				
>120 IU/ml	57 (42,2%)	61 (44,9%)	bd.	bd.
>30 IU/ml	bd.	bd.	42 (67%)	46 (74%)
Białko dopełniacza, n (%)				
C3 <90 mg/dl	77 (57,0%)	76 (55,9%)	43 (68%)	37 (60%)
C4 <10 mg/dl	32 (23,7%)	42 (31,1%)	bd.	bd.
C4 <16 mg/dl	bd.	bd.	37 (59%)	44 (71%)

6.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

Kryteria włączenia do badań *REGENCY* i *NOBILITY* są zgodne z wnioskowanym programem lekowym w zakresie ocenianej populacji. Zarówno do badań, jak i w programie lekowym, uwzględniano dorosłych chorych z rozpoznaniem nefropatii toczniowej (tocieniowe zapalenie nerek) klasy III lub IV według ISN/RPS 2003 (w tym mieszanej klasy III/V i IV/V) potwierdzonej histopatologicznie. Chorzy musieli mieć wartość wskaźnika białka do kreatyniny w moczu (UPCR) ≥1,0 g/g (w badaniach >1,0). Wymagano również obecności przeciwciał ANA (w PL sprecyzowano: ≥ 1:80 lub dsDNA, w badaniu *REGENCY* >1:80, natomiast w *NOBILITY* podano jedynie informację o obecności przeciwciał ANA).

Program lekowy pozycjonuje lek jako terapię u pacjentów z aktywną postacią LN: 1) 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 oraz jeśli zastosowanie danego leku nie jest przeciwwskazane lub nie istnieją ograniczenia dotyczące jego stosowania) lub 2) w sytuacji wskazującej na wysoką aktywność choroby w ocenie lekarza prowadzącego (czyli pacjenci nie muszą spełniać warunku dotyczącego GKS oraz co najmniej jednego dodatkowego leku, ale u których aktywność choroby wskazywała na konieczność intensywnego leczenia). W przypadku badania *REGENCY* obserwujemy dość dużą zgodność z proponowanym PL – do badania włączano chorych z aktywnym rzutem choroby leczonych pulsami metyloprednizolonu (wszyscy chorzy włączeni do badania musieli otrzymać przynajmniej jedną dożylną dawkę ≥ 250 mg metyloprednizolonu pulsacyjnie w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem). Natomiast do badania *NOBILITY* kwalifikowano pacjentów z aktywnym toczniowym zapaleniem nerek, w protokole nie było wymogu wcześniejszego leczenia sterydami przed randomizacją. W badaniach *REGENCY* i *NOBILITY* obinutuzumab stanowił terapię dodaną do leczenia standardowego (obejmującego GKS oraz jeden z rekomendowanych do leczenia LN leków – MMF) u pacjentów z aktywną chorobą, w tym również u pacjentów nowo zdiagnozowanych (40% w badaniu *REGENCY* i około połowa w *NOBILITY*).

Pozostałe kryteria były całkowicie zgodne pomiędzy programem lekowym a włączaniem do badań. Chorzy musieli mieć adekwatną wydolność narządową, nie mogli mieć istotnych schorzeń współistniejących (stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza), ani przeciwwskazań ogółem do stosowania obinutuzumabu. Kobiety musiały wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń.

W badaniach obinutuzumab stosowano w dawce i schemacie zgodnym z zalecanym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jedyna rozbieżność polegała na tym, że w badaniach obinutuzumab stosowano w odgórnie ustalonym okresie, co nie stanowi poważnego ograniczenia ze względu na konieczność zachowania ram czasowych w badaniach klinicznych. W badaniu *NOBILITY* okres leczenia wynosił jedynie rok, jednak w przypadku *REGENCY* czas leczenia był dłuższy, dostępne są wyniki dla 76 tygodni, a w metodyce zaznaczono możliwość dalszej kontynuacji terapii (choć nie opublikowano jeszcze wyników).

Biorąc pod uwagę powyższe, można stwierdzić, że populacja oceniana w badaniach RCT uwzględnionych w raporcie dość dobrze reprezentuje populację, która będzie leczona w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 38. Wiarygodność zewnętrzna, badania *REGENCY* i *NOBILITY*.

Kryteria w programie lekowym	<i>REGENCY</i>	<i>NOBILITY</i>
Kryteria kwalifikacji		
1) pacjenci w wieku ≥ 18 lat spełniający łącznie następujące kryteria: a) nefropatia toczniowa (LN) klasy III lub IV według ISN/RPS 2003 (w tym mieszanej klasy III/V i IV/V) potwierdzona histopatologicznie, oraz b) wskaźnik białka do kreatyniny w moczu (UPCR) $\geq 1,0$ g/g, oraz c) obecność przeciwciał ANA $\geq 1:80$ lub dsDNA, 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;	- wiek 18-75 lat - rozpoznanie TZN klasy III lub IV wg klasyfikacji ISN/RPS 2003, potwierdzone biopsją nerki; może współwystępować choroba klasy V, oprócz choroby klasy III lub IV - UPCR >1 - obecne aktualnie lub w przeszłości dodatnie przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) - dodatni wynik ANA def. się jako miano ANA $>1:80$ na komórkach HEp-2 lub równoważny dodatni wynik testu ANA co najmniej raz	- wiek 18-75 lat - rozpoznanie TZN klasy III lub IV wg klasyfikacji ISN/RPS 2003, potwierdzone biopsją nerki; może współwystępować choroba klasy V, oprócz choroby klasy III lub IV - UPCR >1 - wymagana diagnoza TRU wg kryteriów ACR, co obejmuje obecność ANA (przynajmniej 4 kryteria, w tym dodatnie ANA)
	wymagano wcześniejszego stosowania dożylnego metyloprednizolonu w leczeniu bieżącego epizodu aktywnego TZN	brak wymogów dotyczących wcześniejszego stosowania GKS, podczas badań przesiewowych lub randomizacji, jeśli będzie to klinicznie wskazane, uczestnicy mogą otrzymywać 750–1000 mg metyloprednizolonu dożylnie raz dziennie przez maksymalnie 3 dni w celu leczenia podstawowej aktywności klinicznej TZN
	- włączano zarówno pacjentów prawdopodobnie wcześniej leczonych (60,0% miało wcześniej zdiagnozowane TZN, mediana czasu trwania TZN 34-37 miesięcy wskazuje na wysoką możliwość stosowania leczenia), i nieleczonych (40,0% było nowo zdiagnozowanych, mediana czasu trwania TZN 0,9 mies.); - wykluczano pacjentów leczonych cyklofosfamidem, takrolimusem, cyklosporyną lub woklosporyną w ciągu 2 miesięcy przed skryningiem	- połowa włączonych chorych (51%) miała w wywiadzie wcześniejszą diagnozę TZN (a około połowa była nowo zdiagnozowana); - wykluczano pacjentów leczonych cyklofosfamidem w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją
	wszyscy chorzy wymagali stosowania SoC w postaci MMF i sterydów (dopiero do których mógł być dodany OBI) – prednizon z dawką początkową 0,5 mg/kg, z dawką docelową 7,5 mg/dobę do 12. tygodnia i 5 mg/dobę do 24. tygodnia, utrzymywaną do 80. tygodnia	wszyscy chorzy wymagali stosowania SoC w postaci MMF i sterydów (dopiero do których mógł być dodany OBI) – prednizon dawce 0,5 mg/kg. Dawka prednizonu będzie stopniowo zmniejszana zgodnie z protokołem od 16. dnia, a do 12. tygodnia zostanie zmniejszona do 7,5 mg/dobę
2) w przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z ChPL leku, którym odbywa się leczenie w programie lekowym;	zgoda na zachowanie abstynencji seksualnej lub stosowanie skutecznej antykoncepcji	zgoda na zachowanie abstynencji seksualnej lub stosowanie skutecznej antykoncepcji

Kryteria w programie lekowym	REGENCY	NOBILITY
3) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;	- wykluczano chorych z nieprawidłowymi wartościami parametrów laboratoryjnych (AST, ALT, amylaza/lipaza, neutrofile, hemoglobina, płytki krwi)) - wykluczenie pacjentów z ciężkim upośledzeniem nerek zdefiniowanym jako eGFR <30 ml/min/1,73 m²	- wykluczano chorych z nieprawidłowymi wartościami parametrów laboratoryjnych (AST, ALT, amylaza/lipaza, neutrofile, hemoglobina, płytki krwi)) - wykluczenie pacjentów z ciężkim upośledzeniem nerek zdefiniowanym jako eGFR <30 ml/min/1,73 m²
4) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;	- wykluczano chorych z istotnymi schorzeniami współistniejącymi (nowotwory, zakażeniem HIV, prątkiem gruźlicy, HBV, HCV oraz innymi poważnymi zakażeniami, nawracającymi lub przewlekłymi) - wykluczano chorych z istotnymi lub niekontrolowanymi chorobami, które w opinii badacza uniemożliwiałyby udział pacjenta w badaniu - wykluczano chorych ze stwardnieniem >50% kłębuszków nerkowych w biopsji nerki, z szybko postępującym kłębuszkowym zapaleniem nerek, a także z ciężkim, aktywnym TRU o zajęciu OUN	- wykluczano chorych z istotnymi schorzeniami współistniejącymi (nowotwory, zakażeniem HIV, prątkiem gruźlicy, HBV, HCV oraz innymi poważnymi zakażeniami, nawracającymi lub przewlekłymi) - wykluczano chorych z istotnymi lub niekontrolowanymi chorobami, które w opinii badacza uniemożliwiałyby udział pacjenta w badaniu - wykluczano chorych ze stwardnieniem >50% kłębuszków nerkowych w biopsji nerki, z szybko postępującym kłębuszkowym zapaleniem nerek, a także z ciężkim, aktywnym TRU o zajęciu OUN
5) brak przeciwwskazań do stosowania określonej w aktualnej ChPL substancji czynnej ujętej w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR /KDIGO/PTR;	wykluczano pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania terapii OBI, GKS i MMF	wykluczano pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania terapii OBI, GKS, MMF i MPA
Czas leczenia		
Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynacyjny decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.	W badaniu <i>REGENCY</i> czas trwania leczenia wynosił 52 tygodnie, z oceną odpowiedzi na leczenie w 76 tygodniu, jednak zaplanowano dalszą kontynuację terapii, dla której nie opublikowano jeszcze wyników.	W badaniu <i>NOBILITY</i> czas trwania leczenia był z góry ustalony – wynosił 1 rok (ostatnie podanie dawki leku w 26 tygodniu); nie zaplanowano możliwości jego kontynuacji. Jednak wcześniejsze dawki podawano w schemacie zgodnym z zalecanym.
Dawkowanie obinutuzumabu		
Zalecana i jednocześnie maksymalna dawka obinutuzumabu zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) to 1000 mg we wlewie dożylnym w tyg. 0 i 2 oraz 24 i 26, a następnie co 6 miesięcy.	OBI (obinutuzumab) IV 1000 mg - schemat 2:2:2: OBI w 1 dniu i w tygodniach 2, 24, 26, 50 i 52 - schemat 2:2:1: OBI w 1 dniu i w tygodniach 2, 24, 26 i 52	OBI IV 1000 mg w dniu 1 i w tygodniach 2, 24 i 26
Legenda:		
pełna zgodność	częściowa zgodność	brak zgodności

6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Interwencją ocenianą w badaniach *REGENCY* i *NOBILITY* była terapia obinutuzumabem (OBI) w skojarzeniu z terapią standardową (SOC), stosowana w terapii TZN u dorosłych z toczniem rumieniowatym układowym, w porównaniu do placebo (PBO+SOC).

Obinutuzumab podawany był co 6 miesięcy we wlewie dożylnym (IV), w dawce 1000 mg. Jednak czas leczenia różnił się pomiędzy badaniami, w *REGENCY* czas leczenia wynosił 52 tygodnie, a w *NOBILITY* 26 tygodni. W badaniu *REGENCY* wyróżniono 2 schematy podawania obinutuzumabu: 2-2-1 i 2-2-2 – w pierwszym pacjenci otrzymywali wlewy leku w dniu 1 i tygodniach 2, 24, 26 i 52, w drugim schemacie otrzymywali dodatkowy wlew w 50 tyg. Uwzględnienie różnych schematów dawkowania miało pomóc w określeniu wpływu dawkowania na skuteczność terapii. Dane z obu grup ostatecznie połączono i analizowano jako jedną grupę interwencji.

W obu badaniach utrzymywano podwójne zaślepienie stosowanej interwencji (pacjentów i badaczy), za pomocą placebo dopasowanego wyglądem i sposobem podawania do OBI.

Obie grupy, OBI i PBO, otrzymywały również standardową terapię (SOC), obejmującą mykofenolan mofetylu (MMF) oraz glikokortykosteroidy (GKS). Szczegóły dawkowania SOC znajdują się w tabeli poniżej.

W badaniu *NOBILITY* leczenie kontynuowano do 26 tygodnia (4 dawki obinutuzumabu, w 1 dniu oraz w 2, 24 i 26 tygodniu, z oceną odpowiedzi pół roku po podaniu ostatniej dawki leku), a ocenę skuteczności wykonywano w 52 tygodniu, po której kontynuowano obserwację do 104 tygodnia (dalsze analizy eksploracyjne już po zakończeniu leczenia). Z kolei w badaniu *REGENCY* początkowe dawki obinutuzumabu podawano w tych samych momentach, a następnie chorzy otrzymywali jeszcze dawkę w 52 tygodniu – ocena skuteczności dla pierwszorzędnego punktu końcowego wykonywana w 76 tygodniu, a dodatkowe punkty końcowe oceniano również w tygodniu 50. W publikacji, autorzy badania *REGENCY* wspomnieli, że badanie nie zostało zakończone, a dalsze leczenie obinutuzumabem mogło być kontynuowane u pacjentów, którzy nie zostali wcześniej wykluczeni, ani sami nie wycofali się z badania, jednak na etapie publikowania wyników dane na ten temat nie były jeszcze zaprezentowane.

Modyfikacja dawkowania obinutuzumabu nie była dozwolona, podobnie jak zabroniona była zmiana terapii placebo na obinutuzumab (*cross-over*).

W *REGENCY* leczenie kontynuowano do ukończenia badania lub nowego rozpoznania schyłkowej niewydolności nerek (ESRD), konieczności dializoterapii, przeszczepu nerki, wystąpienia zaostrzenia nerkowego opornego na zwiększenie dawki GKS lub otrzymania terapii ratunkowej. Natomiast w *NOBILITY* – do wystąpienia ciąży, reakcji związanej z wlewem (IRR) 4 stopnia, nawrotu IRR 3 stopnia podczas ponownego podania leku, neutropenii 3 lub 4 stopnia, która nie ustępuje do stopnia ≤ 2 w ciągu 8 tygodni, małopłytkowości, która nie ustępuje do stopnia ≤ 2 w ciągu 8 tygodni, reaktywacji WZW B pomimo rozpoczęcia odpowiedniego leczenia przeciwwirusowego, otrzymania ratunkowej terapii cytotoksycznej, w tym cyklofosfamidu, przeciwciała monoklonalnego anti-CD20 innego niż obinutuzumab lub innych zakłócających terapii badanych stosowanych w leczeniu pierwotnym toczenia lub TZN.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowy opis interwencji stosowanych w badaniach *REGENCY* i *NOBILITY*.

Tabela 39. Opis interwencji stosowanych w badaniach *REGENCY* (Furie 2025) i *NOBILITY* (Furie 2022a).

	<i>REGENCY</i>		<i>NOBILITY</i>	
	Interwencja	Kontrola	Interwencja	Kontrola
Dawkowanie leków	OBI (obinutuzumab) IV 1000 mg - schemat 2:2:2: OBI w 1 dniu i w tygodniach 2, 24, 26, 50 i 52 - schemat 2:2:1: OBI w 1 dniu i w tygodniach 2, 24, 26 i 52	PBO (placebo) identyczne w wyglądzie i dawkowaniu jak OBI	OBI IV 1000 mg w dniu 1 i w tygodniach 2, 24 i 26	PBO identyczne w wyglądzie i dawkowaniu jak OBI
	Standardowa terapia (SOC) obejmująca mykofenolan mofetylu (MMF) i glikokortykosteroidy (GKS)		SOC obejmująca mykofenolan mofetylu (MMF) i glikokortykosteroidy (GKS)	
Czas leczenia	52 tygodnie		26 tygodni	
	Leczenie kontynuowano do ukończenia badania lub nowego rozpoznania schyłkowej niewydolności nerek (ESRD), konieczności dializoterapii, przeszczepu nerki, wystąpienie odpornego na zwiększenie dawki GKS zaostrzenia nerkowego lub otrzymania terapii ratunkowej		Leczenie kontynuowano do wystąpienia jednego lub więcej z podanych zdarzeń: - Ciąża - Reakcja związana z wlewem (IRR) 4. stopnia – pacjentkę należy natychmiast odstawić od badanego leczenia - Nawrót IRR 3. stopnia podczas ponownego podania leku - Neutropenia 3. lub 4. stopnia, która nie ustępuje do stopnia ≤ 2. w ciągu 8 tygodni - Małopłytkowość, która nie ustępuje do stopnia ≤ 2. w ciągu 8 tygodni - Reaktywacja WZW-B pomimo rozpoczęcia odpowiedniego leczenia przeciwwirusowego	

	REGENCY		NOBILITY	
	Interwencja	Kontrola	Interwencja	Kontrola
Modyfikacja dawkowania			Otrzymanie ratunkowej terapii cytotoksycznej, w tym cyklofosfamidu, przeciwciała monoklonalnego anty-CD20 innego niż obinutuzumab lub innych zakłócających terapii badanych stosowanych w leczeniu pierwotnym tocznia lub TZN	
	MMF: dawka docelowa: 2,0-2,5 g/dobę, uzyskana do 4. tygodnia. Utrzymanie dawki do momentu oceny pierwotnego punktu końcowego. W przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie MMF zalecana dawka początkowa wynosi 1,5 g/dobę, a następnie zwiększana o 500 mg/tydzień do 2,0–2,5 g/dobę do 4. tygodnia prednizon doustny: zgodnie ze standardowym schematem zmniejszania dawki, z dawką początkową 0,5 mg/kg, z dawką docelową 7,5 mg/dobę do 12. tygodnia i 5 mg/dobę do 24. tygodnia, utrzymywaną do 80. tygodnia.		MMF/MPA w dawce początkowej 1500 mg/dobę (lub równoważnej) podawanej doustnie w 2 lub 3 dawkach podzielonych. Dawka MMF/MPA będzie zwiększana do dawki docelowej 2,0–2,5 g/dobę (lub równoważnej). Badacze, według własnego uznania, mogą stosować MPA jako substytut MMF, przy czym dawka 360 mg odpowiada dawce 500 mg MMF. Podczas badań przesiewowych lub randomizacji, jeśli będzie to klinicznie wskazane, uczestnicy mogą otrzymywać 750–1000 mg metyloprednizolonu dożylnie raz dziennie przez maksymalnie 3 dni w celu leczenia podstawowej aktywności klinicznej TZN. - Uczestnicy otrzymają doustnie prednizon w dawce 0,5 mg/kg. Dawka prednizonu będzie stopniowo zmniejszana zgodnie z protokołem od 16. dnia, a do 12. tygodnia zostanie zmniejszona do 7,5 mg/dobę.	
Leczenie dozwolone	Leczenie przeciwnadciśnieniowe – preferowane leki: inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonist receptoru angiotensyny (ARB); wymóg przed randomizacją: stosowanie ACEI lub ARB przez co najmniej 10 dni; nie-dozwolone jednoczesne stosowanie ACEI i ARB; dodatkowe leki przeciwnadciśnieniowe: mogą być stosowane, jeśli ciśnienie nie jest kontrolowane, ale nie mogą to być leki wpływające na białkomocz (np. niedihydropirydynowe blokery kanału wapniowego, antagoniści aldosteronu, inhibitory reniny); w przypadku nietolerancji ACEI/ARB: dopuszczalne stosowanie inhibitora reniny lub antagonisty aldosteronu (ale nie w skojarzeniu). Leki przeciwmalaryczne – udowodnione działanie zmniejszające ryzyko zaostrzeń choroby; zalecane jako leczenie wspomagające zgodnie z wytycznymi i lokalną praktyką kliniczną; ponieważ leki przeciwmalaryczne mogą wpływać na białkomocz, leczenie przeciwmalaryczne (hydroksychlorochiną, chlorochiną lub chinakryną) należy rozpocząć przed 1. dniem i kontynuować w stałej dawce do 80. tygodnia. - Pacjenci, którzy nie przyjmują suplementów, powinni rozpocząć: wit. D (600–800 IU/dobę), wapń (1000–1200 mg/dobę), w trakcie badań przesiewowych; należy stosować się do aktualnych wytycznych dotyczących profilaktyki i		- Przed każdym wlewem leku badanego lub PBO pacjenci powinni otrzymać profilaktycznie paracetamol (650–1000 mg) i difenhydraminę (50 mg; lub równoważną dawkę podobnego leku) doustnie, podawane 30–60 minut przed rozpoczęciem wlewu. Grupa OBI+SOC: zaślepią premedykacja 80 mg metyloprednizolonu dożylnie; grupa PBO+SOC: zaślepią premedykacja placebo dopasowane do metyloprednizolonu dożylnie; podawane 30–60 minut przed rozpoczęciem wlewu OBI/PBO+SOC. - Pacjenci, którzy nie przyjmowali wcześniej witaminy D (800 IU/dobę) ani suplementów wapnia (1200 mg cytrynianu wapnia/dobę lub 1500 mg węglanu wapnia/dobę), rozpoczną przyjmowanie tych suplementów w momencie randomizacji. Wszyscy pacjenci będą przyjmować inhibitor ACE lub bloker receptora angiotensynowego w dawce dostosowanej do odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego, zgodnie z zaleceniami <i>National Kidney Foundation</i> dotyczącymi przewlekłej choroby nerek.	

	REGENCY		NOBILITY	
	Interwencja	Kontrola	Interwencja	Kontrola
	leczenia osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami			
	▪ Statyny (inhibitory reduktazy HMG-CoA) i bisfosfoniany – dozwolone, jeśli były stosowane przed rozpoczęciem badania; należy utrzymywać stałą dawkę, aby uniknąć zakłócenia wyników badania			
Leczenie niedozwolone	▪ Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) – z wyjątkiem profilaktycznego kwasu acetylosalicylowego (po konsultacji z lekarzem monitorującym) ▪ Inhibitory kalcyneuryny ▪ Inne leki nefrotoksyczne ▪ Inne leki immunosupresyjne, które nie są dozwolone w protokole ▪ Szczepionki żywe lub atenuowane.		▪ W trakcie badania nie będzie dozwolone rozpoczęcie leczenia innymi lekami wpływającymi na białkomocz. Należą do nich między innymi: – Niedihydropirydynowi antagoniści wapnia – Dihydropirydynowi antagoniści wapnia – Antagoniści aldosteronu – Bezpośredni antagoniści reniny	
Źródło danych	Furie 2025		Furie 2022a	

6.3.1 Czas leczenia

W badaniach zaplanowano określony czas trwania leczenia. W *REGENCY* było to 52 tygodnie, a następnie istniała możliwość kontynuacji leczenia i podanie dodatkowej dawki OBI w 80 tygodniu i później kontynuacja stosowania leku co 6 miesięcy u pacjentów, którzy pozostaną w badaniu po 76 tygodniu (nie przedstawiono wyników dla dalszego okresu leczenia). Natomiast w *NOBILITY* leczenie OBI trwało 26 tygodni (w tym tygodniu podawano ostatnią dawkę) i nie było możliwości dalszej kontynuacji terapii (chorzy pozostawali w obserwacji do 104 tygodnia).

6.4 Skuteczność kliniczna

W obydwu badaniach analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, czyli u pacjentów poddanych randomizacji. Analizy objęły 135 pacjentów leczonych OBI+SOC i 136 otrzymujących PBO+SOC w badaniu *REGENCY*, a w przypadku badania *NOBILITY* odpowiednio 63 i 62 chorych.

W obydwu badaniach głównym punktem końcowym była ocena częstości uzyskania całkowitej odpowiedzi nerkowej (CRR, z ang. *complete renal response*), w badaniu *REGENCY* w 76. tygodniu, a w *NOBILITY* w 52. tygodniu. CRR stanowiła złożony punkt końcowy, dla którego wymagano spełnienia

określonych warunków. Definicje (przedstawiono je w tabeli poniżej) różniły się pomiędzy badaniami. Odnaleziono jednak doniesienia konferencyjne (*Furie 2024, Rovin 2023, Rovin 2025a, Rovin 2025b, Vital 2025, Amoura 2020*) prezentujące analizę CRR w zależności od przyjętej definicji. Szczegółową analizę CRR wraz z poszczególnymi definicjami przedstawiono w rozdziale prezentującym wyniki dla tego punktu końcowego.

Dodatkowo w badaniach oceniano drugorzędowe punkty końcowe, takie jak ogólna odpowiedź nerkowa (ORR), odpowiedź białkomoczowa, zmiana w skali FACIT-F i zmiana szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR). Definicje punktów końcowych podano w tabeli poniżej.

W przeprowadzonej w niniejszym raporcie analizie skuteczności obliczano korzyść względną (RB) wystąpienia danego zdarzenia (lub ryzyko względne, RR – w przypadku negatywnych punktów końcowych) i różnicę ryzyka (RD) dla porównania pomiędzy grupami OBI+SOC vs PBO+SOC. W przypadku istotnego statystycznie wyniku obliczano parametr NNT/NNH. Wyniki istotne statystycznie przedstawiano pogrubioną czcionką.

W tabeli poniżej przedstawiono definicje poszczególnych punktów końcowych w badaniach *NOBILITY* oraz *REGENCY*.

Tabela 40. Definicje punktów końcowych ocenianych w ramach badania *REGENCY* (*Furie 2025*) i *NOBILITY* (*Furie 2022a*).

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Moment oceny
Pierwszorzędowy punkt końcowy			
Całkowita odpowiedź nerkowa (CRR, z ang. <i>complete renal response</i>)	<i>REGENCY</i> (<i>Furie 2025</i>)	Spełnienie wszystkich poniższych warunków: - Stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPCR) <0,5 g/g - Szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) ≥85% wartości wyjściowej, obliczony za pomocą równania <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> (CKD-EPI) - Brak wystąpienia następujących zdarzeń zakłócających: – terapia ratunkowa, – niepowodzenie leczenia, – zgon – przedwczesne wycofanie z badania - niepowodzenie leczenia zdefiniowano jako schyłkową chorobę nerek lub stosowanie długotrwałej dializoterapii, lub przeszczep nerki, otrzymanie terapii ratunkowej (z wyj. terapii wyłącznie glikokortykosteroidami) lub klinicznie istotne i utrzymujące się pogorszenie UPCR lub eGFR po 24. tygodniu – na podstawie którego badacz stwierdził, że przypisany schemat leczenia jest nieskuteczny	76 tyg.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Moment oceny
	NOBILITY (Furie 2022a)	Spełnienie wszystkich poniższych warunków: - Stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPCR) <0,5 g/g - Prawidłowa czynność nerek (stężenie kreatyniny ≤GGN) bez pogorszenia o >15% względem wartości wyjściowej - Nieaktywny osad moczu (<10 erytrocytów w polu widzenia dużej mocy (HPF) i brak wałeczków erytrocytowych) - Pacjentów otrzymujących leczenie ratunkowe w trakcie badania oraz chorych, którzy wycofali się przedwcześnie traktowano jako chorych bez odpowiedzi	52 tyg.
Drugorzędowe punkty końcowe			
Odpowiedź białkomoczowa	REGENCY (Furie 2025)	Spełnienie poniższych warunków: - UPCR <0,8 g/g - Brak wystąpienia zdarzeń zakłócających (<i>intercurrent</i>): terapia ratunkowa, niepowodzenie leczenia, zgon lub przedwczesne wycofanie się z badania	76 tyg.
CRR po skutecznym zmniejszeniu dawki prednizonu	REGENCY (Furie 2025)	CRR w 76. tygodniu u chorych uzyskujących redukcję dawki prednizonu ≤7,5 mg/d w okresie od 64. do 76. tygodnia	64-76 tyg.
PRR (częściowa odpowiedź nerkowa)	NOBILITY (Furie 2022a)	Spełnienie wszystkich poniższych warunków: ≥50% redukcja UPCR od wartości wyjściowej do wartości <1 (do <3, jeśli wartość wyjściowa UPCR wynosiła ≥3) - Stężenie kreatyniny w surowicy (SCr) ≤15% powyżej wartości wyjściowej - Liczba czerwonych krwinek w moczu <10/HPF lub ≤50% wzrost w stosunku do wartości wyjściowej	52 tyg.
Ogólna odpowiedź nerkowa (ORR)	REGENCY (Furie 2025)	CRR+PRR w 50. tyg., gdzie PRR jest definiowane jako: ≥50% redukcji UPCR w stosunku do wartości wyjściowej - UPCR <1 g/g (lub <3 g/g, jeśli wartość wyjściowa UPCR wynosiła ≥3 g/g) - eGFR ≥85% wartości wyjściowej, obliczone za pomocą równania CKD-EPI - Brak wystąpienia następujących zdarzeń zakłócających: terapia ratunkowa, niepowodzenie leczenia, zgon lub przedwczesne wycofanie z badania	50 tyg.
	NOBILITY (Furie 2022a)	Spełnienie kryteriów CRR lub PRR	52 tyg.
Wystąpienie zgonu lub zdarzenia związanego z nerkami	REGENCY (Furie 2025)	Wystąpienie jednego z poniższych: - Zgon - Niepowodzenie leczenia - Nasilenie białkomoczu, zdefiniowane jako potwierdzony wzrost o ≥50% UPCR do wartości ≥3 w porównaniu z poprzednią wizytą - Pogorszenie eGFR, zdefiniowane jako potwierdzony spadek o ≥30% eGFR do wartości <60 ml/min./1,73 m² - Wczesne wycofanie się z badania z powodu braku skuteczności uznawano za zdarzenie związane z nerkami.	76 tyg.
Zmiana eGFR	REGENCY (Furie 2025)	Średnia zmiana eGFR od wartości wyjściowej do 76. tygodnia obliczona przy użyciu równania CKD-EPI (<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>)	76 tyg.
Zmiana w skali FACIT-F	REGENCY (Furie 2025)	Średnia zmiana w skali FACIT-F (<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue</i>) od wartości wyjściowej do 76. tygodnia	76 tyg.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Moment oceny
Ocena zmian biomarkerów aktywności choroby TZN	NOBILITY (Furie 2022a)	Średnia zmiana wartości parametrów laboratoryjnych: poziomu przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA (anty-dsDNA), poziomu komponentów C3 i C4	76 tyg.
Zmodyfikowana CRR (mCRR)	NOBILITY (Furie 2022a)	Spełnienie wszystkich poniższych warunków: ▪ UPCR <0,5 g/g ▪ Stężenie kreatyniny ≤GGN	52 tyg.
Zmodyfikowana odpowiedź nerkowa określana jako <i>Primary Efficacy Renal Response</i> wg def. BLISS-LN (mPERR wg BLISS-LN)	REGENCY (Rovin 2025a), NOBILITY (Furie 2024)	Spełnienie wszystkich poniższych warunków: ▪ UPCR ≤0,7 g/g ▪ eGFR ≥80% wartości wyjściowej lub ≥60 ml/min/1,73 m² ▪ Brak zdarzeń zakłócających: terapii ratunkowej, niepowodzenia leczenia, zgonu ani wycofania z badania	76 tyg.
Czas do zaostrzenia TZN (flare)	REGENCY (Rovin 2025b)	Zaostrzenie definiowano poprzez spełnienie poniższych warunków: ▪ Spadek eGFR o >20% w porównaniu z 24. tygodniem u pacjentów z UPCR >1 g/g i/lub wałeczkami komórkowymi w moczu ▪ Wzrost UPCR do jednego z następujących poziomów: • >1 g/g, jeśli w 24. tygodniu UPCR <0,2 g/g • >2 g/g, jeśli w 24. tygodniu UPCR 0,2-1 g/g • 2x wartość UPCR z 24. tygodnia, jeśli w 24. tygodniu UPCR >1 g/g ▪ Otrzymanie terapii ratunkowej, z wyjątkiem terapii ratunkowej jedynie glikokortykosteroidami	76 tyg.
Czas do niekorzystnego wyniku dla nerek	REGENCY (Rovin 2025b)	Niekorzystny wynik dla nerek zdefiniowano poprzez spełnienie następujących warunków: ▪ Zgon ▪ Podwojenie wartości kreatyniny w osoczu ▪ Niepowodzenie leczenia: • Wystąpienie krańcowej niewydolności nerek • Konieczność przewlekłej dializoterapii • Konieczność przeszczepienia nerek • Klinicznie istotne, utrzymujące się pogorszenie wartości UPCR i/lub wartości eGFR od 24. tygodnia • Otrzymanie terapii ratunkowej, z wyjątkiem terapii ratunkowej jedynie glikokortykosteroidami	76 tyg.
Poziom biomarkerów moczowych związanych z TZN	NOBILITY (Mejia-Vilet 2025)	Wyniki pomiarów poziomów markerów w moczu: ▪ CD163 ▪ CCL2 ▪ KIM-1 ▪ EGF	52 tyg.
Poziom limfocytów B oraz komórek plazmatycznych w	REGENCY (Rovin 2025d)	Poziomy limfocytów oraz komórek plazmatycznych zliczoną w próbkach z biopsji nerki pobranych przed i po zakończeniu badaniu.	76 tyg.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Moment oceny
próbkach z biopsji			
Remisja histologiczna	REGENCY (Rovin 2025e)	Określenie remisji histologicznej w próbkach z biopsji nerki pobranych przed i po zakończeniu badania na podstawie kryteriów aktywności nefropatii wg NIH (AI, od ang. <i>activity index</i>).	76 tyg.

6.4.1 Całkowita odpowiedź nerkowa (CRR)

Całkowita odpowiedź nerkowa (CRR, z ang. *complete renal response*) stanowiła główny punkt końcowy skuteczności w obydwu badaniach, odzwierciedlający pełną remisję kliniczną choroby nerek. Był to złożony punkt końcowy, zawierający w swej definicji spełnienie kilku warunków, które różniły się pomiędzy badaniami.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki CRR podane w oryginalnych publikacjach.

Tabela 41. Całkowita odpowiedź nerkowa; OBI+SOC vs PBO+SOC; badania REGENCY (Furie 2025) i NOBILITY (Furie 2022a).

Punkt końcowy	Badanie	Moment oceny [tyg.]	OBI+SOC n*/N (%) [95% CI]	PBO+SOC n*/N (%) [95% CI]	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Dopasowana różnica odsetków (95% CI) [p.p.]^
CRR	REGENCY	76	63/135 (46,7%) [38,0; 54,9]	45/136 (33,1%) [25,2; 41,0]	1,41 (1,05; 1,90), p = 0,0244	0,14 (0,02; 0,25), NNT = 8 (4; 50), p = 0,0212	13,4 (2,0; 24,8), p = 0,0232†
		52	22/63 (35%)	14/62 (23%)	1,55 (0,87; 2,74), p = 0,1345	0,12 (-0,03; 0,28), p = 0,1237	12 (-3,4; 28), p = 0,115
	NOBILITY	104	26/63 (41%)	14/62 (23%)	1,83 (1,06; 3,16), p = 0,0307	0,19 (0,03; 0,35), NNT = 6 (3; 38), p = 0,0221	19 (2,7; 35), p = 0,026

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ skorygowana różnica w odsetkach [punkty procentowe] (*adjusted difference*) – różnica odsetków pomiędzy grupami, skorygowana o wyjściowe wartości analizowanego parametru i czynniki stratyfikacji (rasa, region);

† dane z posteru Rovin 2025.

W badaniu REGENCY zaobserwowano istotnie większy odsetek pacjentów osiągających całkowitą remisję nerkową w grupie leczonej OBI+SOC w porównaniu z grupą PBO+SOC, 46,7% vs 33,1%. Prawdopodobieństwo uzyskania CRR w grupie obinutuzumabu względem placebo wyniosło RB = 1,41 (95% CI: 1,05; 1,90), NNT = 8 (95% CI: 4; 50), i był to istotny statystycznie wynik, p = 0,0244. Autorzy badania również wykazali istotną statystycznie różnicę między grupami w odsetkach chorych uzyskujących CRR (na korzyść obinutuzumabu): 13,4 p.p. (95% CI: 2,0; 24,8), p = 0,0232.

W badaniu *NOBILITY* w 52. tyg. obserwowany efekt nie osiągnął istotności statystycznej, choć liczbowo również odsetek chorych uzyskujących CRR był większy w grupie OBI+SOC niż w PBO+SOC: 35% vs 23%. W 104. tyg. wykazano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania CRR w grupie obinutuzumabu względem placebo: RB = 1,83 (95% CI: 1,06; 3,16), NNT = 6 (95% CI: 3; 38), $p = 0,0307$. Podobnie, autorzy badania wykazali istotne różnice między grupami tylko w dłuższym okresie obserwacji, dopasowana różnica odsetków między grupami wyniosła 19 p.p. (95% CI: 2,7; 35), $p = 0,026$.

Ze względu na różnice w definicjach uzyskania CRR pomiędzy badaniami odstąpiono od metaanalizy danych obu badań. Jednak w dodatkowych materiałach konferencyjnych odnaleziono wyniki oceny CRR z zastosowaniem różnych definicji. Definicje te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. CRR, odmienne definicje punktów końcowych ocenianych w ramach analizy post-hoc CRR (*Rovin 2025*) i *NOBILITY* (*Furie 2024*).

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Moment pomiaru
Zmodyfikowana CRR wg def. <i>mBLISS-LN</i> (mCRR wg <i>mBLISS-LN</i>)	<i>REGENCY</i> (<i>Rovin 2025a</i>)	Spełnienie wszystkich poniższych warunków: - UPCR <0,5 g/g - eGFR >90% wartości wyjściowej lub ≥ 90 ml/min/1,73 m² - Brak zdarzeń zakłócających: terapii ratunkowej, niepowodzenia leczenia, zgonu ani wycofania z badania	76 tyg.
Zmodyfikowana CRR wg def. <i>AURORA-1</i> (mCRR wg <i>AURORA-1</i>)	<i>REGENCY</i> (<i>Rovin 2025a</i>)	Spełnienie wszystkich poniższych warunków: - UPCR $\leq 0,5$ g/g - eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub brak potwierdzonego >20% spadku od wartości wyjściowej - Brak zdarzeń zakłócających: terapii ratunkowej, niepowodzenia leczenia, zgonu ani wycofania z badania	76 tyg.
Zmodyfikowana CRR 1 (mCRR1)	<i>REGENCY</i> (<i>Rovin 2025a</i>)	Spełnienie wszystkich poniższych warunków: - UPCR <0,5 g/g - eGFR $\geq 85\%$ wartości wyjściowej lub brak potwierdzonego >20% spadku od wartości wyjściowej - Brak zdarzeń zakłócających: terapii ratunkowej, niepowodzenia leczenia, zgonu ani wycofania z badania	76 tyg.
Zmodyfikowana CRR 2 (mCRR2)	<i>REGENCY</i> (<i>Rovin 2025a</i>)	Spełnienie wszystkich poniższych warunków: - UPCR <0,5 g/g - eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub brak potwierdzonego >20% spadku od wartości wyjściowej - Brak zdarzeń zakłócających: terapii ratunkowej, niepowodzenia leczenia, zgonu ani wycofania z badania	76 tyg.
Zmodyfikowana CRR 3 (mCRR3)	<i>REGENCY</i> (<i>Rovin 2025a</i>)	Spełnienie wszystkich poniższych warunków: - UPCR <0,5 g/g - Stężenie kreatyniny $\leq$ GGN (ocena w laboratorium centralnym) i brak potwierdzonego >25% wzrostu od wartości wyjściowej - Brak zdarzeń zakłócających: terapii ratunkowej, niepowodzenia leczenia, zgonu ani wycofania z badania	76 tyg.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Moment pomiaru
Zmodyfikowana CRR (mCRR)	<i>NOBILITY (Furie 2022a)</i>	Spełnienie wszystkich poniższych warunków: - UPCR <0,5 g/g - Stężenie kreatyniny ≤GGN	52 tyg.
CRR wg def. <i>REGENCY</i> (CRR wg <i>REGENCY</i>)	<i>NOBILITY (Furie 2024)</i>	Spełnienie wszystkich poniższych warunków: - UPCR ≤0,5 g/g - eGFR ≥85% wartości wyjściowej - Brak zdarzeń zakłócających: terapii ratunkowej, niepowodzenia leczenia, zgonu ani wycofania zgody na udział	52, 76, 104 tyg.
CRR wg zmodyfikowanej def. <i>REGENCY</i> (mCRR wg m <i>REGENCY</i>)	<i>NOBILITY (Furie 2024)</i>	Spełnienie wszystkich poniższych warunków: - UPCR ≤0,7 g/g - eGFR ≥85% wartości wyjściowej - Brak zdarzeń zakłócających: terapii ratunkowej, niepowodzenia leczenia, zgonu ani wycofania zgody na udział	52, 76, 104 tyg.
CRR zdefiniowane wg SCr wg def. <i>REGENCY</i> CRR	<i>NOBILITY (Amoura 2020)</i>	Spełnienie wszystkich poniższych warunków: - UPCR <0,5 - SCr ≤GGN i nie wzrosło >25% od wartości wyjściowej	52 i 76 tyg.
CRR zdefiniowane wg SCr wg def. <i>NOBILITY</i> CRR	<i>NOBILITY (Amoura 2020)</i>	Spełnienie wszystkich poniższych warunków: - UPCR <0,5 - SCr ≤GGN i nie wzrosło >15% od wartości wyjściowej <10 RBC/HPF bez wałeczków	52 i 76 tyg.
CRR zdefiniowane tylko wg UPCR	<i>NOBILITY (Amoura 2020)</i>	Spełnienie wszystkich poniższych warunków: UPCR <0,8	52 i 76 tyg.
CRR zdefiniowane wg UPCR i SCr	<i>NOBILITY (Amoura 2020)</i>	Spełnienie wszystkich poniższych warunków: - UPCR <0,8 - SCr ≤GGN i nie wzrosło >15% od wartości wyjściowej	52 i 76 tyg.
CRR zdefiniowane wg <i>NOBILITY</i> ORR	<i>NOBILITY (Amoura 2020)</i>	Spełnienie wszystkich poniższych warunków: - UPCR redukcja ≥50% wartości wyjściowej[^] - SCr nie wzrosło >15% od wartości wyjściowej - RBC/HPF nie wzrosły >50% od wartości wyjściowej	52 i 76 tyg.
CRR zdefiniowane wg <i>REGENCY</i> ORR	<i>NOBILITY (Amoura 2020)</i>	Spełnienie wszystkich poniższych warunków: - UPCR redukcja ≥50% wartości wyjściowej[^] - SCr nie wzrosło >25% od wartości wyjściowej	52 i 76 tyg.

[^] ≥50% redukcja wartości UPCR do wartości <1 (<3 jeśli wyjściowe UPCR wynosiło ≥3);
SCr – stężenie kreatyniny w surowicy krwi.

Poniżej zaprezentowano wyniki CRR obliczonej według zmodyfikowanych definicji w analizie *post-hoc* i przedstawione w doniesieniach konferencyjnych i posterach *Rovin 2025a*, *Furie 2024* i *Amoura 2020*.

Tabela 43. CRR analiza wg zmodyfikowanych definicji, analiza *post-hoc*; OBI+SOC vs PBO+SOC; *RE-GENCY* (Rovin 2025a) i *NOBILITY* (Furie 2022a, Furie 2024, Amoura 2020).

Punkt końcowy	Badanie	Moment oceny [tyg.]	OBI+SOC n*/N (%) [95% CI]	PBO+SOC n*/N (%) [95% CI]	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Dopasowana różnica odsetków (95% CI) [p.p.]^
CRR wg <i>RE-GENCY</i>	<i>NOBILITY</i> (Furie 2024)	52	30/63 (48%)	20/62 (32%)	1,48 (0,95; 2,30), p = 0,0856	0,15 (-0,02; 0,32), p = 0,0758	15 (-2; 32), p = 0,076
		76	34/63 (54%)	18/62 (29%)	1,86 (1,18; 2,92), p = 0,0071	0,25 (0,08; 0,42), NNT = 5 (3; 13), p = 0,0034	25 (8; 42), p = 0,003
		104	35/63 (56%)	17/62 (27%)	2,03 (1,28; 3,21), p = 0,0027	0,28 (0,12; 0,45), NNT = 4 (3; 9), p = 0,0009	28 (12; 45), p = 0,001
mCRR wg <i>RE-GENCY</i>	<i>NOBILITY</i> (Furie 2024)	52	32/63 (51%)	26/62 (42%)	1,21 (0,83; 1,77), p = 0,3237	0,09 (-0,09; 0,26), p = 0,3188	9 (-9; 26), p = 0,319
		76	36/63 (57%)	23/62 (37%)	1,54 (1,04; 2,27), p = 0,0292	0,20 (0,03; 0,37), NNT = 5 (3; 35), p = 0,0219	20 (3; 37), p = 0,022
		104	37/63 (59%)	19/62 (30%)	1,92 (1,25; 2,94), p = 0,0029	0,28 (0,11; 0,45), NNT = 4 (3; 9), p = 0,0010	28 (11; 45), p = 0,001
mCRR wg <i>AURORA-1</i>	<i>REGENCY</i> (Rovin 2025a)	76	66/135 (48,7%) [40,3; 57,2]	46/136 (33,8%) [25,9; 41,8]	1,45 (1,08; 1,93), p = 0,0133	0,15 (0,03; 0,27), NNT = 7 (4; 29), p = 0,0108	15,0 (3,6; 26,5), p = 0,0117
mCRR wg <i>mBLISS-LN</i>	<i>REGENCY</i> (Rovin 2025a)	76	66/135 (48,7%) [40,3; 57,2]	45/136 (33,1%) [25,2; 41,0]	1,48 (1,10; 1,98), p = 0,0094	0,16 (0,04; 0,27), NNT = 7 (4; 24), p = 0,0074	15,7 (4,3; 27,2), p = 0,084
mCRR1	<i>REGENCY</i> (Rovin 2025a)	76	66/135 (48,7%) [40,3; 57,2]	46/136 (33,8%) [25,9; 41,8]	1,45 (1,08; 1,93), p = 0,0133	0,15 (0,03; 0,27), NNH = 7 (4; 29), p = 0,0108	15,0 (3,6; 26,5), p=0,0115
mCRR2	<i>REGENCY</i> (Rovin 2025a)	76	66/135 (48,7%) [40,3; 57,2]	46/136 (33,8%) [25,9; 41,8]	1,45 (1,08; 1,93), p = 0,0133	0,15 (0,03; 0,27), NNH = 7 (4; 29), p = 0,0108	15,1 (3,6; 26,6), p=0,00114
mCRR3	<i>REGENCY</i> (Rovin 2025a)	76	63/135 (46,4%) [37,9; 54,9]	45/136 (33,1%) [25,2; 41,0]	1,41 (1,05; 1,90), p = 0,0244	0,14 (0,02; 0,25), NNH = 8 (4; 50), p = 0,0212	13,4 (1,9; 24,8), p=0,0237
Zmodyfikowana CRR (mCRR)	<i>NOBILITY</i> (Furie 2022a)	52	29/63 (46%)	24/62 (36%)	1,19 (0,79; 1,80), p = 0,4096	0,07 (-0,10; 0,25), p = 0,4062	7 (-10; 25), p=373
		104	34/63 (54%)	18/62 (29%)	1,86 (1,18; 2,92), p = 0,0071	0,25 (0,08; 0,42), NNH = 5 (3; 13), p = 0,0034	25 (8,2; 42), p=0,005
CRR wg zmodyfikowanej def. <i>RE-GENCY</i> (mCRR wg m <i>REGENCY</i>)	<i>NOBILITY</i> (Furie 2024)	52	32/63 (51%)	26/62 (42%)	1,21 (0,83; 1,77), p = 0,3237	0,09 (-0,09; 0,26), p = 0,3188	9 (-9; 26), p=0,319
		76	36/63 (57%)	23/62 (37%)	1,54 (1,04; 2,27), p = 0,0292	0,20 (0,03; 0,37), NNT = 5 (3; 35), p = 0,0219	20 (3; 37), p=0,022
		104	37/63 (59%)	19/62 (30%)	1,92 (1,25; 2,94), p = 0,0029	0,28 (0,11; 0,45), NNT = 4 (3; 9), p = 0,0010	28 (11; 45), p=0,001

Punkt końcowy	Badanie	Moment oceny [tyg.]	OBI+SOC n*/N (%) [95% CI]	PBO+SOC n*/N (%) [95% CI]	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Dopasowana różnica odsetków (95% CI) [p.p.]^
CRR zdefiniowane poprzez SCr (kreatyninę w surowicy) wg def. RE-GENCY	NOBILITY (Amoura 2020)	52	27/63 (43%)	18/62 (29%)	1,48 (0,91; 2,39), p = 0,1136	0,14 (-0,03; 0,30), p = 0,1035	—
		76	34/63 (54%)	19/62 (31%)	1,76 (1,14; 2,73), p = 0,0114	0,23 (0,06; 0,40), NNT = 5 (3; 16), p = 0,0066	—
CRR zdefiniowane poprzez SCr wg def. NOBILITY	NOBILITY (Amoura 2020)	52	22/63 (35%)	14/62 (23%)	1,55 (0,87; 2,74), p = 0,1345	0,12 (-0,03; 0,28), p = 0,1237	—
		76	25/63 (40%)	11/62 (18%)	2,24 (1,21; 4,14), p = 0,0105	0,22 (0,07; 0,37), NNT = 5 (3; 16), p = 0,0052	—
CRR zdefiniowane tylko wg UPCR	NOBILITY (Amoura 2020)	52	38 (60%)	30 (48%)	1,25 (0,90; 1,73), p = 0,1850	0,12 (-0,05; 0,29), p = 0,1775	15 (bd.), p<0,2
		76	40 (64%)	28 (45%)	1,41 (1,01; 1,96), p = 0,0444	0,18 (0,01; 0,36), NNH = 6 (3; 87), p = 0,0364	17 (bd.), p<0,2
CRR zdefiniowane wg UPCR i SCr	NOBILITY (Amoura 2020)	52	38 (60%)	30 (48%)	1,25 (0,90; 1,73), p = 0,1850	0,12 (-0,05; 0,29), p = 0,1775	12 (bd.), p<0,2
		76	40 (64%)	28 (45%)	1,41 (1,01; 1,96), p = 0,0444	0,18 (0,01; 0,36), NNH = 6 (3; 87), p = 0,0364	18 (bd.), p<0,05
CRR zdefiniowane wg NOBILITY ORR	NOBILITY (Amoura 2020)	52	35/63 (56%)	22/62 (36%)	1,57 (1,05; 2,34), p = 0,0288	0,20 (0,03; 0,37), NNT = 5 (3; 34), p = 0,0214	20 (bd.), p<0,05
		76	32/63 (51%)	18/62 (29%)	1,75 (1,11; 2,77), p = 0,0169	0,22 (0,05; 0,38), NNT = 5 (3; 20), p = 0,0108	22 (bd.), p<0,05
CRR zdefiniowane wg RE-GENCY ORR	NOBILITY (Amoura 2020)	52	43/63 (68%)	28/62 (45%)	1,51 (1,10; 2,09), p = 0,0119	0,23 (0,06; 0,40), NNT = 5 (3; 17), p = 0,0074	23 (bd.), p<0,05
		76	42/63 (67%)	31/62 (50%)	1,33 (0,98; 1,81), p = 0,0637	0,17 (0,00; 0,34), p = 0,0553	17 (bd.), p<0,05
mCRR	NOBILITY (Furie 2022a)	52	29 (46%)	24 (39%)	1,19 (0,79; 1,80), p = 0,4096	0,07 (-0,10; 0,25), p = 0,4062	7 (-10; 25), p = 0,373
		76	35 (56%)	21 (34%)	1,64 (1,09; 2,48), p = 0,0186	0,22 (0,05; 0,39), NNT = 5 (3; 22), p = 0,0125	22 (5; 39), p = 0,015

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ skorygowana różnica w odsetkach [punkty procentowe] (adjusted difference) – różnica odsetków pomiędzy grupami, skorygowana o wyjściowe wartości analizowanego parametru i czynniki stratyfikacji (rasa, region).

We wszystkich analizach obserwowano przewagę terapii obinutuzumabem nad placebo i dla większości analiz uzyskano istotne statystycznie wyniki.

Część z wyników zgadzała się między badaniami, postanowiono wykonać dla nich metaanalizę i przedstawiono ją w tabeli 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 44. Częstość osiągnięcia CRR i mPERR przez pacjentów w analizie *post-hoc* wraz z metaanalizami; OBI+SOC vs PBO+SOC; *REGENCY* (Furie 2025) i *NOBILITY* (Furie 2024)

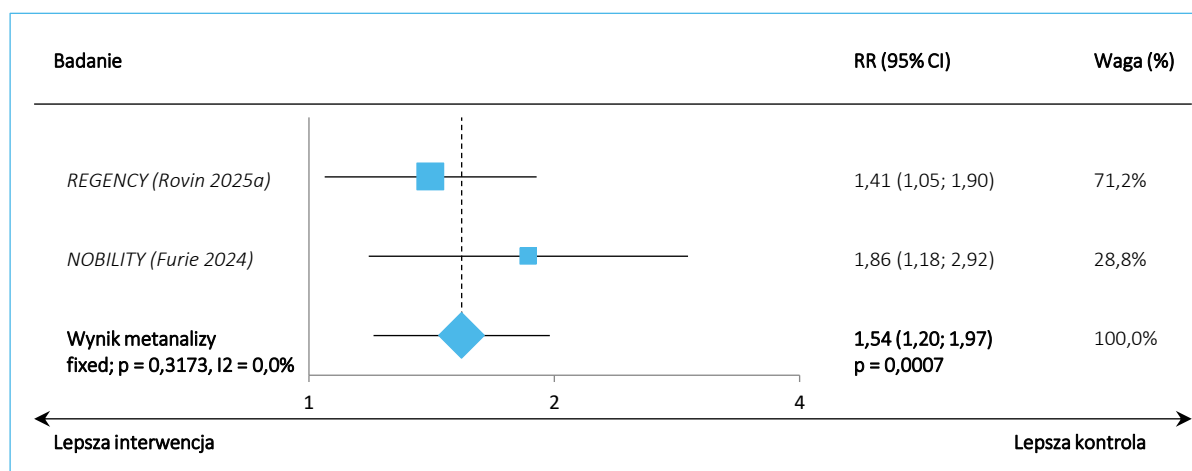
Definicja CRR	Definicja	Badanie	OBI+SOC n*/N (%)	PBO+SOC n*/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Różnica odset- ków (95% CI) [p.p.]^
REGENCY CRR	UPCR <0,5 g/g; eGFR ≥85% warto- ści wyjściowej; Brak zdarzeń za- klócających: tera- pii ratunkowej, niepowodzenia le- czenia, zgonu ani wycofania zgody na udział	<i>REGENCY</i> (Rovin 2025a)	63/135 (46,4%)	45/136 (33,1%)	1,41 (1,05; 1,90), p = 0,0244	0,14 (0,02; 0,25), NNT = 8 (4; 50), p = 0,0212	13,4 (2; 24,8), p = 0,0232[§]
		<i>NOBILITY</i> (Furie 2024)	34/63 (54%)	18/62 (29%)	1,86 (1,18; 2,92), p = 0,0071	0,25 (0,08; 0,42), NNT = 5 (3; 13), p = 0,0034	25 (8; 42), p = 0,003
		Wynik metaanalizy: <i>fixed p = 0,3173, I² = 0,0%*</i>			RB = 1,54 (1,20; 1,97), p = 0,0007, RD = 0,17 (0,08; 0,27), NNT = 6 (4; 14), p = 0,0004*		

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

§ skorygowana różnica w odsetkach [punkty procentowe] (*adjusted difference*) – różnica odsetków pomiędzy grupami, skorygowana o wyjściowe wartości analizowanego parametru i czynniki stratyfikacji (rasa, region); dane z publikacji opisujące średnią z analizy kowariancji dopasowującą charakterystyki wyjściowe o czynniki stratyfikacyjne

Całkowitą odpowiedź nerkową (CRR) według definicji z badania *REGENCY* stwierdzono istotnie statystycznie częściej u chorych otrzymujących OBI+SOC w porównaniu do grup PBO+SOC. W badaniu *REGENCY* CRR wg tej definicji uzyskało 46,4% vs 33,1% chorych odpowiednio z grup OBI+SOC i PBO+SOC, RB = 1,41 (95% CI: 1,05; 1,90), p = 0,0244, NNT = 8 (95% CI: 4; 50), a w badaniu *NOBILITY* odpowiednio 54% vs 29% chorych, RB = 1,86 (95% CI: 1,18; 2,92), p = 0,0071, NNT = 5 (95% CI: 3; 13). Przeprowadzone metaanaliza danych z obu badań potwierdziła istotne zwiększenie prawdopodobieństwa osiągnięcia CRR wg definicji *REGENCY* u chorych leczonych obinutuzumabem względem placebo: RB = 1,54 (95% CI: 1,20; 1,97), p = 0,0007, NNT = 6 (95% CI: 4; 14).

Wykres 5. Występowanie CRR w obu badaniach; OBI+SOC vs PBO+SOC; *REGENCY* (Rovin 2025a), *NOBILITY* (Furie 2024).



6.4.1.1 CRR – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie demograficznych i klinicznych charakterystyk wyjściowych pacjentów

Analiza odsetka całkowitej odpowiedzi nerkowej (CRR) w podgrupach miała na celu ocenę spójności efektu leczenia obinutuzumabem w różnych populacjach pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek. Oceniano, czy skuteczność terapii była porównywalna pomiędzy podgrupami zdefiniowanymi według czynników demograficznych (np. rasa, region geograficzny), klinicznych (np. klasa nefropatii, wyjściowy poziom białkomoczu) oraz laboratoryjnych (np. UPCR <3 vs ≥3).

Wyniki analiz przedstawiono jako wskaźniki ryzyka względnego (RR) z 95% przedziałami ufności oraz wartościami p, umożliwiające ocenę istotności różnic.

W poniższej tabeli przedstawiono dane z analizy w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych pacjentów z TZN z obu badań.

Tabela 45. Całkowita odpowiedź nerkowa w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk pacjentów; OBI+SOC vs PBO+SOC; *REGENCY* (Furie 2025) i *NOBILITY* (Furie 2022a).

Podgrupa	Kategoria	Badanie	FU [tyg.]	OBI+SOC n*/N (%)	PBO+SOC n*/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Dopasowana różnica odsetków (95% CI) [p.p.]^
ITT	brak	<i>REGENCY</i>	76	62/135 (46%)	45/136 (33%)	1,39 (1,03; 1,88), p = 0,0328	0,13 (0,01; 0,24) NNT = 8 (5; 78), p = 0,0292	13,4 (2,0; 24,8)
		<i>NOBILITY</i>	52	22/63 (35%)	14/62 (23%)	1,55 (0,87; 2,74), p = 0,1345	0,12 (-0,03; 0,28), p = 0,1237	12 (-3,4; 28), p=0,115
			104	26/63 (41%)	14/62 (23%)	1,83 (1,06; 3,16), p = 0,0307	0,19 (0,03; 0,35), NNT = 6 (3; 38) p = 0,0221	19 (2,7; 35), p=0,026
Płeć	Żeńska	<i>REGENCY</i>	76	54/114 (47%)	31/115 (27%)	1,76 (1,23; 2,51), p = 0,0020	0,20 (0,08; 0,33), NNT = 5 (4; 13), p = 0,0011	20,6 (8,4; 32,7)
	Męska	<i>REGENCY</i>	76	9/21 (43%)	14/21 (67%)	0,64 (0,36; 1,15), p = 0,1348	-0,24 (-0,53; 0,05), p = 0,1104	-8,2 (-3,3; 2,3)
Region	USA/Kanada	<i>REGENCY</i>	76	10/20 (50%)	8/20 (40%)	1,25 (0,63; 2,50), p = 0,5279	0,10 (-0,21; 0,41), p = 0,5229	10,0 (-9,3; 37,2)
	Ameryka Łacińska/Karaiby	<i>REGENCY</i>	76	30/77 (39%)	23/77 (30%)	1,30 (0,84; 2,03), p = 0,2386	0,09 (-0,06; 0,24), p = 0,2330	9,2 (-0,5; 23,9)
	Inne	<i>REGENCY</i>	76	23/38 (60%)	14/39 (36%)	1,69 (1,03; 2,76), p = 0,0373	0,25 (0,03; 0,46), NNT = 5 (3; 34) p = 0,0257	23,7 (2,8; 44,5)

Podgrupa	Kategoria	Badanie	FU [tyg.]	OBI+SOC n*/N (%)	PBO+SOC n*/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Dopasowana różnica odsetków (95% CI) [p.p.]^
Rasa	Czarna	REGENCY	76	9/15 (60%)	7/17 (41%)	1,46 (0,72; 2,94), p = 0,2936	0,19 (-0,15; 0,53), p = 0,2791	17,7 (-5,8; 45,4)
	Inna	REGENCY	76	54/120 (45%)	38/119 (32%)	1,41 (1,01; 1,96), p = 0,0407	0,13 (0,01; 0,25), NNT = 8 (4; 119) p = 0,0361	12,8 (0,7; 24,9)
Klasa ciężkości nefropatii toczniowej na początku badania	III	REGENCY	76	28/56 (50%)	21/51 (41%)	1,21 (0,80; 1,85), p = 0,3646	0,09 (-0,10; 0,28), p = 0,3580	7,1 (-1,5; 25,6)
		NOBILITY	52	5/14 (36%)	6/17 (35%)	1,01 (0,39; 2,62), p = 0,9806	0,00 (-0,33; 0,34), p = 0,9806	0,4 (-33; 34), p = 0,952
			104	3/14 (21%)	7/17 (41%)	0,52 (0,16; 1,65), p = 0,2668	-0,20 (-0,52; 0,12), p = 0,2231	-19 (-52; 12), p = 0,338
	IV	REGENCY	76	35/79 (44%)	24/85 (28%)	1,57 (1,03; 2,39), p = 0,0353	0,16 (0,02; 0,31), NNT = 7 (4; 66), p = 0,0304	15,2 (0,8; 29,5)
		NOBILITY	52	17/49 (35%)	8/44 (18%)	1,91 (0,91; 3,98), p = 0,0850	0,17 (-0,01; 0,34), p = 0,0650	17 (-0,5; 34), p = 0,068
			104	23/49 (47%)	7/44 (16%)	2,95 (1,41; 6,19), p = 0,0042	0,31 (0,13; 0,49), NNT = 4 (3; 8), p = 0,0006	31 (14; 49), p = 0,001
Współistniejąca choroba klasy V na początku badania	Tak	REGENCY	76	23/47 (49%)	9/38 (24)	2,07 (1,09; 3,92), p = 0,0265	0,25 (0,06; 0,45), NNT = 4 (3; 18), p = 0,0119	25,5 (6,3; 44,7)
		NOBILITY	52	5/20 (25%)	5/17 (29)	0,85 (0,30; 2,45), p = 0,7633	-0,04 (-0,33; 0,24), p = 0,7640	-4,4 (-33; 24), p = 0,825
			104	9/20 (45%)	4/17 (24)	1,91 (0,71; 5,12), p = 0,1967	0,21 (-0,08; 0,51), p = 0,1565	22 (-8,2; 51), p = 0,187
	Nie	REGENCY	76	40/88 (45%)	36/98 (37)	1,24 (0,88; 1,75), p = 0,2280	0,09 (-0,05; 0,23), p = 0,2261	8,8 (-5,2; 22,8)
		NOBILITY	52	17/43 (40%)	9/45 (20)	1,98 (0,99; 3,95), p = 0,0534	0,20 (0,01; 0,38), p = 0,0407	20 (0,8; 38), p = 0,054
			104	17/43 (40%)	10/45 (22)	1,78 (0,92; 3,44), p = 0,0871	0,17 (-0,02; 0,36), p = 0,0742	17 (-1,7; 36), p = 0,117
24h UPCR na początku badania	<3	REGENCY	76	43/82 (52%)	34/74 (46%)	1,14 (0,83; 1,57), p = 0,4208	0,06 (-0,09; 0,22), p = 0,4169	7,8 (-7,7; 23,3)
		NOBILITY	52	13/34 (38%)	12/39 (31%)	1,24 (0,66; 2,35), p = 0,5030	0,07 (-0,14; 0,29), p = 0,5027	7,5 (-14; 29), p = 0,468
			104	16/34 (47%)	12/39 (31%)	1,53 (0,85; 2,76), p = 0,1585	0,16 (-0,06; 0,38), p = 0,1498	16 (-5,9; 39), p = 0,147
	≥3	REGENCY	76	19/52 (37%)	11/62 (18%)	2,06 (1,08; 3,92), p = 0,0281	0,19 (0,03; 0,35), NNT = 6 (3; 37), p = 0,0228	17,8 (1,6; 33,9)

Podgrupa	Kategoria	Badanie	FU [tyg.]	OBI+SOC n*/N (%)	PBO+SOC n*/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Dopasowana różnica odsetków (95% CI) [p.p.]^
		NOBILITY	52	8/26 (31%)	2/20 (10%)	3,08 (0,73; 12,93), p = 0,1249	0,21 (-0,01; 0,43), p = 0,0633	21 (-0,5; 43), p = 0,163
			104	8/26 (31%)	2/20 (10%)	3,08 (0,73; 12,93), p = 0,1249	0,19 (0,03; 0,35), p = 0,0653	21 (-0,5; 43), p = 0,098
Poziom przeciwciał anty-dsDNA na początku badania	≤120 IU/ml	REGENCY	76	33/78 (42%)	24/75 (32%)	1,32 (0,87; 2,01), p = 0,1920	0,10 (-0,05; 0,26), p = 0,1844	10,8 (-4,2; 25,8)
	>120 IU/ml	REGENCY	76	30/57 (52%)	21/61 (34%)	1,53 (1,00; 2,34), p = 0,0503	0,18 (0,01; 0,36), p = 0,0428	18,3 (1,0; 35,7)
Składnik C3 na początku badania	≥0,9 g/l	REGENCY	76	22/58 (38%)	19/60 (32%)	1,20 (0,73; 1,97), p = 0,4761	0,06 (-0,11; 0,23), p = 0,4743	10,2 (-7,3; 26,9)
	<0,9 g/l	REGENCY	76	41/77 (53%)	26/76 (34%)	1,56 (1,07; 2,27), p = 0,0209	0,19 (0,04; 0,34), NNT = 6 (3; 28), p = 0,0156	16,4 (1,0; 31,8)
Składnik C4 na początku badania	≥0,1 g/l	REGENCY	76	42/103 (41%)	29/93 (31%)	1,31 (0,89; 1,91), p = 0,1679	0,10 (-0,04; 0,23), p = 0,1595	12,0 (-1,4; 25,3)
	<0,1 g/l	REGENCY	76	20/32 (63%)	15/42 (36%)	1,75 (1,08; 2,85), p = 0,0242	0,27 (0,05; 0,49), NNT = 4 (3; 22) p = 0,0179	26,2 (2,4; 46,1)
TZN w wywiadzie	Świeżo zdiagnozowane	REGENCY	76	35/81 (43%)	29/76 (38%)	1,13 (0,77; 1,66), p = 0,5211	0,05 (-0,10; 0,20), p = 0,5189	6,0 (-9,2; 21,3)
	Zdiagnozowane wcześniej	REGENCY	76	28/54 (52%)	16/60 (27%)	1,94 (1,19; 3,18), p = 0,0081	0,25 (0,08; 0,43), NNT = 4 (3; 13), p = 0,0046	23,8 (5,7; 39,8)
Wartość eGFR na początku badania	≥90 ml/min/1,73 m ²	REGENCY	76	47/96 (49%)	37/96 (39%)	1,27 (0,92; 1,76), p = 0,1489	0,10 (-0,04; 0,24), p = 0,1435	10,9 (-3,0; 24,9)
	<90 ml/min/1,73 m ²	REGENCY	76	16/39 (41%)	8/40 (20%)	2,05 (0,99; 4,24), p = 0,0521	0,21 (0,01; 0,41), p = 0,0374	15,1 (-6,6; 35,0)
Podgrupa	Kategoria	Badanie	FU [tyg.]	OBI+SOC n*/N (%)	PBO+SOC n*/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (80% CI)
Poziom IFN-I (CRR wg NOBILITY)	Niski	NOBILITY (Furie 2024)	52	1/7 (14,3%)	2/6 (33,3%)	0,43 (0,05; 3,64), p = 0,4374	-0,19 (-0,65; 0,27), p = 0,4147	4,00 (0,69; 29,44), p = 0,3115
	Wysoki			7/36 (19,4%)	16/39 (41,0%)	0,47 (0,22; 1,02), p = 0,0554	-0,22 (-0,42; -0,01), p = 0,0357	2,94 (1,49; 6,00), p = 0,0395
Poziom IFN-I (CRR wg REGENCY)	Niski		76	1/7 (14,3%)	4/6 (66,7%)	0,21 (0,03; 1,43), p = 0,1122	-0,52 (-0,98; -0,07), p = 0,0249	9,00 (1,64; 67,96), p = 0,0940

Podgrupa	Kategoria	Badanie	FU [tyg.]	OBI+SOC n*/N (%)	PBO+SOC n*/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Dopasowana różnica odsetków (95% CI) [p.p.]^
	Wysoki			11/36 (30,6%)	25/39 (64,1%)	0,48 (0,28; 0,82), p = 0,0078	-0,34 (-0,55;-0,12), NNT = 3 (2; 9), p = 0,0020	4,13 (2,15; 8,13), p = 0,0047
Podgrupa		Badanie	FU [tyg.]	OBI+SOC n*/N (%)	PBO+SOC n*/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	
Utrzymana deplecja limfocytów B		<i>NOBILITY (Vital 2024)</i>	76	15/30 (50,0%)	18/62 (29,0%)	1,72 (1,02; 2,92) p = 0,0439	0,21 (0,00; 0,42) p = 0,0521	
Nieutrzymana deplecja limfocytów B				6/21 (28,6%)	18/62 (29,0%)	0,98 (0,45; 2,15) p = 0,9679	0,00 (-0,23; 0,22) p = 0,9678	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

^ skorygowana różnica w odsetkach [punkty procentowe] (*adjusted difference*) – różnica odsetków pomiędzy grupami, skorygowana o wyjściowe wartości analizowanego parametru i czynniki stratyfikacji (rasa, region);

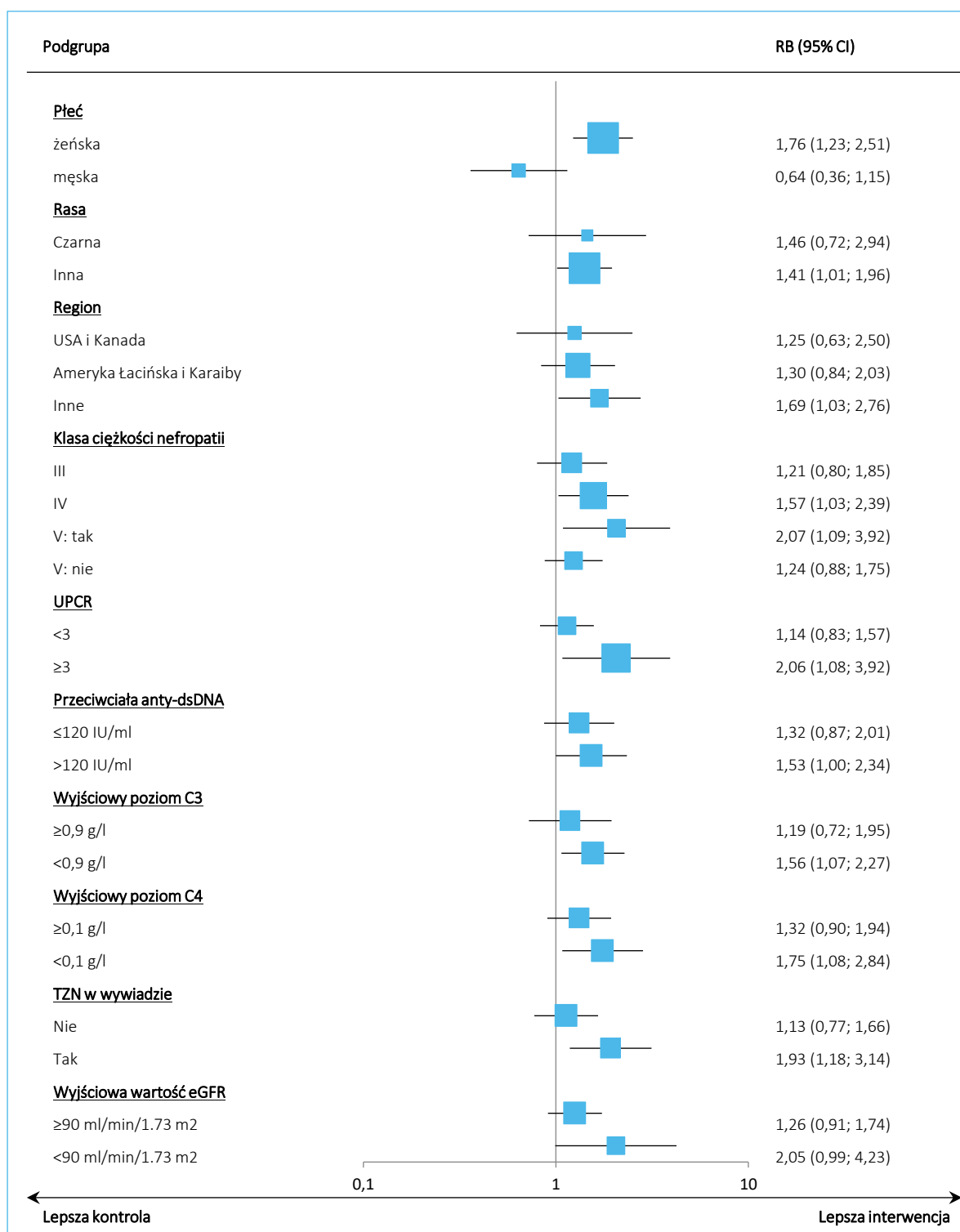
W większości analizowanych podgrup zaobserwowano spójny kierunek efektu terapeutycznego na korzyść obinutuzumabu, wskazujący na jego przewagę nad leczeniem standardowym. W części analizowanych podgrup różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, co prawdopodobnie wynikało z małej liczebności pacjentów w poszczególnych podgrupach.

W badaniu *REGENCY* istotne statystycznie różnice na korzyść OBI+SOC, względem PBO+SOC, w częstości uzyskiwania CRR uzyskano w następujących podgrupach:

- Kobiety: RB = 1,76 (95% CI: 1,23; 2,51), NNT = 5 (95% CI: 4; 13), p = 0,0020;
- Region inny (niż USA, Kanada i Ameryka Łacińska): RB = 1,69 (95% CI: 1,03; 2,76), NNT = 5 (95% CI: 3; 34), p = 0,0373;
- Rasa inna niż czarna: RB = 1,41 (95% CI: 1,01; 1,96), NNT = 8 (95% CI: 4; 119), p = 0,0407;
- Klasa IV nasilenia nefropatii: RB = 1,57 (95% CI: 1,03; 2,39), NNT = 4 (95% CI: 3; 8), p = 0,0353;
- Współwystępująca klasa V: RB = 2,07 (95% CI: 1,09; 3,92), NNT = 4 (95% CI: 3; 18), p = 0,0265;
- Wyjściowy 24-godzinny UPCR ≥ 3 : RB = 2,06 (95% CI: 1,08; 3,92), NNT = 6 (95% CI: 3; 37), p = 0,0281;
- Wyjściowy poziom C3 $< 0,9$ g/l: RB = 1,56 (95% CI: 1,07; 2,27), NNT = 6 (95% CI: 3; 28), p = 0,0209;
- Wyjściowy poziom C4 $< 0,1$ g/l: RB = 1,75 (95% CI: 1,08; 2,85), NNT = 4 (95% CI: 3; 22), p = 0,0242;
- TZN w wywiadzie: RB = 1,94 (95% CI: 1,19; 3,18), NNT = 4 (95% CI: 3; 13), p = 0,0081.

Z kolei w badaniu *NOBILITY* istotną różnicę na korzyść terapii obinutuzumabem, względem placebo, odnotowano dla podgrupy z klasą IV nefropatii, w ocenie w 104. tygodniu obserwacji: RB = 2,95 (95% CI: 1,41; 6,19), NNT = 4 (95% CI: 3; 8), $p = 0,0042$. Udało się również wykazać istotne statystycznie różnice pod kątem CRR w podgrupach związanych z poziomem IFN-I, a mianowicie w podgrupie z wysokim poziomem IFN-I osiągnięto istotność statystyczną: RB = 0,48 (95% CI: 0,28; 0,82), NNT = 3 (95% CI: 2; 9), $p = 0,0078$. W podgrupach deplecji limfocytów B w 76. tyg. również wykazano istotną statystycznie korzyść ze stosowania obinutuzumabu: RB = 1,72 (95% CI: 1,02; 2,92), $p = 0,0439$.

Wykres 6. Korzyść względna wystąpienia CRR w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk pacjentów; OBI+SOC vs PBO+SOC; *REGENCY* (Furie 2025).



6.4.1.2 CRR – analiza w podgrupie pacjentów po skutecznym zmniejszeniu dawki prednizonu

W obydwu badaniach pacjenci, oprócz ocenianej terapii obinutuzumabem, otrzymywali leczenie standardowe w postaci mykofenolanu mofetylu i prednizonu. Prednizon rozpoczynano od dużej dawki (0,5 mg/kg/dzień) celem szybkiego opanowania procesu zapalnego w nerkach, a następnie stopniowo zmniejszano dawkę (ang. *taper*) do 7,5 mg/dziennie w 12. tygodniu i 5 mg/dzień w 24. tygodniu. W badaniach przeprowadzono dodatkową analizę CRR w podgrupie chorych z redukcją dawki prednizonu $\leq 7,5$ mg/dziennie w okresie od 64. do 76. tygodnia. Analiza w takiej podgrupie umożliwia rzeczywistą ocenę skuteczności leku, bez przeciwzapalnego wpływu prednizonu.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Całkowita odpowiedź nerkowa w podgrupie po skutecznym zmniejszaniu dawki prednizonu między 64. a 76. tyg.; OBI+SOC vs PBO+SOC; badania *REGENCY* (Furie 2025), *NOBILITY* (Rovin 2024).

CRR	Badanie	Moment oceny [tyg.]	OBI+SOC n/N (%)	PBO+SOC n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Dopasowana różnica odsetków (95% CI) [p.p.]^
Podgrupa po skutecznym zmniejszaniu dawki prednizonu	<i>REGENCY</i> (Furie 2025)	76	58*/135 (42,7%) [34,3; 51,1]	42*/136 (30,9%) [23,1; 38,7]	1,39 (1,01; 1,91), p = 0,0417	0,12 (0,01; 0,23) NNT = 9 (5; 148) p = 0,0378	11,9 (0,6; 23,2), p = 0,0421 [§]
	<i>NOBILITY</i> (Rovin 2024)	76	24*/63 (38%)	10*/62 (16%)	2,36 (1,23; 4,52) p = 0,0094	0,22 (0,07; 0,37) NNH = 5 (3; 15) p = 0,0043	p < 0,01
		104	24*/63 (38%)	14*/62 (22%)	1,69 (0,97; 2,95) p = 0,0663	0,16 (0,00; 0,31) p = 0,0555	p = 0,06

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

^ skorygowana różnica w odsetkach [punkty procentowe] (*adjusted difference*) – różnica odsetków pomiędzy grupami, skorygowana o wyjściowe wartości analizowanego parametru i czynniki stratyfikacji (rasa, region);

§ dane z doniesienia konferencyjnego *Rovin 2025*.

Uzyskane wyniki wskazują, że terapia obinutuzumabem była skuteczna również w populacji chorych ze skuteczną redukcją dawki prednizonu $\leq 7,5$ mg/dziennie w okresie od 64. do 76. tygodnia. Oszacowana rzeczywista skuteczność obinutuzumabu, bez przeciwzapalnego wpływu prednizonu, wykazała istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania CRR w wyniku jego stosowania, w porównaniu do placebo (oba + SOC): RB = 1,39 (95% CI: 1,01; 1,91), NNT = 9 (95% CI: 5; 148), p = 0,0417 w badaniu *REGENCY* i RB = 2,36 (95% CI: 1,23; 4,52), NNH = 5 (95% CI: 3; 15), p = 0,0094 w badaniu *NOBILITY*.

Wyniki sugerują, że uzyskana poprawa czynności nerek nie była jedynie efektem intensywnego leczenia steroidami, a odzwierciedlała rzeczywisty wpływ terapii biologicznej.

6.4.1.3 CRR – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowego stężenia przeciwciał związanych z chorobą oraz statusu IFN-I

W badaniu *NOBILITY* oceniano zmiany stężenia w czasie przeciwciał związanych z chorobą. Limfocyty B są czynnikami wywołującymi stany zapalne i uszkodzenia nerek w TZN poprzez produkcję autoprzeciwciał, odkładanie się kompleksów immunologicznych i uwalnianie cytokin. Obinutuzumab jest rekombinowanym, humanizowanym, przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 klasy IgG1 typu II, które powoduje zmniejszenie liczby komórek B. Analizowano również wyjściowy status interferonu typu I (IFN-I). Aktywacja szlaku IFN-I ma różnorodne działanie immunostymulujące, w tym promowanie różnicowania komórek B w komórki wydzielające przeciwciała, a także aktywowanie komórek układu odpornościowego w nerkach, co prowadzi do zwłóknienia nerek. W doniesieniu konferencyjnym *Vital 2025* przeprowadzono analizę *post-hoc* oceniającą skuteczność obinutuzumabu w porównaniu z placebo w różnych podgrupach biomarkerów oraz statusu IFN-I u pacjentów z TZN na podstawie danych z badania *NOBILITY* – podano dane dotyczące liczby chorych z poszczególnych podgrup uzyskujących CRR, wraz z oszacowaniem ilorazu szans (OR) z 80% przedziałem ufności (CI).

Wyniki analiz przedstawiono w poniższej tabeli, wraz z obliczeniami własnymi RB i RD.

Tabela 47. Całkowita odpowiedź nerkowa w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych stężeń przeciwciał związanych z TZN oraz statusu IFN-I; OBI+SOC vs PBO+SOC; badanie *NOBILITY* (*Vital 2025*).

Oceniane przeciwciało	Moment oceny [tyg.]	Badanie	OBI+SOC n/N (%)	PBO+SOC n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (80% CI)^
Cała populacja			22/63 (34,9%)	11/62 (22,6%)	1,55 (0,87; 2,74), p = 0,1345	0,12 (-0,03; 0,28), p = 0,1237	1,88 (1,12; 3,15),
Stężenie anty-dsDNA	+		14/42 (33,3%)	10/46 (21,7%)	1,53 (0,76; 3,07), p = 0,2283	0,12 (-0,07; 0,30), p = 0,2214	1,90 (1,02; 3,53)
	-		8/21 (38,1%)	4/16 (25,0%)	1,52 (0,56; 4,18), p = 0,4131	0,13 (-0,17; 0,43), p = 0,3873	1,79 (0,69; 4,61)
Stężenie C3	Niski	52 <i>NOBILITY</i> (<i>Vital 2025</i>)	16/43 (37,2%)	10/37 (27,0%)	1,38 (0,71; 2,65), p = 0,3399	0,10 (-0,10; 0,31), p = 0,3264	1,72 (0,93; 3,21)
	W normie		6/20 (30,0%)	4/25 (16,0%)	1,88 (0,61; 5,75), p = 0,2714	0,14 (-0,11; 0,39), p = 0,2665	2,08 (0,81; 5,36)
Stężenie C4	Niski		11/37 (29,7%)	10/44 (22,7%)	1,31 (0,63; 2,73), p = 0,4747	0,07 (-0,12; 0,26), p = 0,4757	1,54 (0,80; 2,97)
	W normie		11/26 (42,3%)	4/18 (22,2%)	1,90 (0,72; 5,04), p = 0,1950	0,20 (-0,07; 0,47), p = 0,1450	1,93 (0,78; 4,78)
	Tak		13/35 (37,1%)	9/40 (22,5%)	1,65 (0,80; 3,39), p = 0,1716	0,15 (-0,06; 0,35), p = 0,1632	2,12 (1,10; 4,11)

Oceniane przeciwciało	Moment oceny [tyg.]	Badanie	OBI+SOC n/N (%)	PBO+SOC n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (80% CI)^
Anty-dsDNA+ i hipokomplementemia	Nie	NOBILITY	9/28 (32,1%)	5/22 (22,7%)	1,41 (0,55; 3,62), p = 0,4698	0,09 (-0,15; 0,34), p = 0,4534	1,37 (0,59; 3,19)
Anty-dsDNA+ lub hipokomplementemia	Tak		17/55 (30,9%)	13/56 (23,2%)	1,33 (0,72; 2,47), p = 0,3646	0,08 (-0,09; 0,24), p = 0,3600	1,55 (0,89; 2,69)
	Nie		5/8 (62,5%)	1/6 (16,7%)	3,75 (0,58; 24,28), p = 0,1655	0,46 (0,01; 0,91), p = 0,0454	9,84 (1,89; 51,24)
Stężenie Anty-La SSB	+		5/10 (50,0%)	0/6 (0,0%)	7,00 (0,45; 107,93), p = 0,1633	0,50 (0,15; 0,85), p = 0,0053	≥999,99 (0,00; ≥999,99)
	-		17/53 (32,1%)	14/56 (25,0%)	1,28 (0,70; 2,34), p = 0,4151	0,07 (-0,10; 0,24), p = 0,4126	1,38 (0,80; 2,37)
Stężenie Anty-RNP	+		8/24 (33,3%)	5/19 (26,3%)	1,27 (0,49; 3,25), p = 0,6226	0,07 (-0,20; 0,34), p = 0,6150	1,55 (0,65; 3,72)
	-		14/39 (35,9%)	9/43 (20,9%)	1,72 (0,84; 3,51), p = 0,1400	0,15 (-0,04; 0,34), p = 0,1296	2,09 (1,10; 3,97)
Stężenie przeciwciał Smitha	+		8/21 (38,1%)	5/19 (26,3%)	1,45 (0,57; 3,67), p = 0,4352	0,12 (-0,17; 0,40), p = 0,4211	1,69 (0,70; 4,08)
	-		14/42 (33,3%)	9/43 (20,9%)	1,59 (0,77; 3,28), p = 0,2061	0,12 (-0,06; 0,31), p = 0,1945	1,83 (0,97; 3,45)
Stężenie anty-Ro SSA	+		12/31 (38,7%)	8/27 (29,6%)	1,31 (0,63; 2,71), p = 0,4734	0,09 (-0,15; 0,33), p = 0,4640	1,58 (0,76; 3,29)
	-		10/32 (31,3%)	6/35 (17,1%)	1,82 (0,75; 4,45), p = 0,1868	0,14 (-0,06; 0,34), p = 0,1741	2,01 (0,95; 4,25)
Stężenie IFN-I (def. CRR wg NOBILITY)	Niski	52	2/6 (33,3%)	1/7 (14,2%)	2,33 (0,27; 19,80) p = 0,4374	0,19 (-0,27; 0,65) p = 0,4147	4,00 (0,69; 29,44), p = 0,3115
	Wysoki		16/39 (41,0%)	7/36 (19,4%)	2,11 (0,98; 4,53) p = 0,0554	0,22 (0,01; 0,42) NNH = 5 (3; 70) p = 0,0357	2,94 (1,49; 6,00), p = 0,0395
Stężenie IFN-I (def. CRR wg REGENCY)	Niski	76	4/6 (66,7%)	1/7 (14,3%)	4,67 (0,70; 31,22) p = 0,1122	0,52 (0,07; 0,98) NNH = 2 (2; 16) p = 0,0249	9,00 (1,64; 67,96), p = 0,0940
	Wysoki		25/39 (64,1%)	11/36 (30,6%)	2,10 (1,22; 3,62) p = 0,0078	0,34 (0,12; 0,55) NNH = 3 (2; 9) p = 0,0020	4,13 (2,15; 8,13), p = 0,0047

* obliczono na podstawie dostępnych danych

^ nie można mówić o istotności statystycznej, ponieważ nie uwzględniono korekty na liczebność.

Ogółem obserwowano większą częstość uzyskiwania CRR u chorych otrzymujących obinutuzumab w porównaniu do placebo bez względu na status serologiczny, jednak w żadnym przypadku nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania szansy uzyskania tego punktu końcowego. Autorzy zaznaczyli, że podobne wyniki uzyskano w przypadku użycia definicji CRR zgodnej z definicją z badania

REGENCY w 76. tygodniu, jednak dane nie zostały przedstawione. Obliczenia własne potwierdziły trend wskazujący na korzyść obinutuzumabu, ale nieistotny statystycznie.

W ramach analizy CRR w podgrupach wyróżnionych na podstawie statusu IFN-I również zaobserwowano trend na korzyść obinutuzumabu. Większy odsetek pacjentów leczonych obinutuzumabem w porównaniu z placebo osiągnął CRR zdef. wg definicji przyjętej *NOBILITY* w 52. tygodniu i CRR zdef. wg definicji przyjętej w *REGENCY* w 76. tygodniu u pacjentów z wysokim stężeniem IFN-I, odpowiednio OR = 2,94 (95% CI: 1,49; 6,00), $p = 0,0395$ i OR = 4,13 (95% CI: 2,15; 8,13), $p = 0,0047$. Podobną tendencję zaobserwowano w podgrupie pacjentów z niskim stężeniem IFN-I, jednak wyniki nie uzyskały progu istotności statystycznej (prawdopodobnie ze względu na małą liczebność podgrup). Ogółem zaobserwowano stałą korzyść w zakresie CRR po leczeniu obinutuzumabem, niezależnie od wyjściowego stężenia IFN-I.

Ogółem autorzy stwierdzili, że leczenie obinutuzumabem prowadziło do częstszego uzyskiwania korzyści w szerokim zakresie podkategorii biomarkerów u osób z TZN. Uzyskano szybkie, głębokie i trwałe zmniejszenie liczby obwodowych komórek B, niezależnie od wyjściowego statusu IFN-I pacjentów. W podgrupie z wysokim stężeniem IFN-I większy odsetek pacjentów osiągnął CRR podczas leczenia obinutuzumabem w porównaniu z placebo. Podobny trend korzyści w zakresie CRR zaobserwowano u pacjentów z niskim wyjściowym poziomem IFN-I leczonych obinutuzumabem, z zastrzeżeniem ograniczonej liczebności próby. Korzystny wpływ leczenia obinutuzumabem w porównaniu z placebo na CRR był spójny, niezależnie od wyjściowego statusu serologicznego.

6.4.2 Ogólna odpowiedź nerkowa (ORR)

Ogólna odpowiedź nerkowa (ORR, z ang. *overall renal response*) stanowiła jeden z głównych wskaźników skuteczności terapii, odzwierciedlając zarówno pełną, jak i częściową poprawę czynności nerek.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki częstości uzyskania ORR w badaniu *REGENCY* w okresie do 50. tygodnia oraz *NOBILITY* w 52. tygodniu, wraz z metaanalizą danych z obu badań.

Tabela 48. Ogólna odpowiedź nerkowa (ORR) – metaanaliza; OBI+SOC vs PBO+SOC; badania *REGENCY* (Furie 2025) i *NOBILITY* (Furie 2022a).

Punkt końcowy	Badanie	Moment oceny [tyg.]	OBI+SOC n/N (%) [95%CI]	PBO+SOC n/N (%) [95% CI]	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Dopasowana różnica odsetków (95% CI) [p.p.]^
ORR	<i>REGENCY</i> (Furie 2025)	50	80*/135 (59,1%) [20,8; 67,4]	69*/136 (50,7%) [42,2; 59,2]	1,17 (0,94; 1,45), $p = 0,1603$	0,09 (-0,03; 0,20), $p = 0,1569$	8,4 (-3,4; 20,1), $p = 0,1670^{**}$

Punkt końcowy	Badanie	Moment oceny [tyg.]	OBI+SOC n/N (%) [95%CI]	PBO+SOC n/N (%) [95% CI]	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Dopasowana różnica odsetków (95% CI) [p.p.]^
	<i>NOBILITY</i> (Furie 2022a)	52	35/63 (55,6%)	22/62 (35,5%)	1,57 (1,05; 2,34), p = 0,0288	0,20 (0,03; 0,37), NNT = 5 (3; 34), p = 0,0214	20 (3,0; 37)
Wynik metaanalizy: fixed p = 0,2056, I ² = 37,6%					RB = 1,27 (1,04; 1,53), p = 0,0162, RD = 0,12 (0,02; 0,22), NNT = 9 (5; 41), p = 0,0141		

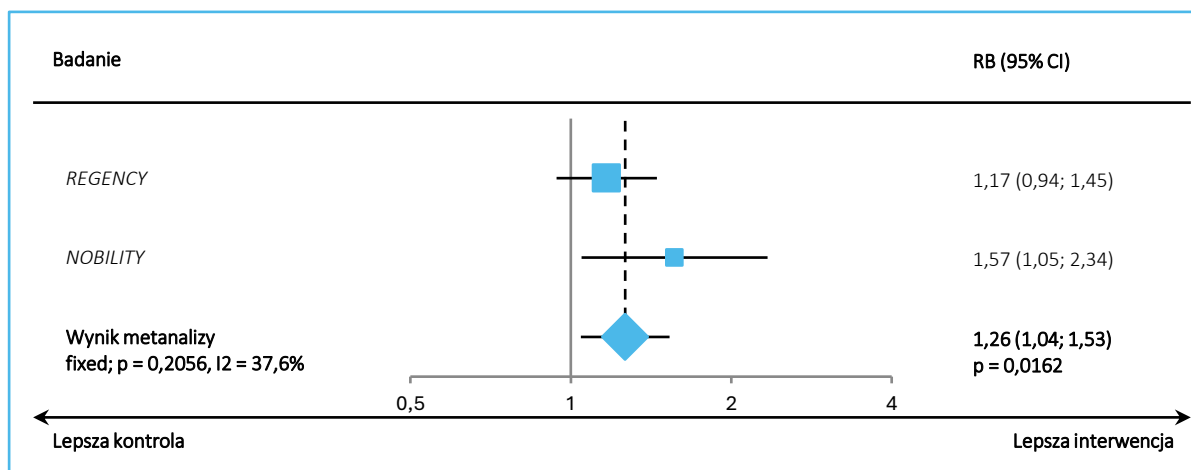
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

^ skorygowana różnica w odsetkach [punkty procentowe] (*adjusted difference*) – różnica odsetków pomiędzy grupami, skorygowana o wyjściowe wartości analizowanego parametru i czynniki stratyfikacji (rasa, region);

** dane z doniesienia konferencyjnego *Rovin 2025b*.

W obydwu badaniach ogólną odpowiedź nerkową uzyskało więcej chorych leczonych obinutuzumabem niż placebo (obie grupy w skojarzeniu z SOC), jednak wynik istotny statystycznie uzyskano tylko w badaniu *NOBILITY*, RB = 1,57 (95% CI: 1,05; 2,34), NNT = 5 (95% CI: 3; 34), p = 0,0288. Przeprowadzona metaanaliza danych z obu badań wykazała istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania ORR u chorych leczonych obinutuzumabem względem placebo: RB = 1,27 (95% CI: 1,04; 1,53), NNT = 9 (95% CI: 5; 41), p = 0,016).

Wykres 7. Ogólna odpowiedź nerkowa (ORR); OBI+SOC vs PBO+SOC; badania *REGENCY* (Furie 2025), *NOBILITY* (Furie 2022a)



W badaniu *NOBILITY* przedstawiono również wyniki dla ORR ocenianego według innych definicji. Wyniki pochodzą z doniesienia konferencyjnego *Amoura 2020* – przedstawiono je w tabeli poniżej.

Tabela 49. Ogólna odpowiedź nerkowa (ORR) – różne definicje; OBI+SOC vs PBO+SOC; badanie *NOBILITY* (Amoura 2020).

Definicja ORR	Badanie	Moment oceny [tyg.]	OBI+SOC n*/N (%)	PBO+SOC n*/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
ORR CRR lub $\geq 50\%$ redukcja UPCR i zwiększenie SCr o $>15\%$ od wartości wyjściowej oraz brak zwiększenia RBC w moczu o $>50\%$ (ORR wg NOBILITY)	<i>NOBILITY</i> (Amoura 2020)	52	35/63 (56%)	22/62 (36%)	1,57 (1,05; 2,34), p = 0,0288	0,20 (0,03; 0,37), NNT = 5 (3; 34), p = 0,0214
		76	32/63 (51%)	18/62 (29%)	1,75 (1,11; 2,77), p = 0,0169	0,22 (0,05; 0,38), NNT = 5 (3; 20), p = 0,0108
ORR CRR lub $\geq 50\%$ redukcja UPCR i brak zwiększenia SCr o $>25\%$ od wartości wyjściowej (ORR wg REGENCY)		52	43/63 (68%)	28/62 (45%)	1,51 (1,10; 2,09), p = 0,0119	0,23 (0,06; 0,40), NNT = 5 (3; 17), p = 0,0074
		76	42/63 (67%)	31/62 (50%)	1,33 (0,98; 1,81), p = 0,0637	0,17 (0,00; 0,34), p = 0,0553

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ocena ORR wg różnych definicji wykazała istotne zwiększenie prawdopodobieństwa jego wystąpienia w wyniku leczenia obinutuzumabem względem placebo. Również uwzględniając dla oceny ORR definicję przyjętą w badaniu *REGENCY*, wyniki były istotne statystycznie dla oceny w 52. tygodniu: RB = 1,51 (95% CI: 1,10; 2,09), NNH = 5 (95% CI: 3; 17), p = 0,0119.

6.4.3 Częściowa odpowiedź nerkowa (PRR)

Kolejnym parametrem uwzględnionym w ocenie skuteczności klinicznej OBI+SOC vs PBO+SOC jest częściowa odpowiedź nerkowa (PRR, z ang. *Partial Renal Response*). Wyniki dla tego punktu końcowego dostępne są dla badania *NOBILITY* i pochodzą z bazy danych clinicaltrials.gov (CT 2024). Do stwierdzenia PRR konieczne było wykazanie $\geq 50\%$ redukcji UPCR oraz uzyskanie poziomu UPCR <1 (<3 , przy wyjściowym poziomie UPCR ≥ 3), a także spełnienie dodatkowych warunków: utrzymanie stężenia kreatyniny w surowicy bez wzrostu o 15% względem wartości wyjściowej i stwierdzenie liczby erytrocytów w moczu <10 komórek w polu widzenia lub zwiększenie ich liczby nieprzekraczające 50%, względem wartości wyjściowej.

Tabela 50. Częściowa odpowiedź nerkowa (PRR); OBI+SOC vs PBO+SOC; badanie *NOBILITY* (CT 2024).

Porównanie	Badanie (źródło)	Dane wejściowe	OBI+SOC n/N (%) [95% CI]	PBO+SOC n/N (%) [95% CI]	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
OBI+SOC vs PBO+SOC	<i>NOBILITY</i> (CT 2024)	PRR, analiza wykonana w 52 tyg.	35/63 (55,6%) ¹	21/62 (33,9%) ¹	1,64 (1,09; 2,48) p = 0,0186	0,22 (0,05; 0,39) NNT = 5 (3; 22) p = 0,0125

Porównanie	Badanie (źródło)	Dane wejściowe	OBI+SOC n/N (%) [95% CI]	PBO+SOC n/N (%) [95% CI]	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
VCS+SOC vs PBO+SOC	AURORA-1 + AURA-LV (Arriens 2023)	PRR, analiza wykonna po 1 roku	186/268 (69,4%) ²	134/266 (50,6%) ²	1,38 (1,19; 1,59) p < 0,0001	0,19 (0,11; 0,27) NNT = 6 (4; 10) p < 0,0001
OBI+SOC vs VCS+SOC	porównanie pośrednie		—	—	1,19 (0,77; 1,84)	0,03 (-0,16; 0,22)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 różnica pomiędzy grupami: 21,7 p.p. (95% CI: 4,7; 38,7), p = 0,0150.

W badaniu *NOBILITY*, po 52 tygodniach obserwacji leczenia obinutuzumabem lub placebo, dodanym do leczenia standardowego, PRR uzyskano u 55,6% chorych w grupie interwencji oraz u 33,9% pacjentów w grupie kontrolnej, co przekładało się na znamienne przewagę OBI+SOC nad kontrolą; RR = 1,64 (95% CI: 1,09; 2,48); p = 0,0186.

6.4.4 Odpowiedź białkomoczowa

Odpowiedź białkomoczowa stanowiła jeden z dodatkowych punktów końcowych. Analiza tego parametru miała na celu ocenę wpływu obinutuzumabu na redukcję białkomoczu w porównaniu z placebo w kolejnych punktach czasowych. W badaniu *REGENCY* odpowiedź białkomoczowa definiowana była jako uzyskanie UPCR <0,8 bez zdarzeń zakłócających, natomiast w badaniu *NOBILITY* przedstawiony wyniki dla dwóch definicji: UPCR <0,8 oraz UPCR <0,8 i Scr ≤ GGN i brak wzrostu o >15% od wartości wyjściowej. Wyniki dla tego punktu końcowego pochodzą z badania *REGENCY*, dla 76. tygodni obserwacji.

Tabela 51. Uzyskanie odpowiedzi białkomoczowej (UPCR <0,8 bez zdarzeń niepożądanych); OBI+SOC vs PBO+SOC; badania *REGENCY* (Rovin 2025b), *NOBILITY* (Amoura 2020).

Odpowiedź białkomoczowa	Moment oceny [tyg.]	Badanie	OBI+SOC n/N (%)	PBO+SOC n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Dopasowana różnica odsetków (95% CI) [p.p.]
UPCR <0,8 i brak zdarzeń zakłócających	76	<i>REGENCY</i> (Rovin 2025b)	75*/135 (55,5%)	57*/136 (41,9%)	1,33 (1,03; 1,70), p = 0,0264	0,14 (0,02; 0,25), NNT = 8 (4; 54) p = 0,0233	13,7 (2,0; 25,4), p = 0,0227[^]
	52		40*/63 (64%)	30*/62 (48%)	1,31 (0,95; 1,80), p = 0,0941	0,15 (-0,02; 0,32), p = 0,0853	15 (bd.), p < 0,2
UPCR <0,8	76	<i>NOBILITY</i> (Amoura 2020)	40*/63 (64%)	29*/62 (47%)	1,36 (0,98; 1,88), p = 0,0653	0,17 (0,00; 0,34), p = 0,0567	12 (bd.), p < 0,2
	52		38*/63 (60%)	30*/62 (48%)	1,25 (0,90; 1,73), p = 0,1850	0,12 (-0,05; 0,29), p = 0,1775	17 (bd.), p < 0,2
UPCR <0,8 i Scr ≤ GGN i brak wzrostu o >15% od wartości wyjściowej	76		40*/63 (64%)	28*/62 (45%)	1,41 (1,01; 1,96), p = 0,0444	0,18 (0,01; 0,36), NNH = 6 (3; 87), p = 0,0364	18 (bd.), p < 0,05

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] skorygowana różnica w odsetkach [punkty procentowe] (*adjusted difference*) – różnica odsetków pomiędzy grupami, skorygowana o wyjściowe wartości analizowanego parametru i czynniki stratyfikacji (rasa, region).

Pacjenci leczeni obinutuzumabem częściej uzyskiwali odpowiedź białkomoczną niż chorzy otrzymujący placebo. W badaniu *REGENCY* oszacowane prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi było o 32% większe w grupie OBI+SOC w porównaniu do PBO+SOC: RB = 1,33 (95% CI: 1,03; 1,70), NNT = 8 (95% CI: 4; 54), a wynik był istotny statystycznie, $p = 0,0264$. W badaniu *NOBILITY* jedyny istotny statystycznie wynik osiągnięto dla oceny w 76. tygodniu wg definicji UPCR <0,8 z uwzględnieniem SCr: RB = 1,41 (95% CI: 1,01; 1,96), NNH = 6 (95% CI: 3; 87), $p = 0,0444$.

6.4.5 Zmodyfikowana odpowiedź nerkowa określana jako *Primary Efficacy Renal Response* wg def. *BLISS-LN* (mPERR wg *BLISS-LN*)

W badaniach oceniano również zmodyfikowaną odpowiedź nerkową określaną jako *Primary Efficacy Renal Response* wg def. *BLISS-LN* (mPERR wg *BLISS-LN*), która, oprócz CRR, była jednym z punktów końcowych w badaniu *BLISS-LN*. W doniesieniach konferencyjnych autorzy badań *REGENCY* i *NOBILITY* przedstawili wyniki dla tego punktu końcowego, obliczone według zmodyfikowanej definicji PERR.

Tabela 52. Porównanie wartości mPERR wg *BLISS-LN* w obu badaniach w analizie *post-hoc*; OBI+SOC vs PBO+SOC; badania *REGENCY* (Rovin 2025a) i *NOBILITY* (Furie 2024).

Punkt końcowy	Badanie	Moment oceny [tyg.]	OBI+SOC n*/N (%) [95% CI]	PBO+SOC n*/N (%) [95% CI]	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Dopasowana różnica odsetków (95% CI) [p.p.]
mPERR wg <i>BLISS-LN</i>	<i>REGENCY</i> (Rovin 2025a)	76	70/135 (51,8%)	54/136 (39,7%)	1,31 (1,004; 1,699), $p = 0,0469$	0,12 (0,004; 0,239), NNT = 9 (5; 270), $p = 0,0432$	12,1 (0,5; 23,8), $p = 0,0432^{^{\S}}$
		52	35/63 (56%)	30/62 (48%)	1,15 (0,82; 1,61), $p = 0,4243$	0,07 (-0,10; 0,25), $p = 0,4213$	7 (-10; 25), $p = 0,421$
	<i>NOBILITY</i> (Furie 2024)	76	39/63 (62%)	28/62 (45%)	1,37 (0,98; 1,92), $p = 0,0657$	0,17 (0,00; 0,34), $p = 0,0570$	17 (-1; 34), $p = 0,057$
		104	39/63 (62%)	23/62 (37%)	1,67 (1,14; 2,43), $p = 0,0079$	0,25 (0,08; 0,42), NNT = 5 (3; 13), $p = 0,0042$	25 (8; 42), $p = 0,004$
	Wynik metaanalizy*: fixed $p = 0,8235$, $I^2 = 0,0\%$				RB = 1,33 (1,08; 1,63), $p = 0,0074$, RD = 0,14 (0,04; 0,23), NNT = 8 (5; 26), $p = 0,0061^*$		

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] skorygowana różnica w odsetkach [punkty procentowe] (*adjusted difference*) – różnica odsetków pomiędzy grupami, skorygowana o wyjściowe wartości analizowanego parametru i czynniki stratyfikacji (rasa, region);

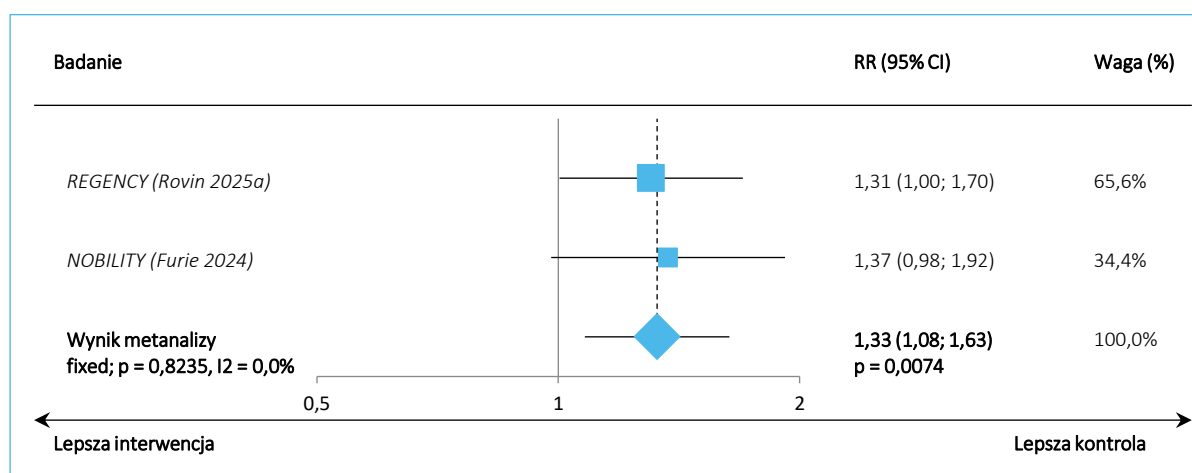
[§] dane z posteru Rovin 2025.

Zmodyfikowana odpowiedź nerkowa określana jako *Primary Efficacy Renal Response* wg def. *BLISS-LN* (mPERR wg *BLISS-LN*) raportowana była częściej u chorych leczonych obinutuzumabem niż pacjentów otrzymujących placebo (obydwa + SOC). Efekt RB w każdym punkcie wykazywał przewagę OBI+SOC nad

PBO+SOC, jednak jedynie w 76. tyg. *REGENCY*: 51,8% vs 39,7%, RB = 1,31 (95% CI: 1,004; 1,699), NNT = 9 (95% CI: 5; 270), $p = 0,0469$; oraz 104. tyg. *NOBILITY*: RB = 1,67 (95% CI: 1,14; 2,43), NNT = 5 (95% CI: 3; 13), $p = 0,0079$ wykazano istotność statystyczną.

Przeprowadzono metaanalizę danych z badań dla wyników z 76. tygodnia, w której potwierdzono, że terapia obinutuzumabem istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi nerkowej określonej jako mPERR wg def. *BLISS-LN*, w porównaniu do placebo: RB = 1,33 (95% CI: 1,08; 1,63), $p = 0,0074$, NNT = 8 (95% CI: 5; 26).

Wykres 8. Zmodyfikowana odpowiedź nerkowa określana mPERR wg *BLISS-LN* – metaanaliza badań; OBI+SOC vs PBO+SOC; *REGENCY* (Rovin 2025a), *NOBILITY* (Furie 2024).



6.4.6 Remisja histologiczna

Poza parametrami hematologicznymi i urodynamicznymi w badaniu *REGENCY* analizowano również próbki biopsji pobrane przed badaniem oraz po 76 tygodniach. Na ich podstawie określano tzw. indeks aktywności nefropatii – AI (*activity index*), służący do porównania stanu zapalnego na początku badania i jego końcu. Parametr ten mówi o cechach TZN widocznych w próbkach z biopsji pod mikroskopem optycznym lub elektronowym, jak neutrofile w kłębuszkach, półksiężycy komórkowe lub włóknisto-komórkowe (*cellular or fibrocellular crescents*), złogi hialinowe, rozplam śródwłośniczkowy (*endocapillary hypercellularity*), zapalenie śródmiąższowe (*interstitial inflammation*), martwica włóknikowata (*fibrinoid necrosis*) czy rozpad grudkowy chromatyny jądrowej (*karyorrhexis*) – każde oceniane w skali 0-3, maksymalny wynik wynosi 24. W doniesieniu konferencyjnym *Rovin 2025e* oceniano zmiany wskaźnika aktywności AI. Określono odsetek pacjentów, u których osiągnięto remisję histologiczną (AI = 0), czyli całkowity stopień wygojenia tkanki nerki (brak aktywnych zmian zapalnych), oraz prawie całkowitą

remisję histologiczną ($AI \leq 1$), ocena stopnia bliskiemu prawie całkowitemu wygojeniu. Wyniki tej analizy przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 53. Remosja histologiczna; OBI+SOC vs PBO+SOC; badanie *REGENCY* (Rovin 2025e).

Punkt końcowy	Badanie	OBI+SOC n/N (%)	PBO+SOC n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*	Dopasowana różnica odset- ków (95% CI) [p.p.]
Liczba chorych uzyskujących remisję histologiczną lub prawie całkowitą remisję histologiczną, n (%)						
$AI \leq 1$		21/32 (65,6%)	7/32 (21,9%)	3,00 (1,49; 6,05), p = 0,0021	0,44 (0,22; 0,66), NNT = 3 (2; 5), p < 0,0001	47,69 (23,06; 65,04), p = 0,0002
$AI = 0$	<i>REGENCY</i> (Rovin 2025e)	15/32 (46,9%)	6/32 (18,8%)	2,50 (1,11; 5,62), p = 0,0266	0,28 (0,06; 0,50), NNT = 4 (2; 17), p = 0,0120	30,75 (7,76; 49,62), p = 0,0111
Brak CRR i $AI = 0$		10/19 (52,6%)	2/24 (8,3%)	6,32 (1,57; 25,45), p = 0,0095	0,44 (0,19; 0,69), NNT = 3 (2; 6), p = 0,0005	44,9 (17,4; 66,1), p = 0,0018
Zmiana liczby limfocytów B w nerkach w 76 tyg. w stosunku do wartości początkowej, mediana zmiany [%]						
Prawie całkowita deplecja limfocy- tów B w nerkach	<i>REGENCY</i> (Rovin 2025e)	-98,34% dla N=14	+29,80% dla N=15	—	—	—
Zmiana liczby komórek plazmatycznych w nerkach w 76 tyg. w stosunku do wartości początkowej, mediana zmiany [%]						
Redukcja komó- rek plazmatycz- nych w nerkach	<i>REGENCY</i> (Rovin 2025e)	-57,13% dla N=14	+2,74% dla N=15	—	—	—

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

AI – activity index.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na wyraźną przewagę obinutuzumabu nad placebo (oba +SOC) w leczeniu aktywnego toczniowego zapalenia nerek na poziomie tkankowym. Stosowanie OBI+SOC prowadziło do istotnie częstszego osiągnięcia całkowitego wygojenia nerek (remisji histologicznej) oraz niemal całkowitego wygojenia w porównaniu do terapii PBO+SOC, RB = 2,50 (95% CI: 1,11; 5,62), NNT = 4 (95% CI: 2; 17), p = 0,0266 dla uzyskania $AI = 0$, oraz RB = 3,00 (95% CI: 1,49; 6,05), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), p = 0,0021 dla uzyskania $AI \leq 1$. Zaobserwowano różnice między wynikami klinicznymi a histologicznymi – ponad połowa pacjentów leczonych OBI+SOC, którzy klinicznie zostali zaklasyfikowani jako „brak odpowiedzi” (nie osiągnęli CRR), uzyskała pełną remisję w obrazie mikroskopowym tkanek ($AI = 0$), podczas gdy w grupie PBO+SOC zjawisko to było rzadkie (8,3%). Obserwowana różnica była istotna statystycznie: RB = 6,32 (95% CI: 1,57; 25,45), NNT = 3 (95% CI: 2; 6), p = 0,0095.

Na poziomie komórkowym, obinutuzumab doprowadził do niemal całkowitego usunięcia komórek B z miąższu nerki oraz zredukował liczbę komórek plazmatycznych o około połowę, podczas gdy w grupie placebo nie odnotowano redukcji tych komórek.

Dane te sugerują, że obinutuzumab zapewnia korzystne wyniki leczenia zapalenia nerek toczniowego wykraczające poza tradycyjny punkt końcowy badania klinicznego, jakim jest kliniczna CRR.

6.4.7 Zmiana eGFR

Analizę wpływu terapii obinutuzumabem na czynność nerek oceniano za pomocą obserwacji zmian wartości szacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR). Dane na ten temat dostępne były w badaniu *REGENCY* i *NOBILITY*. Poniżej przedstawiono dane dla średniej zmiany eGFR od wartości wyjściowych do 76. tygodnia.

Tabela 54. Średnia zmiana eGFR od wartości wyjściowej w 76. tyg.; OBI+SOC vs PBO+SOC; badania *REGENCY* (*Rovin 2025b*) i *NOBILITY* (*Rovin 2024, Rovin 2023*).

Punkt końcowy	Badanie	OBI+SOC	PBO+SOC	MD (95% CI)*	Różnica (95% CI) [ml/min/1,73 m ²]
Średnia zmiana eGFR od wartości wyjściowej (SD) [ml/min/1,73 m ²]	<i>REGENCY</i> (<i>Rovin 2025b</i>)	2,31 (31,52*) N=135	-1,54 (31,56*) N=136	3,85 (-3,66; 11,36), p = 0,3150	3,84 (-1,83; 9,51), p = 0,1842
	<i>NOBILITY</i> (<i>Rovin 2023</i>)	bd.	bd.	–	9,7 (1,7; 18), p = 0,017
Średnie roczne zmniejszenie eGFR między 12. a 76. tyg. (SD) [95%CI] [ml/min/1,73 m ² /rok]	<i>REGENCY</i> (<i>Rovin 2025b</i>)	-0,71 (16,96*) [-3,55; 2,14] N=135	-4,39 (17,03*) [-7,24; 1,54] N=136	3,68 (-0,37; 7,73), p = 0,0747	3,68 (-0,35; 7,72), p = 0,073
	<i>NOBILITY</i> (<i>Rovin 2024</i>)	-0,43 (11,08*) [-3,16; 2,31] N=63	-4,52 (11,55*) [-7,41; -1,66] N=62	4,09 (0,12; 8,06), p = 0,0434	4,10 (0,14; 8,08), p = 0,043

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W grupie obinutuzumabu zaobserwowano niewielki wzrost wartości eGFR, a w grupie placebo niewielki spadek; średnie zmiany wyniosły odpowiednio 2,31 i -1,54 ml/min/1,73 m². Oszacowana różnica zmian między grupami wyniosła: MD = 3,85 (95% CI: -3,66; 11,36), p = 0,3151, i była podobna do wyniku uzyskanego przez autorów badania: 3,84 (95% CI: -1,83; 9,51), p = 0,1842. Analizując roczne tempo zmian wyniku eGFR (ang. *slope*), szacowane w okresie między 12. a 76. tygodniem, stwierdzono niewielkie zmniejszenie, odpowiednio -0,71 i -4,36 ml/min/1,73 m², oszacowana różnica wyniosła: MD = 3,68 (95% CI: -0,37; 7,73), p = 0,0747 – również w tym przypadku była podobna do wyniku obliczonego przez autorów badania: 3,68 (95% CI: -0,35; 7,72), p = 0,073. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami dla obu punktów końcowych. Z kolei w badaniu *NOBILITY* obserwowane zmiany eGFR wskazywały na istotne różnice między grupami, na korzyść obinutuzumabu: 9,7 (95% CI: 1,7; 18), p = 0,017 dla

średniej zmiany eGFR, oraz 4,10 (95% CI: 0,14; 8,08) w przypadku oceny średniego rocznego spadku eGFR szacowanego pomiędzy 12. a 76. tygodniem).

W badaniu *NOBILITY* oceniano również czas do pierwszego spadku eGFR o 30 i 40%. Dane na ten temat przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Czas do pierwszego 30 i 40% spadku eGFR; OBI+SOC vs PBO+SOC; badanie *NOBILITY* (Rovin 2024).

Punkt końcowy	Moment oceny [tyg.]	Badanie	OBI+SOC N = 63	PBO+SOC N = 62	HR (95% CI)
Czas do pierwszej 30% redukcji eGFR	104	<i>NOBILITY</i> (Rovin 2024)	bd.	bd.	0,20 (0,06; 0,61)
Czas do pierwszej 40% redukcji eGFR	104	<i>NOBILITY</i> (Rovin 2024)	bd.	bd.	0,09 (0,01; 0,73)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko wystąpienia redukcji eGFR było istotnie mniejsze w grupie OBI+SOC niż w grupie PBO+SOC, zarówno w przypadku oceny 30% redukcji eGFR, HR = 0,20 (95% CI: 0,06; 0,61), jak i 40% redukcji eGFR, HR = 0,09 (95% CI: 0,01; 0,73).

6.4.8 Zgony i zdarzenia związane z nerkami

W badaniu *REGENCY* w ramach dodatkowych punktów końcowych oceniano również częstość występowania zgonów oraz zdarzeń związanych z nerkami, do których zaliczano 18,9% vs 35,6%, Wczesne wycofanie się z badania z powodu braku skuteczności uznawano za zdarzenie związane z nerkami. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Liczba zgonów i zdarzeń związanych z nerkami w 76. tyg.; OBI+SOC vs PBO+SOC; badanie *REGENCY* (Furie 2025).

Punkt końcowy	Badanie	OBI+SOC n/N (%) [95% CI]	PBO+SOC n/N (%) [95% CI]	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	Dopasowana różnica odset- ków (95% CI) [p.p.]^
Zgony lub zdarzenia związane z nerkami	<i>REGENCY</i> (Furie 2025)	26*/135 (18,9%) [12,1; 25,6]	48*/136 (35,6%) [27,5; 43,8]	0,55 (0,36; 0,83), p = 0,0041	-0,16 (-0,26; -0,06), NNH = 7 (4; 18), p = 0,0026	-16,8 (-27,4; -6,2), p = 0,0026**

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ skorygowana różnica w odsetkach [punkty procentowe] (*adjusted difference*) – różnica pomiędzy grupami, skorygowana o wyjściowe wartości analizowanego parametru i czynniki stratyfikacji (rasa, region);

** dane z doniesienia konferencyjnego *Rovin 2025b*.

Leczenie obinutuzumabem skutkowało istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zgonu lub zdarzenia związanego z nerkami, w porównaniu do placebo (obydwa +SOC). Ryzyko to było w grupie leczonej obinutuzumabem było dwukrotnie niższe niż w grupie placebo i wynosiło: RR = 0,55 (95% CI:

0,36; 0,83), NNH = 7 (95% CI: 4; 18), $p = 0,0026$. Oszacowania autorów badania również wykazały istotną statystycznie różnicę między grupami, na korzyść obinutuzumabu: $p = 0,0026$.

6.4.9 Zmiana wyniku w skali FACIT-F od wartości wyjściowej

W badaniu *REGENCY* ocenę jakości życia wykonywano przy użyciu skali FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*), samodzielnie wypełnianej przez pacjenta. Użycie tej skali miało na celu określenie subiektywnego wpływu leczenia obinutuzumabem na poziom zmęczenia zgłaszanego przez pacjentów. Skala składa się ona z 13 pytań i służy do oceny fizycznych i funkcjonalnych konsekwencji występowania zmęczenia. Na każde z pytań chory udziela odpowiedzi w ramach 4-punktowej skali, gdzie 0 oznacza „brak”, a 4 oznacza „bardzo dużo”. Całkowity wynik w skali FACIT-F zawiera się w zakresie od 0 do 52, gdzie wyższe wyniki oznaczały lepszy stan pacjenta (mniejsze zmęczenie).

Poniżej przedstawiono wyniki oceny zmian w skali FACIT-F od początku badania *REGENCY* do 76. tygodnia.

Tabela 57. Zmiana w skali FACIT-F od wartości wyjściowej w 76. tyg.; OBI+SOC vs PBO+SOC; badanie *REGENCY* (Furie 2025).

Punkt końcowy	Badanie	OBI+SOC, N = 135	PBO+SOC, N = 136	MD (95% CI)*	Różnica średnich (95% CI) [p.p.]^
Zmiana w skali FACIT-F od wartości wyjściowej, średnia (SD) [pkt]	<i>REGENCY</i> (Furie 2025)	1,8 (13,94*)	3,1 (13,99*)	-1,30 (-4,63; 2,03), $p = 0,4435$	-1,4 (-3,9; 1,2), $p = 0,2991^{\$}$

^ dane z publikacji opisujące dopasowaną różnicę średnich;

\$ dane z doniesienia konferencyjnego *Rovin 2025b*;

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *REGENCY* zaobserwowano niewielką poprawę wyniku skali FACIT-F w obu grupach. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla porównania grupy obinutuzumabu względem placebo. Uzyskane wyniki sugerują, że terapia obinutuzumabem nie pogarszała jakości życia pacjentów, a obserwowany poziom zmęczenia utrzymywał się na stabilnym poziomie w trakcie leczenia.

6.4.10 Ocena zmian biomarkerów aktywności choroby TZN w osoczu

W badaniu *NOBILITY* (doniesienie Furie 2022a) oceniano również wpływ leczenia obinutuzumabem na biomarkery aktywności tocznia układowego i nefropatii toczniowej. Analizy obejmowały zmiany w kluczowych parametrach immunologicznych, takich jak stężenie dopełniacza (C3, C4), czy miano przeciwciał przeciw dsDNA. Monitorowanie tych wskaźników miało na celu określenie, czy obserwowane

odpowiedzi kliniczne (CRR, mCRR) korelują ze zmianami immunologicznymi wskazującymi na zahamowanie aktywności choroby. Wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 58. Ocena zmian biomarkerów aktywności choroby TZN w 52. i 104. tyg.; OBI+SOC vs PBO+SOC; badanie *NOBILITY* (Furie 2022a).

Punkt końcowy	Moment oceny [tyg.]	Badanie	OBI+SOC, N = 63	PBO+SOC, N = 62	MD (95% CI)*	Różnica średnich (95% CI)^
Zmiana poziomu C3 od wartości wyjściowej, średnia (SD) [mg/dl]	52	<i>NOBILITY</i> (Furie 2022a)	30 (26,99)	12 (27,56)	18,00 (8,44; 27,56), p <0,001	18 (8,0; 27), p <0,001
	104		29 (26,99)	11 (26,77)	18,00 (8,58; 27,42), p <0,001	19 (8,9; 28), p <0,001
Zmiana poziomu C4 od wartości wyjściowej, średnia (SD) [mg/dl]	52		9,7 (10,32)	0,8 (10,24)	8,90 (5,30; 12,5), p <0,001	8,8 (5,2; 12), p <0,001
	104		9,6 (10,32)	0,4 (10,24)	9,20 (5,60; 12,80), p <0,001	9,3 (5,7; 13), p <0,001
Zmiana poziomu przeciwciał anty-dsDNA od wartości wyjściowej, średnia (SD) [IU/ml]	52		-0,91 (0,95)	-0,10 (0,94)	-0,81 (-1,14; -0,48), p <0,001	-0,81 (-1,1; 0,48), p <0,001
	104		-1,1 (1,03)	-0,05 (1,02)	-1,05 (-1,41; -0,69), p <0,001	-1,0 (-1,4; 0,67), p <0,001

^ dane z publikacji opisujące dopasowaną różnicę średnich;

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Uzyskane wyniki wykazały większą poprawę w zakresie poziomów dopełniacza C3 i C4 oraz przeciwciał anty-dsDNA w grupie obinutuzumabu w porównaniu z placebo, co potwierdza jego mechanizm działania i immunomodulacyjny efekt w nefropatii toczniowej. We wszystkich badanych parametrach wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami.

W publikacji *Furie 2025* do badania *REGENCY* nie przedstawiono liczbowych wyników (jedynie wykresy), podano jednak informacje, że w grupie obinutuzumabu zaobserwowano większe skorygowane średnie zmiany w poziomach przeciwciał C3, C4 i przeciwciał przeciwko dsDNA od wartości początkowej do 76. tygodnia w porównaniu z grupą placebo.

6.4.11 Czas do zaostrzenia TZN

W obydwu badaniach oceniano czas do zaostrzenia (*flare*) TZN. Zaostrzenie definiowano jako spełnienie warunków: spadek eGFR o >20% w porównaniu z 24. tygodniem, któremu towarzyszy białkomocz (UPCR >1 g/g) i/lub wałeczki komórkowe w moczu; wzrost białkomoczu w porównaniu z 24. tygodniem zdefiniowany jako wzrost UPCR >1, jeśli w 24. tygodniu wynosił <0,2 g/g, wzrost UPCR o >2, jeśli w 24. tygodniu wynosił 0,2-1 g/g lub podwojenie UPCR (2 × wartość UPCR z 24. tygodnia), jeśli w 24. tygodniu wynosił >1 g/g; otrzymanie terapii ratunkowej, z wyjątkiem terapii ratunkowej jedynie glikokortykosteroidami. Wyniki dotyczące tego punktu końcowego zaprezentowano w doniesieniach konferencyjnych,

podano odsetki chorych z zaostrzeniem i oszacowano hazard względny (HR) wystąpienia tego punktu końcowego. Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 59. Czas do zaostrzenia TZN; OBI+SOC vs PBO+SOC; badania *REGENCY* (Rovin 2025b) i *NOBILITY* (Rovin 2024).

Punkt końcowy	Moment oceny [tyg.]	Badanie	OBI+SOC n/N (%)	PBO+SOC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (95% CI)
Czas do zaostrzenia TZN	76	<i>REGENCY</i> (Rovin 2025b)	15*/135 (11,1%)	32*/136 (23,5%)	0,47 (0,27; 0,83), p = 0,0093	-0,12 (-0,21;-0,04), NNH = 9 (5; 29), p = 0,0062	0,44 (0,24; 0,82), p = 0,0074^
	104	<i>NOBILITY</i> (Rovin 2024)	bd.	bd.	—	—	0,43 (0,20; 0,95)

* obliczono na podstawie dostępnych danych

^ autorzy zaznaczyli, że w obliczeniach nie uwzględniono korekty na liczebność, w związku z czym nie można wnioskować na temat istotności statystycznej porównania.

W obydwu badaniach zaobserwowano zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaostrzenia (*flare*) w trakcie leczenia obinutuzumabem, w porównaniu do placebo. Zaostrzenia stwierdzono u 11,1% chorych z grupy OBI+SOC i 23,5% w PBO+SOC w badaniu *REGENCY*, oszacowany hazard względny wskazywał na 56% zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego: HR = 0,44 (95% CI: 0,24; 0,82), p = 0,0074. Obliczenia własne potwierdziły wnioskowanie o wyższości obinutuzumabu: RR = 0,47 (95% CI: 0,27; 0,83), NNH = 9 (95% CI: 5; 29), p = 0,0093. W badaniu *NOBILITY* podano wynik porównania pomiędzy grupami, wskazujący na korzyść obinutuzumabu: HR = 0,43 (95% CI: 0,20; 0,95).

6.4.12 Czas do niekorzystnego wyniku nerkowego

Czas do niekorzystanego wyniku nerkowego (*unfavorable kidney outcome*) stanowił dodatkowy punkt końcowy w obydwu badaniach. W badaniu *REGENCY* niekorzystny wynik dla nerek zdefiniowano poprzez spełnienie jednego z następujących warunków: zgon, podwojenie wartości kreatyniny w osoczu, niepowodzenie leczenia (wystąpienie krańcowej niewydolności nerek, konieczność przewlekłej dializoterapii, konieczność przeszczepienia nerek, klinicznie istotne, utrzymujące się pogorszenie wartości UPCR i/lub wartości eGFR od 24. tygodnia, otrzymanie terapii ratunkowej, z wyjątkiem terapii ratunkowej jedynie glikokortykosteroidami). Z kolei w *NOBILITY* punkt ten definiowano jako wystąpienie niepowodzenia leczenia, podwojenia wartości kreatyniny w osoczu lub zgonu. Wyniki pochodzą z analiz post-hoc zaprezentowanych w doniesieniach konferencyjnych *Rovin 2025b* (*REGENCY*) i *Rovin 2023* (*NOBILITY*) – przedstawiono dane dla odsetków chorych raportujących ten punkt końcowych oraz oszacowany hazard względny (HR) jego wystąpienia pomiędzy grupami. Poniżej w tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 60. Czas do niekorzystnego wyniku nerkowego; OBI+SOC vs PBO+SOC; badania *REGENCY* (Rovin 2025b) i *NOBILITY* (Rovin 2023).

Punkt końcowy	Moment oceny [tyg.]	Badanie	OBI+SOC n/N (%)	PBO+SOC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (95% CI)
Czas do niekorzystnego wyniku dla nerek	76	<i>REGENCY</i> (Rovin 2025b)	11*/135 (8,1%)	29*/136 (21,3%)	0,38 (0,20; 0,73), p = 0,0038	-0,13 (-0,21; -0,05), NNH = 8 (5, 21), p = 0,0018	0,37 (0,18; 0,75), p = 0,0039 [^]
	104	<i>NOBILITY</i> (Rovin 2024)	24/63 (38,1%) [†]	34/62 (54,8%) [†]	0,69 (0,47; 1,02) p = 0,0653	-0,17 (-0,34; 0,00) p = 0,0570	0,40 (0,20; 0,80)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] autorzy zaznaczyli, że w obliczeniach nie uwzględniono korekty na liczebność, w związku z czym nie można wnioskować na temat istotności statystycznej porównania;

[†] obliczono na podstawie informacji zawartej w tekście publikacji: całkowita liczba niekorzystnych wyników dotyczących nerek (obinutuzumab vs placebo) wyniosła 12 vs 24 w przypadku niepowodzenia leczenia, 1 vs 6 w przypadku podwojenia stężenia kreatyniny i 1 vs 4 w przypadku zgonu.

W obydwu badaniach zaobserwowano zmniejszenie ryzyka wystąpienia niekorzystnego wyniku nerkowego w efekcie leczenia obinutuzumabem, w porównaniu do placebo. W badaniu *REGENCY* niekorzystny wynik dla nerek stwierdzono u istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych w grupie OBI+SOC w porównaniu do PBO+SOC: 8,1% vs 21,3%, HR = 0,37 (95% CI: 0,18; 0,75), p = 0,0039. Istotność wyniku potwierdzono w obliczeniach własnych: RR = 0,38 (95% CI: 0,20; 0,73), NNH = 8 (95% CI: 5, 21), p = 0,0038. W badaniu *NOBILITY*, w okresie obserwacji 104 tygodni, częstość raportowania tego niekorzystnego punktu końcowego była wyższa, lecz wciąż mniejsza w przypadku obinutuzumabu niż placebo: odpowiednio 38,1% vs 54,8%, HR = 0,40 (95% CI: 0,20; 0,80). Obliczenia własne nie wykazały istotnych statystycznie różnic między grupami.

6.4.13 Deplecja limfocytów B w czasie

W badaniach *REGENCY* i *NOBILITY* wykonywano pomiary poziomu limfocytów B we krwi pacjentów przy pomocy cytometrii przepływowej o wysokiej czułości. W ten sposób określano zdolność obinutuzumabu do deplecji limfocytów B. Dane na ten temat przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 61. Liczba pacjentów z deplecją limfocytów B[^] we krwi w zależności od tygodnia badania; OBI+SOC vs PBO+SOC; *NOBILITY* (Furie 2022a) i *REGENCY* (Furie 2025).

Badanie	Czas [tyg.]	OBI+SOC n*/N (%)	PBO+SOC n*/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>NOBILITY</i>	0	0/63 (0%)	0/62 (0%)	–	–
	2	62/63 (98%)	1/62 (2%)	61,02 (8,73; 426,44) p < 0,0001	0,97 (0,92; 1,01) NNH = 2 (1; 2) p < 0,0001

Badanie	Czas [tyg.]	OBI+SOC n*/N (%)	PBO+SOC n*/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	4	60/63 (96%)	2/62 (4%)	29,52 (7,54; 115,55) p < 0,0001	0,92 (0,85; 0,99) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
	12	60/63 (96%)	3/62 (5%)	19,68 (6,52; 59,44) p < 0,0001	0,90 (0,83; 0,98) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
	24	59/63 (93%)	2/62 (4%)	29,03 (7,42; 113,67) p < 0,0001	0,90 (0,83; 0,98) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
	52	59/63 (94%)	2/62 (4%)	29,03 (7,42; 113,67) p < 0,0001	0,90 (0,83; 0,98) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
	104	10/63 (16%)	7/62 (12%)	1,41 (0,57; 3,46) p = 0,4581	0,05 (-0,07; 0,17) p = 0,4533
REGENCY	0	5/135 (3,7%)	0/132 (0,0%)	10,75 (0,60; 192,47), p = 0,1067	0,04 (0,00; 0,07), p = 0,0366
	4	127/128 (99,2%)	3/125 (2,4%)	41,34 (13,52; 126,46), p < 0,0001	0,97 (0,94; 1,00), NNH = 2 (2; 2), p < 0,0001
	12	126/127 (99,2%)	6/126 (4,8%)	20,83 (9,54; 45,50), p < 0,0001	0,94 (0,90; 0,98), NNH = 2 (2; 2), p < 0,0001
	24	114/119 (95,8%)	5/125 (4,0%)	23,95 (10,14; 56,58), p < 0,0001	0,92 (0,87; 0,97), NNH = 2 (2; 2), p < 0,0001
	36	125/126 (99,2%)	13/128 (10,2%)	9,77 (5,83; 16,36), p < 0,0001	0,89 (0,84; 0,95), NNH = 2 (2; 2), p < 0,0001
	50	116/123 (94,3%)	6/120 (5,0%)	18,86 (8,64; 41,19), p < 0,0001	0,89 (0,84; 0,95), NNH = 2 (2; 2), p < 0,0001
	76	117/123 (95,1%)	8/120 (6,7%)	14,27 (7,30; 27,90), p < 0,0001	0,88 (0,83; 0,94), NNH = 2 (2; 2), p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych

^ w *NOBILITY* oceniano pacjentów o liczbie limfocytów B ≤5 komórek/μl, a w *REGENCY* <10 komórek/μl – również te uniemożliwiły wykonanie metaanalizy.

W badaniu *NOBILITY*, poza momentem rozpoczęciem badania i 104 tygodniem, we wszystkich pozostałych wykazano znaczącą różnicę w odsetku pacjentów uzyskujących deplecję. W przypadku grupy OBI+SOC pacjentów z liczbą limfocytów poniżej dolnej granicy oznaczalności była nawet niemal 60 razy więcej niż w grupie placebo. W *REGENCY* we wszystkich oprócz tygodnia 0. Różnica może wynikać z tego, że w *NOBILITY* pacjenci przestali otrzymywać wlewy OBI+SOC już w 26. tyg., kiedy w *REGENCY* otrzymywali je przez cały okres trwania badania, a w *NOBILITY* też kryteria oceny były bardziej restrykcyjne.

6.4.14 Poziomy biomarkerów w moczu na początku badania

W badaniu *NOBILITY* przeprowadzono analizę eksploracyjną *post-hoc* mającą na celu sprawdzenie, czy dodanie obinutuzumabu do standardowej terapii wpływa na wczesne, nieinwazyjne biomarkery uszkodzenia i zapalenia nerek w moczu (sCD163, CCL2/MCP-1, KIM-1, uEGF) oraz czy zmiany tych biomarkerów są związane z późniejszym uzyskaniem pełnej odpowiedzi nerkowej. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny poziomów tych markerów w moczu pacjentów.

Tabela 62. Poziomy poszczególnych biomarkerów w moczu w 52. tyg.; OBI+SOC vs PBO+SOC; *NOBILITY* (Mejia-Vilet 2025).

Biomarker, pg/mg uCr* Mediana (IQR)	Za względu na stan pacjenta w 52. tyg.		Ze względu na grupę terapii	
	CRR (n=34)	Brak CRR (n=87)	Obinutuzumab (n=62)	Placebo (n=59)
sCD163	13091 (23763)	21724 (26354)	20378 (23273)	18087 (28319)
CCL2	742 (995)	906 (1288)	970 (1325)	748 (1026)
KIM-1	1408 (1578)	1855 (2058)	1762 (2033)	1774 (1723)
uEGF	15792 (18098)	14272 (15007)	13231 (14603)	16267 (16493)

* uCr – kreatynina w moczu (*urine creatinine*).

Autorzy badania podkreślili, że wczesne zmiany poziomów biomarkerów w moczu podanych w tabeli wpływały zauważalnie na osiągnięcie CRR w 52. tyg. Osoby, które osiągnęły CRR w 52. tygodniu, wykazywały większe i wcześniejsze spadki biomarkerów zapalenia/uszkodzenia (sCD163, CCL2, KIM-1) oraz większe wzrosty uEGF już do 12. tygodnia, a efekty utrzymywały się do 52. tygodnia. Zmiany od wartości wyjściowej w 3., 6. i 12. miesiącu (wykresy na plakacie bez wartości liczbowych) dla sCD163, CCL2 i KIM-1 były istotnie związane z uzyskaniem CRR w 12. miesiącu; uEGF osiągał istotność w 12. mies. ($p = 0,0028$). Obecność obinutuzumabu w terapii mogła wywrzeć pozytywny efekt na zapalenie nerek w TZN (zredukowała poziomy sCD163, CCL2 i KIM-1) oraz promować regenerację tkanek (zwiększony poziom uEGF). Dane wspierają hipotezę, że obinutuzumab reguluje mikrośrodowisko zapalne nerki, wspiera regenerację kłębuszków i chroni ich czynność.

W grupie obinutuzumabu odnotowano szybsze i/lub większe spadki CCL2 (już od 12. tyg.) i KIM-1 (wyraźnie do 24.-52. tyg.), dalsze obniżanie sCD163 do 52. tyg. oraz wzrost uEGF (od ok. 24. tyg.), podczas gdy w grupie placebo uEGF nie wzrastał. To obrazuje wygaszanie zapalenia i sprzyjanie naprawie kanałików po intensywnej deplecji limfocytów B. Zmiany w moczu pojawiały się już w ≤ 24 tyg., czyli przed wykazaniem odpowiedzi klinicznej (UPCR $< 0,5$ w 52. tyg.).

6.4.15 Poziomy limfocytów B w tkance

W badaniu *REGENCY* przeprowadzono dodatkową analizę oceniającą, czy obinutuzumab poza całkowitą deplecją komórek B (CD19+) z krążenia obwodowego, także prowadzi do głębokiego usunięcia komórek B z mięszu nerki oraz czy redukuje komórki plazmatyczne u pacjentów z TZN. Celem tej analizy była ocena wpływu OBI+SOC w porównaniu z PBO+SOC na limfocyty B nerek i komórki plazmatyczne u uczestników badania *REGENCY* przed leczeniem i po 76. tyg. Analiza objęła pacjentów z parowanymi biopsjami: przed leczeniem i po 76. tyg. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 63. Poziomy limfocytów B i komórek plazmatycznych w tkance w 76. tyg.; OBI+SOC vs PBO+SOC; *REGENCY* (Rovin 2025d).

Liczba komórek na mm ² w tkance w 76 tyg.	OBI+SOC N=14	PBO+SOC N=15
Limfocyty B		
Mediana (zakres)	0,31 (0,00; 3,31)	13,27 (2,15; 34,77)
Średnia (SD)	0,63 (0,90)	16,78 (11,51)
Dopasowana średnia zmiana od wartości początkowej (95% CI)	-28,5 (-33,3; -23,6)	-11,9 (-16,6; -7,2)
Dopasowana średnia różnica zmian między grupami (95% CI)	-16,6 (-23,4; -9,7)	
Wartość p	p < 0,0001	
Komórki plazmatyczne		
Mediana (zakres)	8,07 (0,00; 89,09)	27,93 (2,77; 74,48)
Średnia (SD)	17,11 (23,23)	31,71 (24,70)
Tydzień 76., dopasowana średnia zmiana od wartości początkowej (95% CI)	-21,8 (-30,8; -12,9)	-2,6 (-11,3; 6,8)
Tydzień 76., dopasowana średnia zmiana między grupami (95% CI)	-19,2 (-31,7; -6,8)	
Wartość p	p = 0,0039	

W grupie OBI+SOC stwierdzono niemal całkowitą deplecję komórek B w nerce (mediana 0,31/mm²), podczas gdy w PBO+ SOC pozostały wyraźnie obecne (mediana 13,27/mm²). Dopasowana średnia zmiana od wartości początkowej była o 16,6 kom./mm² większa na korzyść OBI+SOC (p < 0,0001), co potwierdza zdecydowaną przewagę OBI nad PBO w usuwaniu komórek B z mięszu nerki.

Terapia OBI+SOC również istotnie zmniejszała liczbę komórek plazmatycznych w porównaniu do PBO+SOC (różnica -19,2 kom./mm²; p = 0,0039).

Autorzy sugerują, że obinutuzumab osłabia autoimmunizację wewnątrznerkową poprzez eliminację wewnątrznerkowych limfocytów B i znaczącą redukcję wewnątrznerkowych komórek plazmatycznych.

Może to przyczyniać się do silniejszej odpowiedzi nerkowej i mniejszej liczby zaostrzeń węzłowych nerkowych obserwowanych u pacjentów leczonych obinutuzumabem w badaniu *REGENCY*.

6.5 Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa w obu włączonych badaniach przeprowadzono w populacji mITT, czyli u pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę analizowanego leku – liczebności te dla grup OBI+SOC vs PBO+SOC wyniosły odpowiednio 136 i 132 w próbie *REGENCY* (publikacja *Furie 2025*) oraz 64 i 61 osób w badaniu *NOBILITY* (publikacja *Furie 2022a*) dla obserwacji wynoszącej 104 tygodnie oraz 63 i 62 w przypadku 52-tygodniowego okresu obserwacji (doniesienie konferencyjne *Furie 2019*) – różnice liczebności pomiędzy tymi źródłami danych wyjaśniono w metodyce. Wyniki istotne statystycznie przedstawiano pogrubioną czcionką.

Metaanaliza danych z obu badań była możliwa jedynie dla pięciu kategorii zdarzeń niepożądanych (AEs): AEs ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs), ciężkich zakażeń, reakcji związanych z wlewem oraz zgonów. Wykorzystano w niej dane dla 52-tygodniowego okresu obserwacji w badaniu *NOBILITY* (24 tygodnie po ostatnim wlewie) i 76 tygodnia w próbie *REGENCY* (24-26 tyg. po ostatnim wlewie OBI). W przypadku pozostałych kategorii zdarzeń niepożądanych nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy w porównywalnych okresach leczenia. Dlatego dane te przedstawiono osobno dla każdego z badań, dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

6.5.1 AEs umożliwiające metaanalizę badań *REGENCY* i *NOBILITY*

Poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane, które umożliwiły przeprowadzenia metaanalizy danych dla 76. tygodnia w badaniu *REGENCY* oraz w 52. tygodnia w badaniu *NOBILITY*.

Tabela 64. AEs umożliwiające metaanalizę badań *REGENCY* (76 tyg.) i *NOBILITY* (52 tyg.); OBI+SOC vs PBO+SOC; badania *REGENCY* (*Furie 2025*) i *NOBILITY* (*Furie 2019*).

Kategoria zdarzenia	Badanie	OBI+SOC n/N (%)	PBO+SOC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs	<i>REGENCY</i>	126/136 (92,6%) Liczba zdarzeń: 748	117/132 (88,6%) Liczba zdarzeń: 665	1,05 (0,97; 1,13), p = 0,2617	0,04 (-0,03; 0,11), p = 0,2593
	<i>NOBILITY</i>	55/63 (87,3%)	52/62 (83,9%)	1,04 (0,90; 1,20), p = 0,5857	0,03 (-0,09; 0,16), p = 0,5848
	Wynik metaanalizy: fixed p = 0,9594, I² = 0,0% RR = 1,04 (0,97; 1,12), p = 0,2251, RD = 0,04 (-0,02; 0,10), p = 0,2232				

Kategoria zdarzenia	Badanie	OBI+SOC n/N (%)	PBO+SOC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
SAEs	<i>REGENCY</i>	44/136 (32,4%) Liczba zdarzeń: 68	24/132 (18,2%) Liczba zdarzeń: 35	1,78 (1,15; 2,75), p = 0,0096	0,14 (0,04; 0,24), NNH = 8 (5; 26), p = 0,0067
	<i>NOBILITY</i>	9/63 (14,3%)	13/62 (21,0%)	0,68 (0,31; 1,48), p = 0,3313	-0,07 (-0,20; 0,07), p = 0,3254
	Wynik metaanalizy: random p = 0,0341, I² = 77,7%		RR = 1,16 (0,46; 2,96), p = 0,7504, RD = 0,04 (-0,16; 0,25), p = 0,6894		
Ciężkie zakażenia	<i>REGENCY</i>	23/136 (16,9%)	10/132 (7,6%)	2,23 (1,11; 4,51), p = 0,0251	0,09 (0,02; 0,17), NNH = 11 (6; 64), p = 0,0182
	<i>NOBILITY</i>	1/63 (1,6%)	8/62 (12,9%)	0,12 (0,02; 0,95), p = 0,0450	-0,11 (-0,20; -0,02), NNT = 9 (5; 42), p = 0,0127
	Wynik metaanalizy: random p = 0,0066, I² = 86,4%		RR = 0,61 (0,03; 11,38), p = 0,7420, RD = -0,009 (-0,22; 0,20), p = 0,9341		
	Z uwzględ- nieniem AEs zwią- zanych z COVID-19				
Bez AEs związa- nych z CO- VID-19	<i>REGENCY</i>	15/136 (11,0%)	10/132 (7,6%)	1,46 (0,68; 3,12) p = 0,3349	0,03 (-0,03; 0,10) p = 0,3290
	<i>NOBILITY</i>	1/63 (1,6%)	8/62 (12,9%)	0,12 (0,02; 0,95) p = 0,0450	-0,11 (-0,20; -0,02) NNT = 9 (5; 42) p = 0,0127
	Wynik metaanalizy: random p = 0,0218, I² = 81,0%		RR = 0,51 (0,04; 6,05), p = 0,5900, RD = -0,04 (-0,18; 0,11), p = 0,6224		
AEs związane z wle- wem	<i>REGENCY</i>	21/136 (15,4%)	15/132 (11,4%)	1,36 (0,73; 2,52), p = 0,3307	0,04 (-0,04; 0,12), p = 0,3260
	<i>NOBILITY</i>	10/63 (15,9%)	6/62 (9,7%)	1,64 (0,63; 4,24), p = 0,3070	0,06 (-0,05; 0,18), p = 0,2970
	Wynik metaanalizy: fixed p = 0,7447, I² = 0,0%		RR = 1,44 (0,86; 2,41), p = 0,1681, RD = 0,05 (-0,02; 0,11), p = 0,1627		
Zgony	<i>REGENCY</i>	3/136 (2,2%)	1/132 (0,8%)	2,91 (10,31; 27,64), p = 0,3520	0,01 (-0,01; 0,04), p = 0,3239
	<i>NOBILITY</i>	0/63 (0%)	2/62 (3,2%)	0,20 (0,01; 4,02), p = 0,2910	-0,03 (-0,09; 0,02), p = 0,2312
	Wynik metaanalizy: fixed p = 0,1585, I² = 49,7%		RR = 0,98 (0,22; 4,27), p = 0,9747, RD = -0,00 (-0,03; 0,03), p = 0,9768		

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie wykonanych metaanaliz nie stwierdzono istotnych różnic między OBI+SOC, a PBO+SOC w przypadku żadnego z analizowanych AEs, w tym AEs ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, reakcji związanych z wlewem, ciężkich zakażeń (zarówno z uwzględnieniem AEs związanych z COVID-19, jak i bez nich w badaniu *REGENCY*) i zgonów. W ocenie poszczególnych prób wykazano, że w badaniu

REGENCY częstość ciężkich AEs i zakażeń tego typu była znamienne, około dwukrotnie większa podczas terapii OBI+SOC: RR = 1,78 (95% CI: 1,15; 2,75), NNH = 8 (95% CI: 5, 26), p = 0,0096 dla SAEs i RR = 2,23 (95% CI: 1,11; 4,51), NNH = 11 (95% CI: 6, 64), p = 0,0251 dla ciężkich zakażeń. Po wykluczeniu jednak AEs związanych z COVID-19 ta istotność różnicy między grupami dla ciężkich zakażeń została utracona RR = 1,46 (95% CI: 0,68; 3,12), p = 0,3349. Z kolei w badaniu *NOBILITY* ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń było znamienne niższe podczas terapii OBI+SOC, RR = 0,12 (95% CI: 0,02; 0,95), NNT = 9 (95% CI: 5, 42), p = 0,0450.

W żadnej z przeprowadzonych metaanaliz nie uzyskano wyników istotnych statystycznie.

6.5.2 Zdarzenia niepożądane w badaniu *REGENCY*

W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat częstości występowania poszczególnych AEs odnotowanych w badaniu *REGENCY* w okresie 76 tygodni obserwacji, które nie zostały uwzględnione w przeprowadzonych powyżej metaanalizach (ze względu na brak możliwości porównania z danymi z badania *NOBILITY* w zbliżonym okresie obserwacji).

Tabela 65. Częstość zdarzeń niepożądanych w 76 tygodniu; OBI+SOC vs PBO+SOC; badanie *REGENCY* (Furie 2025).

Kategoria zdarzenia	Badanie	OBI+SOC n (%) N = 136	PBO+SOC n (%) N = 132	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	REGENCY	0 (0%)	0 (0%)	—	—
SAEs występujące u ≥5 pacjentów					
Zapalenie płuc związane z zakażeniem COVID-19	REGENCY	7 (5,1%)	0 (0%)	14,56 (0,84; 252,44), p = 0,0657	0,05 (0,01; 0,09), p = 0,0106
Zapalenie płuc		4 (2,9%)	3 (2,3%)	1,29 (0,30; 5,67), p = 0,7324	0,01 (-0,03; 0,04), p = 0,7310
Zakażenia dróg w moczu		4 (2,9%)	2 (1,5%)	1,94 (0,36; 10,42), p = 0,4391	0,01 (-0,02; 0,05), p = 0,4275
Zakażenie COVID-19		4 (2,9%)	1 (0,8%)	3,88 (0,44; 34,28), p = 0,2223	0,02 (-0,01; 0,05), p = 0,1813
Nieżyt żołądka i jelit		3 (2,2%)	2 (1,5%)	1,46 (0,25; 8,57), p = 0,6780	0,01 (-0,03; 0,04), p = 0,6752
Ostre uszkodzenie nerek		3 (2,2%)	2 (1,5%)	1,46 (0,25; 8,57), p = 0,6780	0,01 (-0,03; 0,04), p = 0,6752
AEs występujące u ≥1 pacjenta					
AEs ≥3 stopnia	REGENCY	44 (32,4%%)	22 (16,7%%)	1,94 (1,23; 3,05), p = 0,0040	0,16 (0,06; 0,26), NNH = 7 (4; 18), p = 0,0024

Kategoria zdarzenia	Badanie	OBI+SOC n (%) N = 136	PBO+SOC n (%) N = 132	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zakażenia		98 (72,1%%)	81 (61,4%%)	1,17 (0,99; 1,39), p = 0,0657	0,11 (-0,01; 0,22), p = 0,0617
AEs prowadzące do zakończenia leczenia		10 (7,4%%)	5 (3,8%%)	1,94 (0,68; 5,53), p = 0,2141	0,04 (-0,02; 0,09), p = 0,2009
AEs prowadzące do zgonu		3 (2,2%%)	2 (1,5%%)	1,46 (0,25; 8,57), p = 0,6780	0,01 (-0,03; 0,04), p = 0,6752
Ciężkie zakażenia		23 (16,9%%)	10 (7,6%%)	2,23 (1,11; 4,51), p = 0,0251	0,09 (0,02; 0,17), NNH = 11 (6; 64), p = 0,0182
AESI					
Reakcje związane z wlewem		21 (15,4%%)	15 (11,4%%)	1,36 (0,73; 2,52), p = 0,3307	0,04 (-0,04; 0,12), p = 0,3260
Zakażenia ≥3 stopnia		21 (15,4%%)	9 (6,8%%)	2,26 (1,08; 4,76), p = 0,0311	0,09 (0,01; 0,16), NNH = 12 (7; 85), p = 0,0231
Reaktywacja WZW-B lub PML		0 (0%)	0 (0%)	–	–
Neutropenia związana z leczeniem		17 (12,5%%) Liczba zdarzeń: 24	5 (3,8%%) Liczba zdarzeń: 7	3,30 (1,25; 8,69), p = 0,0156	0,09 (0,02; 0,15), NNH = 12 (7; 45), p = 0,0080
Małopłytkowość związana z leczeniem	REGENCY	1 (0,7%%)	0 (0%)	2,91 (0,12; 70,86), p = 0,5115	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,4776
Perforacja jelita		0 (0%)	0 (0%)	–	–
Pogorszenie istniejących chorób serca		0 (0%)	2 (1,5%%)	0,19 (0,01; 4,01), p = 0,2886	-0,02 (-0,04; 0,01), p = 0,2385
Wywołana leczeniem niewydolność wątroby zgodna z prawem Hy'ego		0 (0%)	0 (0%)	–	–
Podjęzienie zakażenia przy wlewie OBI+SOC lub PBO+SOC		0 (0%)	0 (0%)	–	–

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu *REGENCY* należały zakażenia, AEs ≥3 stopnia, ciężkie zakażenia, zakażenia ≥3 stopnia i reakcje związane z wlewem. W większości przypadków AEs nie stwierdzono istotnych różnic między OBI+SOC, a PBO+SOC. Istotnie statystycznie częściej podczas leczenia pierwszą interwencją występowały:

- AEs ≥3 stopnia: RR = 1,94 (95% CI: 1,23; 3,05), NNH = 7 (95% CI: 4; 18), p = 0,0040,
- ciężkie zakażenia (RR = 2,23 [95% CI: 1,11; 4,51], NNH = 11 [95% CI: 6; 64], p = 0,0251,
- zakażenia ≥3 stopnia: (RR = 2,26 [95% CI: 1,08; 4,76], NNH = 12 [95% CI: 7; 85], p = 0,0311,
- neutropenia związana z leczeniem: RR = 3,30 (95% CI: 1,25; 8,69), NNH = 12 (95% CI: 7; 45), p = 0,0156.

W poniższej tabeli przedstawiono AEs po wykluczeniu zdarzeń związanych z zakażeniem COVID-19. Celem takiego podejścia było uzyskanie bardziej miarodajnej oceny profilu bezpieczeństwa, niezależnej od wpływu zdarzeń wynikających z pandemii SARS-CoV-2, które potencjalnie mogłyby zaburzać interpretację wyników.

Tabela 66. AEs po wykluczeniu zdarzeń związanych z zakażeniem COVID-19; OBI+SOC vs PBO+SOC; badanie *REGENCY* (Furie 2025).

Zdarzenie	OBI+SOC n (%) N = 136	PBO+SOC n (%) N = 132	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Pacjenci z ≥ 1 AE	121 (89,0) Liczba zdarzeń: 693	116 (87,9) Liczba zdarzeń: 631	1,01 (0,93; 1,10), p = 0,7801	0,01 (-0,07; 0,09), p = 0,7800
SAEs występujące u ≥ 1 pacjenta	37 (27,2%)	24 (18,2%)	1,50 (0,95; 2,36), p = 0,0822	0,09 (-0,01; 0,19), p = 0,0758
Zgony	1 (0,7%)	0 (0%)	2,91 (0,12; 70,86), p = 0,5115	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,4776
AEs prowadzące do zakończenia udziału w badaniu	0 (0%)	0 (0%)	—	—
AEs występujące u ≥ 1 pacjenta, n (%)				
AEs 3-5 stopnia	39 (28,7%)	22 (16,7%)	1,72 (1,08; 2,74), p = 0,0220	0,12 (0,02; 0,22), NNH = 9 (5; 48), p = 0,0175
Zakażenia	84 (61,8%)	71 (53,8%)	1,15 (0,93; 1,41), p = 0,1886	0,08 (-0,04; 0,20), p = 0,1849
AEs prowadzące do zaprzestania leczenia	10 (7,4%)	4 (3,0%)	2,43 (0,78; 7,55), p = 0,1257	0,04 (-0,01; 0,10), p = 0,1080
AEs prowadzące do zgonu	1 (0,7%)	1 (0,8%)	0,97 (0,06; 15,36), p = 0,9831	0,00 (-0,02; 0,02), p = 0,9831
Ciężkie zakażenia	15 (11,0%)	10 (7,6%)	1,46 (0,68; 3,12), p = 0,3349	0,03 (-0,03; 0,10), p = 0,3290
SAEs prowadzące do zaprzestania leczenia	8 (5,9%)	4 (3,0%)	1,94 (0,60; 6,29), p = 0,2690	0,03 (-0,02; 0,08), p = 0,2557
AESI, n (%)				
Reakcje związane z wlewem	21 (15,4%)	15 (11,4%)	1,36 (0,73; 2,52), p = 0,3307	0,04 (-0,04; 0,12), p = 0,3260
Zakażenia 3-5 stopnia	15 (11,0%)	9 (6,8%)	1,62 (0,73; 3,57), p = 0,2333	0,04 (-0,03; 0,11), p = 0,2247
Reaktywacja WZW-B lub PML	0 (0%)	0 (0%)	—	—
Neutropenia związana z leczeniem	17 (12,5%)	5 (3,8%)	3,30 (1,25; 8,69), p = 0,0156	0,09 (0,02; 0,15), NNT = 12 (7; 45), p = 0,0080

Zdarzenie	OBI+SOC n (%) N = 136	PBO+SOC n (%) N = 132	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Małopłytkowość związana z leczeniem	1 (0,7%)	0 (0%)	2,91 (0,12; 70,86), p = 0,5115	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,4776
Perforacja jelita	0 (0%)	0 (0%)	–	–
Pogorszenie istniejących chorób serca	0 (0%)	2 (1,5%)	0,19 (0,01; 4,01), p = 0,2886	-0,02 (-0,04; 0,01), p = 0,2385
Wywołana leczeniem niewydolność wątroby zgodna z prawem Hyego	0 (0%)	0 (0%)	–	–
Podejrzenie zakażenia przy wlewie OBI+SOC lub PBO+SOC	0 (0%)	0 (0%)	–	–

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W porównaniu do ogólnego zestawienia zdarzeń niepożądanych (zawierającego również zdarzenia związane z COVID-19) w badaniu *REGENCY*, nieuwzględnienie zdarzeń związanych z COVID-19 spowodowało zniesienie istotnych różnic między OBI+SOC a PBO+SOC w przypadku ciężkich zakażeń i zakażeń w 3-5 stopniu nasilenia. Istotnie statystycznie pozostały AEs 3-5 stopnia: RR = 1,72 (95% CI: 1,08; 2,74), NNH = 9 (95% CI: 5; 48), p = 0,0220, i neutropenia związanej z leczeniem: RR = 3,30 (95% CI: 1,25; 8,69), NNT = 12 (95% CI: 7; 45), p = 0,0156.

6.5.3 Reakcje związane z wlewem w *REGENCY* oraz *NOBILITY*

W doniesieniu konferencyjnym *Jones 2025* przedstawiono analizę częstości występowania reakcji związanych z wlewem, dla kolejnych wlewów, dla OBI+SOC oraz PBO+SOC. Dane te uzyskano z analizy łącznej (*pooled*) obejmującej wyniki z badań *REGENCY* i *NOBILITY*, z okresem obserwacji wynoszącym 76 tygodni.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości reakcji związanych z wlewem dla poszczególnych stopni nasilenia między analizowanymi grupami, co szczegółowo prezentuje tabela poniżej.

Tabela 67. Reakcje związane z wlewem w 76 tygodniu, ogółem i w zależności od nasilenia; OBI+SOC vs PBO+SOC; badania *REGENCY* i *NOBILITY* (*Jones 2025*).

Nasilenie zdarzenia	OBI+SOC (<i>pooled</i>) N = 200	PBO+SOC (<i>pooled</i>) N = 193	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wlew 1				
Ogółem	21 (10,5%)	12 (6,2%)	1,69 (0,85; 3,34) p = 0,1316	0,04 (-0,01; 0,10) p = 0,1233

Nasilenie zdarzenia	OBI+SOC (<i>pooled</i>) N = 200	PBO+SOC (<i>pooled</i>) N = 193	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Stopień 1-2	19 (9,5%)	11 (5,7%)	1,67 (0,81; 3,41) p = 0,1618	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1533
Stopień 1	12 (6,0%)	6 (3,1%)	1,93 (0,74; 5,04) p = 0,1794	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1672
Stopień 2	7 (3,5%)	5 (2,6%)	1,35 (0,44; 4,18) p = 0,6020	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5994
Stopień 3-4	2 (1,0%)	1 (0,5%)	1,93 (0,18; 21,11) p = 0,5901	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5810
Stopień 3	1 (0,5%)	1 (0,5%)	0,97 (0,06; 15,32) p = 0,9799	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9799
Stopień 4	1 (0,5%)	0 (0%)	2,90 (0,12; 70,65) p = 0,5142	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4799
Wlew 2				
Ogółem	6 (3,0%)	6 (3,1%)	0,97 (0,32; 2,94) p = 0,9500	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,9500
Stopień 1-2	5 (2,5%)	6 (3,1%)	0,80 (0,25; 2,59) p = 0,7151	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7150
Stopień 1	4 (2,0%)	5 (2,6%)	0,77 (0,21; 2,83) p = 0,6964	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,6961
Stopień 2	1 (0,5%)	1 (0,5%)	0,97 (0,06; 15,32) p = 0,9799	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9799
Stopień 3-4	1 (0,5%)	0 (0%)	2,90 (0,12; 70,65) p = 0,5142	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4799
Stopień 3	1 (0,5%)	0 (0%)	2,90 (0,12; 70,65) p = 0,5142	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4799
Stopień 4	0 (0%)	0 (0%)	–	–
Kolejne wlewy				
Ogółem	4 (2,0%)	7 (3,6%)	0,55 (0,16; 1,85) p = 0,3359	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3301
Stopień 1-2	4 (2,0%)	6 (3,2%)	0,64 (0,18; 2,24) p = 0,4890	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4867
Stopień 1	4 (2,0%)	3 (1,6%)	1,29 (0,29; 5,67) p = 0,7392	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7379
Stopień 2	0 (0%)	3 (1,6%)	0,14 (0,01; 2,65) p = 0,1890	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,1268
Stopień 3-4	0 (0%)	0 (0%)	–	–

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W kolejnej tabeli przedstawiono dane dotyczące reakcji związanych z wlewem w zależności od podanego wlewu.

Tabela 68. Reakcje związane z wlewem – w zależności od wlewu; OBI+SOC vs PBO+SOC; badania *RE-GENCY* i *NOBILITY* (76 tyg., doniesienie Jones 2025)

Parametr	OBI (<i>pooled</i>) N = 200	PBO (<i>pooled</i>) N = 193
Wlew 1		
Pacjenci, którzy otrzymali wlew, n (%)	200 (100%)	193 (100%)
Pacjenci z ≥ 1 reakcją związaną z wlewem, n (%)	21 (10,5%)	12 (6,2%)
Łączna liczba zdarzeń IRR, n	22	12
Wlew 2		
Pacjenci, którzy otrzymali wlew, n (%)	197 (98,5%)	190 (98,4%)
Pacjenci z ≥ 1 reakcją związaną z wlewem, n (%)	6 (3,0%)	6 (3,2%)
Łączna liczba zdarzeń IRR, n	6	6
Wlew 3		
Pacjenci, którzy otrzymali wlew, n (%)	186 (93,0%)	178 (92,2%)
Pacjenci z ≥ 1 reakcją związaną z wlewem, n (%)	3 (1,6%)	4 (2,2%)
Łączna liczba zdarzeń IRR, n	3	4
Wlew 4		
Pacjenci, którzy otrzymali wlew, n (%)	184 (92,0%)	177 (91,7%)
Pacjenci z ≥ 1 reakcją związaną z wlewem, n (%)	3 (1,6%)	0 (0%)
Łączna liczba zdarzeń IRR, n	3	0
Wlew 5		
Pacjenci, którzy otrzymali wlew, n (%)	121 (60,5%)	112 (58,0%)
Pacjenci z ≥ 1 reakcją związaną z wlewem, n (%)	0 (0%)	2 (1,8%)
Łączna liczba zdarzeń IRR, n	0	0
Wlew 6		
Pacjenci, którzy otrzymali wlew, n (%)	118 (59,0%)	110 (57,0%)
Pacjenci z ≥ 1 reakcją związaną z wlewem, n (%)	1 (0,8%)	2 (1,8%)
Łączna liczba zdarzeń IRR, n	1	2

Chociaż częstość występowania reakcji związanych z wlewem była wyższa u pacjentów otrzymujących obinutuzumab w porównaniu z placebo (obydwa +SOC), ogólne ryzyko wystąpienia takich reakcji było niskie. Ryzyko wystąpienia reakcji związanej z wlewem malało wraz z każdym kolejnym wlewem. W większości przypadków zdarzenia te były łagodne lub umiarkowane (stopień 1-2), a kontrolowano je poprzez spowolnienie wlewu lub tymczasowe wstrzymanie wlewów. Reakcje związane z wlewem wystąpiły

w obu grupach, głównie po pierwszym wlewie. Tylko u 1 pacjenta w grupie OBI+SOC wystąpiła reakcja związana z wlewem 4 stopnia prowadzące do zakończenia leczenia.

6.5.4 Zdarzenia niepożądane w badaniu *NOBILITY* w 104 tyg. FU

Poniżej zaprezentowano częstość AEs w badaniu *NOBILITY* dla całego okresu obserwacji (104 tygodnie), których nie uwzględniono w przeprowadzonych metaanalizach. Przedstawiono większość AEs analizowanych w badaniu, pomijając te, które zaprezentowano we wcześniejszych tabelach.

Tabela 69. Ocena bezpieczeństwa w 104 tyg.; OBI+SOC vs PBO+SOC; badanie *NOBILITY* (Furie 2022a).

Kategoria zdarzenia	Badanie	OBI+SOC n (%) N = 64	PBO+SOC n (%) N = 61	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogólne kategorie AEs					
AEs	NOBILITY	58 (91%)	54 (89%)	1,02 (0,91; 1,15), p = 0,7014	0,02 (-0,09; 0,13), p = 0,7010
SAEs		16 (25%)	18 (30%)	0,85 (0,48; 1,51), p = 0,5719	-0,05 (-0,20; 0,11), p = 0,5713
Zdarzenia związane z wlewem		7 (11%)	6 (10%)	1,11 (0,40; 3,12), p = 0,8403	0,01 (-0,10; 0,12), p = 0,8400
Zdarzenia związane z wlewem w ciągu 24h od wlewu		10 (16%)	6 (10%)	1,59 (0,61; 4,11), p = 0,3394	0,06 (-0,06; 0,17), p = 0,3288
Poważne (<i>severe</i>) zdarzenia związane z wlewem		0 (0%)	0 (0%)	–	–
Zgony		1 (2%)	4 (7%)	0,24 (0,03; 2,07), p = 0,1937	-0,05 (-0,12; 0,02), p = 0,1569
Poszczególne AEs					
Zakażenia	NOBILITY	48 (75%)	38 (62%)	1,20 (0,95; 1,53), p = 0,1313	0,13 (-0,03; 0,29), p = 0,1228
Ciężkie zakażenia		5 (8%)	11 (18%)	0,43 (0,16; 1,17), p = 0,1002	-0,10 (-0,22; 0,01), p = 0,0862
Zakażenia dróg moczowych		15 (23%)	13 (21%)	1,10 (0,57; 2,12), p = 0,7759	0,02 (-0,12; 0,17), p = 0,7754
Zapalenie oskrzeli		12 (19%)	5 (8%)	2,29 (0,86; 6,11), p = 0,0988	0,11 (-0,01; 0,22), p = 0,0792
Półpasiec		9 (15%)	6 (10%)	1,43 (0,54; 3,78), p = 0,4709	0,04 (-0,07; 0,16), p = 0,4647
Ból brzucha		7 (11%)	3 (5%)	2,22 (0,60; 8,21), p = 0,2304	0,06 (-0,03; 0,15), p = 0,2083
Nudności		6 (9%)	3 (5%)	1,91 (0,50; 7,29), p = 0,3457	0,04 (-0,05; 0,13), p = 0,3301
Zakażenia górnych dróg oddechowych		6 (9%)	5 (8%)	1,14 (0,37; 3,55), p = 0,8164	0,01 (-0,09; 0,11), p = 0,8159

Kategoria zdarzenia	Badanie	OBI+SOC n (%) N = 64	PBO+SOC n (%) N = 61	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nadciśnienie tętnicze		6 (9%)	3 (5%)	1,91 (0,50; 7,29), p = 0,3457	0,04 (-0,05; 0,13), p = 0,3301
Niedokrwistość		5 (8%)	4 (7%)	1,19 (0,34; 4,23), p = 0,7865	0,01 (-0,08; 0,10), p = 0,7856
Zapalenie nosogardła		5 (8%)	6 (10%)	0,79 (0,26; 2,47), p = 0,6905	-0,02 (-0,12; 0,08), p = 0,6903
Zapalenie gardła		5 (8%)	4 (7%)	1,19 (0,34; 4,23), p = 0,7865	0,01 (-0,08; 0,10), p = 0,7856
Artralgia		5 (8%)	4 (7%)	1,19 (0,34; 4,23), p = 0,7865	0,01 (-0,08; 0,10), p = 0,7856
Ból głowy		5 (8%)	4 (7%)	1,19 (0,34; 4,23), p = 0,7865	0,01 (-0,08; 0,10), p = 0,7856
Zapalenie spojówek		4 (6%)	2 (3%)	1,91 (0,36; 10,03), p = 0,4464	0,03 (-0,04; 0,10), p = 0,4329
Grypa		4 (6%)	2 (3%)	1,91 (0,36; 10,03), p = 0,4464	0,03 (-0,04; 0,10), p = 0,4329
Neutropenia		3 (5%)	3 (5%)	0,95 (0,20; 4,54), p = 0,9519	0,00 (-0,08; 0,07), p = 0,9520
Biegunka		3 (5%)	5 (8%)	0,57 (0,14; 2,29), p = 0,4300	-0,04 (-0,12; 0,05), p = 0,4246
Obrzęk		3 (5%)	3 (5%)	0,95 (0,20; 4,54), p = 0,9519	0,00 (-0,08; 0,07), p = 0,9520
Nieżyt żołądka i jelit		3 (5%)	6 (10%)	0,48 (0,12; 1,82), p = 0,2786	-0,05 (-0,14; 0,04), p = 0,2671
Zapalenie zatok		3 (5%)	0 (0%)	6,68 (0,35; 126,64), p = 0,2060	0,05 (-0,01; 0,11), p = 0,1208
Bezsennosc		3 (5%)	4 (7%)	0,71 (0,17; 3,06), p = 0,6512	-0,02 (-0,10; 0,06), p = 0,6504
Częstomocz		3 (5%)	0 (0%)	6,68 (0,35; 126,64), p = 0,2060	0,05 (-0,01; 0,11), p = 0,1208
Kaszel		3 (5%)	1 (2%)	2,86 (0,31; 26,75), p = 0,3571	0,03 (-0,03; 0,09), p = 0,3258
PML		0 (0%)	0 (0%)	–	–

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
PML – postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia.

W badaniu *NOBILITY* w okresie obserwacji wynoszącym 104 tygodnie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między wyróżnionymi grupami dla żadnego z analizowanych AEs. Ogółem AEs wystąpiły około 90% chorych w obu grupach, z czego około 25-30% stanowiły ciężkie AEs. Około 10% stanowiły zdarzenia związane z wlewem, ale żadne ze zdarzeń związanych z wlewem nie było uznane za poważne

(severe). Najczęściej raportowano zakażenia (75% w grupie OBI+SOC i 62% w PBO+SOC), w tym zakażenia dróg moczowych u około 20% chorych.

7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Obinutuzumab z dnia 04.12.2025 roku (*ChPL Gazyvaro 2025*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla toczniowego zapalenia nerek

W zbiorczym zestawieniu danych z badań z kontrolą placebo przeprowadzonych z udziałem 200 pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek leczonych produktem leczniczym Gazyvaro, najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (29%), COVID-19 (22,5%) i zakażenie dróg moczowych (21%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane oparte na zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania pochodzących z dwóch badań klinicznych z udziałem pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek klasy III lub IV według klasyfikacji ISN/RPS z 2003 r., ze współistniejącym lub bez współistniejącego toczniowego zapalenia nerek klasy V, do 76. tygodnia:

- *REGENCY* (CA41705): badanie fazy III, w którym wzięło udział 136 pacjentów poddawanych leczeniu produktem leczniczym Gazyvaro w skojarzeniu ze standardową terapią obejmującą mykofenolan mofetylu (MMF) i kortykosteroidy.
- *NOBILITY* (WA29748): badanie fazy II, w którym wzięło udział 64 pacjentów poddawanych leczeniu produktem leczniczym Gazyvaro w skojarzeniu ze standardową terapią obejmującą MMF/kwas mykofenolowy i kortykosteroidy.

Działania niepożądane wymienione w tabeli 2 zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 70. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z leczeniem standardowym* stosowanym w przebiegu TZN (ChPL Gazyvaro 2025).

Klasyfikacja układów i narządów Częstość występowania	Wszystkie stopnie	Stopnie 3-5
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>		
Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych, COVID-19, zakażenie dróg moczowych, zapalenie oskrzeli,	
Często	Zapalenie płuc, opryszczka zwykła	COVID-19, zakażenie dróg moczowych, zapalenie płuc
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>		
Bardzo często	Reakcja związana z wlewem	
Często		Reakcja związana z wlewem
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		
Bardzo często	Neutropenia	
Często		Neutropenia
<i>Badania diagnostyczne</i>		
Bardzo często	Zmniejszone stężenie immunoglobuliny M we krwi**	

* mykofenolan mofetylu (MMF) i kortykosteroidy;

** Częstość ustalona na podstawie wartości laboratoryjnych uzyskanych w wyniku rutynowego monitorowania przeprowadzanego na etapie badań klinicznych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Zakażenia zgłaszano u 72,0% pacjentów w grupie leczonej produktem leczniczym Gazyvaro w porównaniu z 61,7% pacjentów w grupie placebo. Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami były zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych. Zakażenia stopnia 3-5 zgłaszano u 11,5% pacjentów w grupie leczonej produktem leczniczym Gazyvaro w porównaniu z 9,8% pacjentów w grupie placebo. Zakażenia ze skutkiem śmiertelnym zgłaszano u 1% pacjentów w grupie leczonej produktem leczniczym Gazyvaro w porównaniu z 0,5% pacjentów w grupie placebo.

Neutropenia

Neutropenię i związane z nią zdarzenia zgłaszano u 14,0% pacjentów z grupy leczonej produktem leczniczym Gazyvaro oraz u 6,2% pacjentów z grupy placebo. Neutropenię stopni 3-4 zgłaszano u 7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Gazyvaro w porównaniu do 0,5% pacjentów z grupy placebo. Większość przypadków neutropenii i związanych z nią zdarzeń ustąpiła lub doszło do

złagodzenia ich objawów samoistnie lub w wyniku zastosowania czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów.

Reakcje związane z wlewem

Reakcje związane z wlewem zgłoszono u 13,5% pacjentów w grupie leczonej produktem leczniczym Gazyvaro w porównaniu z 10,4% pacjentów w grupie placebo. Reakcje związane z wlewem w obu grupach miały przeważnie nasilenie stopnia 1 lub 2 i występowały podczas lub bezpośrednio po pierwszym wlewie. Reakcje związane z wlewem stopni 3-4 zgłoszono u 1,5% pacjentów w grupie leczonej produktem leczniczym Gazyvaro w porównaniu z 0,5% pacjentów w grupie placebo. Wszystkie zdarzenia stopni 3-4 występowały podczas lub bezpośrednio po pierwszym lub drugim wlewie. Częstość występowania i nasilenie reakcji związanych z wlewem zmniejszały się wraz z podawaniem kolejnych wlewów.

W badaniu *REGENCY* najczęściej występujące objawy przedmiotowe lub podmiotowe reakcji związanych z wlewem obejmowały ból głowy, nudności i wymioty.

W badaniu *NOBILITY* najczęstszymi objawami reakcji związanych z wlewem były gorączka i tachykardia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Przewlekła białaczka limfocytowa

W badaniu głównym BO21004/CLL11, 46% (156 z 336) pacjentów z PBL leczonych produktem leczniczym Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem miało 75 lat lub więcej (mediana wieku = 74 lata). U tych pacjentów wystąpiło więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do śmierci niż u pacjentów poniżej 75 roku życia.

Indolentny chłoniak nieziarniczy, w tym chłoniak grudkowy

W głównych badaniach klinicznych (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) z udziałem pacjentów z iNHL w wieku 65 lat lub starszych wystąpiło więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych ze skutkiem śmiertelnym lub wymagających zakończenia leczenia, niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Przewlekła białaczka limfocytowa

W głównym badaniu klinicznym BO21004/CLL11 u 27% (90 z 336) pacjentów z PBL leczonych produktem leczniczym Gazyvaro w skojarzeniu z chlorambucylem odnotowano wystąpienie umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min). U tych pacjentów odnotowano większą liczbę ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, niż u pacjentów z klirensem kreatyniny ≥ 50 ml/min. Z badania wykluczono pacjentów z klirensem kreatyniny < 30 ml/min.

Indolentny chłoniak nieziarniczy, w tym chłoniak grudkowy

W głównych badaniach klinicznych (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) z udziałem pacjentów z iNHL, odpowiednio u 5% (35 z 698) i 7% (14 z 204) leczonych produktem leczniczym Gazyvaro występowały umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min). U tych pacjentów wystąpiły cięższe zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane stopnia 3 do 5 oraz zdarzenia niepożądane wymagające zakończenia leczenia (wyłącznie pacjenci w badaniu BO21223), w porównaniu do pacjentów z klirensem kreatyniny ≥ 50 ml/min. Z badań wykluczono pacjentów z klirensem kreatyniny < 40 ml/min.

Toczeniowe zapalenie nerek

Analiza farmakokinetyki populacyjnej ($n = 196$) produktu leczniczego Gazyvaro dowiodła, że klirens kreatyniny nie wpływa na farmakokinetykę obinutuzumabu u pacjentów z TZN. Farmakokinetyka obinutuzumabu u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny $60 - < 90$ ml/min, $n = 45$) lub umiarkowanymi (klirens kreatyniny $30 - < 60$ ml/min, $n = 17$) zaburzeniami czynności nerek była podobna do farmakokinetyki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie przeprowadzono formalnych badań bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Gazyvaro u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzące z badań klinicznych

Pogorszenie współistniejących chorób serca

Podczas leczenia produktem leczniczym Gazyvaro u pacjentów z PBL i NHL występowały przypadki zaburzeń rytmu (migotanie przedsionków, tachyarytmia), dusznica bolesna, ostry zespół wieńcowy,

zawał mięśnia sercowego i niewydolność serca. Wymienione zdarzenia mogą wystąpić jako reakcje związane z wlewem i mogą być zakończone zgonem.

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych [aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), fosfatazy alkalicznej] obserwowano u pacjentów z PBL krótko po pierwszym wlewie produktu leczniczego Gazyvaro.

Zbiórce dane pozyskane z badań klinicznych z udziałem pacjentów z TZN, prowadzonych z grupą kontrolną placebo, wykazały, że leczenie obinutuzumabem powodowało zmniejszenie całkowitego stężenia immunoglobulin, głównie na skutek zmniejszenia stężenia IgM.

Przedawkowanie

W badaniach klinicznych z udziałem ludzi nie stwierdzono przedawkowania leku. W badaniach klinicznych stosowano produkt leczniczy Gazyvaro w dawkach od 50 mg do 2000 mg na wlew. Wydaje się, że częstość występowania i nasilenie zgłaszanych w badaniach działań niepożądanych nie ma związku z dawką.

U pacjentów, u których doszło do przedawkowania, należy natychmiast przerwać lub zmniejszyć wlew, a pacjentów należy ściśle monitorować. Należy wziąć pod uwagę konieczność stałego monitorowania liczby krwinek i zwiększone ryzyko zakażenia w przypadku pacjentów ze zmniejszoną liczbą limfocytów B.

8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego obinutuzumabu (Gazyvaro) stosowanego w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w leczeniu pacjentów z aktywnym toczniowym zapaleniem nerek, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2026, URPL 2026a).

W Unii Europejskiej, dopuszczono stosowanie Gazyvaro we wnioskowanym wskazaniu (TZN) dopiero w 2025 roku – zgodnie z decyzją Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) opublikowaną 16 października 2025 roku (*CHMP Gazyvaro 2025*). Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) przedstawiono informacje odnośnie bezpieczeństwa stosowania leku w populacji pacjentów z TZN: najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u więcej niż 1 na 10 osób) były zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenie COVID-19, zakażenia układu moczowego, zapalenie oskrzeli, neutropenia, zmniejszenie stężenia immunoglobuliny M, oraz reakcje związane z wlewem leku (EMA 2026).

Przeszukano również dokumenty Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) z lat 2023-2025, dostępne na stronie EMA. W sprawozdaniu ze spotkania komisji odbywającego się w kwietniu 2025 odnaleziono komunikat dotyczący rozszerzenia wskazań do stosowania Gazyvaro o leczenie pacjentów dorosłych z aktywnym TZN, otrzymujących terapię standardową. Taką decyzję podjęto, w oparciu o wyniki wciąż trwającego badania *REGENCY* (CA41705) – wieloośrodkowego badania RCT III fazy, z podwójnym zaślepieniem,

w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo obinutuzumabu (standardowe podanie) stosowanego w leczeniu TZN klasy III lub IV, w skojarzeniu z leczeniem standardowym. W związku z tym, zaplanowano odpowiednią aktualizację Charakterystyki Produktu Lekczniczego Gazyvaro, ulotki dołączonej do leku oraz Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP) (PRAC 2025). Powyższe informacje powtórzono w sprawozdaniach z kolejnych spotkań, odbywających się na w lipcu oraz przełomie września i października, tego roku (PRAC 2025a, PRAC 2025b). Pozostałe odnalezione komunikaty opublikowano przed dopuszczeniem Gazyvaro do leczenia pacjentów z TZN, i zostały opracowane w oparciu o obserwacje dotyczące leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową albo chłoniakiem grudkowym, otrzymujących obinutuzumab w skojarzeniu z innymi lekami.

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnym na stronie FDA przedstawiono najczęstsze (występujące u 5% pacjentów) działania niepożądane obserwowane u pacjentów z TZN, leczonych obinutuzumabem (nazwa handlowa: Gazyva): zakażenia górnych dróg oddechowych, COVID-19, zakażenia układu moczowego, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, reakcje związane z wlewem i neutropenia. W dokumencie zastosowano również ogólnie wyróżnione ostrzeżenie (tzw. „boxed warning”) dotyczące możliwości reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B, oraz wystąpienia postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (FDA 2025).

Na stronie internetowej FDA odnaleziono również komunikat dot. zgłoszeń zarejestrowanych w bazie FAERS w okresie od kwietnia do czerwca 2021 roku, w którym poinformowano o przypadkach zapalenia okrężnicy, obserwowanych u pacjentów stosujących obinutuzumab i inne preparaty przeciwciał monoklonalnych anti-CD20. Po przeanalizowaniu dostępnych danych, zdecydowano, że nie ma konieczności podjęcia działań regulacyjnych przez FDA, w związku z tymi sygnałami (FDA 2021). Należy zaznaczyć, że ten komunikat został opublikowany przed dopuszczeniem w USA obinutuzumabu do leczenia pacjentów z TZN – wówczas wskazania rejestracyjne do stosowania tego leku obejmowały jedynie leczenie chłoniaka grudkowego i przewlekłej białaczki limfocytowej (FDA 2020).

Przedstawione poniżej informacje dotyczące zgłoszeń działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów leczonych obinutuzumabem, odnotowane w bazach EudraVigilance, FAERS oraz VigiAccess™ dotyczą wszystkich zarejestrowanych wskazań do stosowania leku. Biorąc pod uwagę fakt, że zarówno w Unii Europejskiej, jak i w USA, obinutuzumab został dopuszczony do leczenia pacjentów z TZN dopiero w 2025 roku, należy przyjąć, że zdecydowana większość zarejestrowanych zgłoszeń dotyczy stosowania obinutuzumabu we wcześniej zarejestrowanych wskazaniach, tj. w leczeniu chłoniaka grudkowego albo przewlekłą białaczką limfocytową, niejednokrotnie w skojarzeniu z innymi lekami.

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 7492 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem obinutuzumabu (stan na 18 stycznia 2026 r.). Do najczęstszych należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1994; 5,5%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 1905; 5,2%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 1731; 4,8%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 1497; 4,1%) oraz badania diagnostyczne (n = 1495; 4,1%) (*EudraVigilance 2026*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach). W bazie zgromadzono zgłoszenia o 21176 działaniach niepożądanych u 10983 chorych stosujących obinutuzumab (stan na 18 stycznia 2026 r.). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (liczba zdarzeń: 3173; 15% wszystkich zdarzeń), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (2407; 11%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (2390; 11%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (1953; 9%) oraz badania diagnostyczne (1786; 8%) (*VigiAccess 2026*).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)* (stan na 22 stycznia 2026 roku: dane aktualizowane codziennie, *FAERS 2026*) odnotowano łącznie 14370 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 12116 (84,3%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 1961 (13,6%) zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku obinutuzumab, należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 4609; 32,1%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 4257; 29,6%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 3453; 24,0%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 3080; 21,4%) oraz badania diagnostyczne (n = 2252; 15,7%)

Data ostatniego dostępu: 22 stycznia 2026 r.

9 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających Obinutuzumab przeprowadzono wyszukiwanie w bazach clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „(Obinutuzumab OR Gazyvaro) AND lupus nephritis”. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 22.01.2026 r. i otrzymano 6 trafień w bazie clinicaltrials.gov oraz 4 wyniki w bazie clinicaltrialsregister.eu.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 0 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Nie włączono żadnych badań będących w toku.

10 Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 10 przeglądów systematycznych, w tym 2 przeglądy z metaanalizą klasyczną: *Chen 2023, Khan 2026*, 7 przeglądów z metaanalizą sieciową: *Izcovich 2025, Jiang 2023, Lee 2023, Li 2023, Liu 2024, Tian 2024, Zhao 2024* i 1 przegląd przeprowadzony na potrzeby opracowania wytycznych klinicznych: *Sammaritano 2025*, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących efektywności klinicznej obinutuzumabu.

Obinutuzumab+SOC vs woklosporyna+SOC – porównanie pośrednie

W wyniku wyszukiwania systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących obinutuzumab stosowany w leczeniu pacjentów z aktywną nefropatią toczniową otrzymujących standardowe leczenie mykofenolanem mofetylu i glikokortykosteroidami (SOC, *Standard of Care*), z obecnie finansowaną w tym wskazaniu woklosporyną. Zidentyfikowano jednak dwa badania RCT oceniające leczenie obinutuzumabem w poszukiwanym wskazaniu (*REGENCY* i *NOBILITY*) oraz dwie próby z randomizacją, w których ocenie poddano woklosporynę + leczenie standardowe: mykofenolan mofetylu i glikokortykosteroidy (*AURORA-1* z fazą przedłużoną *AURORA-2* oraz *AURA-LV*). Jako że we wszystkich wymienionych badaniach grupę kontrolną stanowiło placebo + standardowe leczenie nefropatii toczniowej możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego OBI+SOC vs VCS+SOC metodą Buchera, przez wspólny komparator.

Wszystkie badania włączone do porównania pośredniego były wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, o wysokiej wiarygodności. Do każdej z nich kwalifikowano pacjentów w wieku 18-75 lat, z rozpoznaniem toczeniem rumieniowatym układowym i aktywną nefropatią toczniową, stwierdzoną w biopsji nerek, wykonaną zgodnie z wymaganiami protokołu.

W badaniu *REGENCY* schemat leczenia obinutuzumabem albo dopasowanym placebo obejmował wlewy dożylnie leku (každorazowo 1000 mg OBI), które podawano w momencie rozpoczęcia badania, a następnie po 2, 24, 26 i 52 tygodniach (z lub bez dodatkowej dawki w 50 tygodniu), później co 6 miesięcy. W próbie *NOBILITY* początkowy etap leczenia odbywał się w identyczny sposób, jednak ostatnią zaplanowaną dawkę OBI podawano w 26 tygodniu, a po tym okresie prowadzono wyłącznie obserwację pacjentów. W analizie własnej uwzględniono wyniki analizy końcowej *REGENCY*, prowadzoną w 76 tygodniu (<6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku) oraz wyniki analizy *NOBILITY* z 52 tygodnia (ocena

po podaniu dawek w 24 i 26 tyg.). W przypadku próby *NOBILITY* dostępne były również wyniki analizy wykonanej po 104 tygodniach, jednak nie są one przedmiotem zainteresowania niniejszej analizy klinicznej, ponieważ dotyczą pacjentów pozostających już od 1,5 roku bez leczenia (ostatnia dawka: 26 tydzień), podczas gdy w przypadku wnioskowanej interwencji, na tym etapie leczenia, taka sytuacja nie będzie miała miejsca (zgodnie z aktualnie obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego Gazyvaro, po początkowej infuzji 1000 mg obinutuzumabu, kolejne wlewy podaje się po 2, 24 i 26 tygodniach, a następnie powtarza się je co 6 miesięcy).

W przypadku badań oceniających woklosporynę + SOC w analizie własnej również uwzględniano tylko dane dotyczące jej stosowania zgodnie z aktualną ChPL (*ChPL Lupkynis 2024*) – podanie doustne w dawce równej 23,7 mg dwa razy dziennie. Analizę końcową badania *AURA-LV* zaplanowano na 48 tydzień badania, a w badaniu *AURORA-1* analizę główną prowadzono po 52 tygodniach leczenia. Ponadto, w przypadku pacjentów, którzy zakończyli całe leczenie zaplanowane na *AURORA-1*, istniała możliwość kontynuacji stosowanego leczenia (woklosporyna lub placebo, z utrzymaniem zaślepienia) przez kolejne dwa lata, poprzez udział pacjentów w badaniu przedłużonym *AURORA-2*. W przeprowadzonym wyszukiwaniu odnaleziono również analizę połączoną badań *AURORA-1* i *AURA-LV*, uwzględniającej wyniki uzyskane po około 1 roku leczenia (48 albo 52 tygodni), mającą na celu ocenę efektów stosowania woklosporyny w liczniejszej populacji pacjentów z nefropatią toczniową, bardziej zróżnicowanej pod względem rasy i przynależności etnicznej, niż było to dotychczas możliwe.

We wszystkich ocenianych badaniach leczenie standardowe (SOC) obejmowało mykofenolan mofetylu oraz glikokortykosteroidy doustne, przy czym w każdym przypadku, autorzy ustalili schemat stopniowego redukcji dawki GKS w trakcie badania.

We wszystkich analizowanych badaniach, przeciętny wiek zakwalifikowanych pacjentów (średnia lub mediana) wyniósł nieco ponad 30 lat. W każdej z ocenianych grup, zdecydowaną większość badanej populacji stanowiły kobiety (od 82% do 91%). Odsetek osób rasy białej wyniósł około 42-48% w przypadku badań *REGENCY* i *NOBILITY* oraz 37-38% w badaniach dla woklosporyny. Spośród przedstawicieli innych ras, do badań *AURORA-1* i *AURA-LV* najczęściej kwalifikowano Azjatów (35-39%), a w przypadku prób *REGENCY* i *NOBILITY*: Indian Ameryki lub rdzennych mieszkańców Alaski (18-27%), we wszystkich badaniach osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie stanowili od kilku do kilkunastu procent badanej populacji. Zarówno w badaniu *REGENCY*, jak i w próbie *NOBILITY* u większości włączonych pacjentów rozpoznano nefropatię klasy IV (z lub bez współwystępującej klasy V) – w zależności od grupy, dotyczyło to od 57% do 64% pacjentów. Zgodnie, z przyjętymi kryteriami włączenia u pozostałych chorych (37-44%)

rozpoznano nefropatię klasy III (z lub bez klasy V). Natomiast, w populacji połączonej *AURORA-1+AURA-LV* najczęstszym rozpoznaniem była nefropatia klasy IV (wyłącznie) występująca u około 44-50% chorych, rzadziej klasa III lub IV z współwystępowaniem klasy V (około 24%), jedynie klasa III (12-18%) albo czysta klasę V (około 14%; uwaga: zgodnie z przyjętymi kryteriami selekcji, takich pacjentów nie włączano do badań *REGENCY* i *NOBILITY*). W badaniach oceniających OBI+SOC, we wszystkich analizowanych grupach, średnie wyjściowe wartości eGFR wynosiły około 102 ml/min/1,73 m², natomiast w badaniach dla woklosporyny było to nieco ponad 93 ml/min/1,73 m².

Skuteczność kliniczna

W ramach wykonanego porównania pośredniego, planowano, aby odpowiednie wyniki uzyskane w badaniach *REGENCY* i/lub *NOBILITY* zestawić z wynikami badań dla woklosporyny, jak najlepiej dopasowanymi pod względem definicji oraz okresu obserwacji. Wyniki uzyskane w badaniu *NOBILITY* (52 tygodnie) porównywano z wynikami badań *AURORA-1* i/lub *AURA-LV*, które uzyskano po 1 roku leczenia. Natomiast, w przypadku próby *REGENCY*, moment predefiniowanej analizy końcowej przypadał na czas trwania badania przedłużonego *AURORA-2*. Dla części punktów końcowych, dostępne były wyniki dla w pełni zgodnego okresu obserwacji (ocena po 18 miesiącach), a przy ich braku, jako najlepiej dopasowane dane przyjmowano wyniki badań dla woklosporyny uwzględniające okres obserwacji krótszy albo dłuższy o 6 miesięcy. Dodatkowo, biorąc pod uwagę metodykę tej części badania (w szczególności nie w pełni losowy dobór pacjentów do porównywanych grup), obok analiz porównujących wyniki badań *REGENCY* i *AURORA-2*, wyniki uzyskane w badaniu *REGENCY* zestawiano z wynikami analiz końcowych *AURORA-1* i/lub *AURA-LV*.

Biorąc pod uwagę dostępność danych źródłowych, możliwe było przeanalizowanie różnic pomiędzy interwencjami (OBI+SOC vs VCS+SOC) w zakresie następujących punktów końcowych: uzyskanie całkowitej odpowiedzi nerkowej, CRR (pierwszorzędowy punkt końcowy), częściowa odpowiedź nerkowa, zmniejszenie białkomoczu poniżej zakładanego poziomu, zmiana eGFR, konieczność stosowania leczenia ratunkowego oraz zmiany poziomów wybranych markerów służących do oceny aktywności TRU.

W ramach oceny skuteczności klinicznej OBI+SOC vs VCS+SOC, rozważano wykonanie metaanaliz badań *REGENCY* i *NOBILITY*. Jednak ze względu na występowanie różnic w definicjach analizowanych punktów końcowych oraz ocenianych okresach obserwacji, zgodność danych pozwalających na wykonanie metaanalizy tych badań stwierdzono tylko dla jednego punktu końcowego skuteczności klinicznej (zmiana stężeń składowych C3 i C4 dopełniacza, ocena po 1 roku).

Jak wspomniano powyżej, w każdym z analizowanych badań pierwszorzędowym punktem końcowym było uzyskanie **całkowitej odpowiedzi nerkowej, CRR**. Istniały pewne różnice pomiędzy definicjami CRR, przyjętymi w poszczególnych badaniach, jednak w każdym przypadku do stwierdzenia CRR konieczne było spełnienie następujących warunków: zmniejszenie białkomoczu oraz stabilizacja albo poprawa czynności nerek. Co więcej, autorzy części analizowanych badań wykonali dodatkowe analizy CRR, i niejednokrotnie wprowadzone modyfikacje skutkowały zmniejszeniem albo zniesieniem różnic pomiędzy porównywanymi definicjami. Najwyższą zgodność stwierdza się w przypadku zestawienia następujących danych:

- dodatkowa analiza *REGENCY*, wykonana w 76 tyg., w której definicję CRR zmodyfikowano tak, aby była jak najlepiej dopasowana do definicji tego punktu końcowego przyjętej przez autorów próby AURORA: $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ lub brak potwierdzonego pogorszenia o $>20\%$, względem wartości wyjściowej, $\text{UPCR} \leq 0,5 \text{ g/g}$ oraz brak zdarzeń przerywających (leczenie ratunkowe, niepowodzenie leczenia, zgon lub wycofanie z badania); i stosowanie nie więcej niż 10 mg prednizonu (lub równoważnik) dziennie, przez ≥ 3 kolejne dni albo przez ≥ 7 dni w tygodniach: 64-76;
- analiza badania *AURORA-2*, wykonana po 18 mies. leczenia; CRR definiowano jako $\text{UPCR} \leq 0,5 \text{ mg/mg}$, $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ lub brak potwierdzonego spadku o $>20\%$ względem wartości wyjściowej, przy braku leczenia ratunkowego oraz przy braku stosowania prednizonu w dawce $\geq 10 \text{ mg}$ (lub równoważnik) przez co najmniej 3 kolejne dni albo łącznie przez 7 dni, w określonym czasie przed oceną (8 tygodni).

W tej analizie, w badaniu *REGENCY* całkowitą odpowiedź nerkową uzyskano u 48,7% osób włączonych do grupy interwencji oraz u 33,8% z grupy kontrolnej; co przekładało się na istotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania CRR podczas leczenia OBI+SOC w porównaniu do kontroli; $\text{RR} = 1,45$ (95% CI: 1,08; 1,93), $p = 0,0133$, $\text{NNT} = 7$. W próbie *AURORA-2* również stwierdzono znamienne przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem w odniesieniu do CRR; 63,8% vs 46,0%; $\text{RR} = 1,39$ (95% CI: 1,08; 1,79), $p = 0,0112$, $\text{NNT} = 6$. W porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego, co świadczy o porównywalnej skuteczności obinutuzumabu i woklosporyny w zakresie indukcji całkowitej odpowiedzi nerkowej; $\text{RR} = 1,04$ (95% CI: 0,71; 1,53).

W wykonanych analizach wrażliwości, uwzględniających różne zestawy danych wejściowych, również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obinutuzumabem i woklosporyną w zakresie

indukowania całkowitej remisji choroby w obrębie nerek u pacjentów z aktywnym TZN, otrzymujących leczenie standardowe. Porównywalna skuteczność obu interwencji utrzymywała się niezależnie od definicji CRR uwzględnionych w analizie oraz od przyjętego okresu obserwacji.

Wyniki różnych wariantów analiz CRR, porównujących skuteczność OBI+SOC i VCS+SOC w tym zakresie, zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 71. Całkowita odpowiedź nerkowa (CRR) – podsumowanie; OBI+SOC vs VCS+SOC.

Wariant analizy	RB (95% CI)
Analiza główna: zestawienie definicji CRR <i>REGENCY</i> dopasowanej do AURORA z oryginalną definicją CRR z badania <i>AURORA-2</i> (ocena po 1,5 roku)	1,04 (0,71; 1,53)
CRR analiza wrażliwości 1: zestawienie oryginalnych definicji CRR z badań <i>NOBILITY</i> i <i>AURORA-1+AURA-LV</i> (ocena 1-rocza)	0,83 (0,44; 1,54)
CRR analiza wrażliwości 2: zestawienie oryginalnej definicji CRR z badania <i>NOBILITY</i> z alternatywną definicją <i>AURORA-1</i> (ocena 1-rocza)	0,91 (0,47; 1,77)
CRR analiza wrażliwości 3: zestawienie oryginalnych definicji CRR z badań <i>REGENCY</i> i <i>AURORA-2</i> (ocena 1,5-rocza)	1,00 (0,68; 1,48)
CRR analiza wrażliwości 4: zestawienie oryginalnych definicji CRR z badań <i>REGENCY</i> [dawkowanie: 2-2-2] i <i>AURORA-2</i> (ocena 1,5-rocza)	1,01 (0,66; 1,55)
CRR analiza wrażliwości 5: zestawienie oryginalnych definicji CRR z badań <i>REGENCY</i> [dawkowanie: 2-2-1] i <i>AURORA-2</i> (ocena 1,5-rocza)	0,99 (0,64; 1,53)
CRR analiza wrażliwości 6: zestawienie dodatkowej definicji CRR z badania <i>REGENCY</i> , uwzględniającej warunek skutecznej redukcji dawki steroidów z oryginalną definicją CRR z badania <i>AURORA-2</i> (ocena 1,5 roczna)	1,00 (0,67; 1,51)
CRR analiza wrażliwości 7: zestawienie zmodyfikowanej definicji CRR z badania <i>REGENCY</i> z oryginalną definicją CRR z badania <i>AURORA-2</i> (ocena 1,5 roczna)	1,04 (0,71; 1,53)
CRR analiza wrażliwości 8: zestawienie definicji CRR <i>REGENCY</i> dopasowanej do AURORA z oryginalną definicją CRR z badań <i>AURORA-1+AURA-LV</i> (analizy końcowe, ocena po 1 lub 1,5 roku)	0,77 (0,52; 1,14)
CRR analiza wrażliwości 9: zestawienie oryginalnych definicji CRR z badań <i>REGENCY</i> i <i>AURORA-1+AURA-LV</i> (analizy końcowe, ocena po 1 lub 1,5 roku)	0,74 (0,50; 1,10)
CRR analiza wrażliwości 10: zestawienie oryginalnej definicji CRR z badania <i>REGENCY</i> z alternatywną definicją <i>AURORA-1</i> (analizy końcowe, ocena po 1 lub 1,5 roku)	0,82 (0,52; 1,29)
CRR analiza wrażliwości 11: zestawienie dodatkowej definicji CRR z badania <i>REGENCY</i> , uwzględniającej warunek skutecznej redukcji dawki steroidów z oryginalną definicją CRR z badań <i>AURORA-1+AURA-LV</i> (analizy końcowe, ocena po 1 lub 1,5 roku)	0,74 (0,49; 1,12)
CRR analiza wrażliwości 12: zestawienie dodatkowych definicji CRR z badań <i>REGENCY</i> i <i>AURORA-1+AURA-LV</i> , uwzględniających warunki dotyczące redukcji dawek steroidów (analizy końcowe, ocena po 1 lub 1,5 roku)	0,76 (0,50; 1,16)
CRR analiza wrażliwości 13: zestawienie zmodyfikowanej definicji CRR z badania <i>REGENCY</i> z oryginalną definicją CRR z badań <i>AURORA-1+AURA-LV</i> (analizy końcowe, ocena po 1 lub 1,5 roku)	0,77 (0,52; 1,14)

W ocenie skuteczności klinicznej uwzględniono również **częściową odpowiedź nerkową, PRR**. Do wyników tej analizy należy podchodzić z ostrożnością, ze względu na rozbieżności pomiędzy porównywanymi

badaniami, w zakresie definicji tego punktu końcowego (w badaniach *AURORA-1* i *AURA-LV* jedynym kryterium wymagającym do stwierdzenia PRR było uzyskanie $\geq 50\%$ redukcji UPCR, względem wartości wyjściowej, natomiast, w przypadku próby *NOBILITY* do stwierdzenia PRR konieczne było wykazanie $\geq 50\%$ redukcji UPCR oraz spełnienie dodatkowych warunków, obejmujących m.in.: brak wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy o $\geq 15\%$ względem wartości wyjściowej i stwierdzenie w badaniu moczu < 10 erytrocytów w polu widzenia lub zwiększenie ich liczby nieprzekraczające 50%). Niemniej jednak, w wykonanym porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego (PRR); RR = 1,19 (95% CI: 0,77; 1,84).

Kolejnym parametrem poddanym ocenie, było **zmniejszenie białkomoczu** do zakładanego poziomu, który w badaniach dla OBI+SOC przyjęto jako UPCR $< 0,5$ mg/mg, a w przypadku prób oceniających VCS+SOC jako: UPCR $\leq 0,5$ mg/mg. Skuteczność obu interwencji w tym zakresie była porównywalna. Takie zależności obserwowano niezależnie od zestawu danych wejściowych uwzględnionych w porównaniu:

- wersja 1: ocena 1,5-rocza, na podstawie badań *REGENCY* i *AURORA-2*: RR = 0,93 (95% CI: 0,64; 1,35),
- wersja 2: ocena 1-rocza, na podstawie badań *NOBILITY* i *AURORA-1*+*AURA-LV*: RR = 0,70 (95% CI: 0,44; 1,11),
- wersja 3: ocena 1-rocza, na podstawie badań *NOBILITY* i *AURORA-1*+*AURA-LV*, wariant 2: RR = 0,87 (95% CI: 0,57; 1,34),
- wersja 4: analizy końcowe (ocena po 1 lub 1,5 roku), badania *REGENCY* i *AURORA-1*+*AURA-LV*: RR = 0,68 (95% CI: 0,47; 0,99),
- wersja 5: analizy końcowe (ocena po 1 lub 1,5 roku), badania *REGENCY* i *AURORA-1*+*AURA-LV*, wariant 2: RR = 0,85 (95% CI: 0,61; 1,18).

Większość pacjentów włączonych do badania *REGENCY* oraz do próby *AURORA* i *AURA-LV* miała wyjściowo prawidłową czynność nerek. W trakcie leczenia obinutuzumabem albo placebo, w obu grupach badania *REGENCY*, odnotowano tylko niewielkie **zmiany eGFR**. Zauważono nieco korzystniejszy wpływ obinutuzumabu niż placebo na utrzymywanie czynności nerek, nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (OBI+SOC vs PBO+SOC) w tym zakresie. Natomiast, w badaniach dla komparatora, w początkowym okresie leczenia wokłosporną zaobserwowano niewielki spadek eGFR, po tym czasie średnie wartości eGFR utrzymywały się na stabilnym poziomie. Należy zaznaczyć, że zaobserwowane zmiany są charakterystyczne dla pacjentów stosujących inhibitory kalcyneuryny i,

zgodnie z oczekiwaniami, przy uwzględnieniu całego czasu leczenia, w obu grupach, nie stwierdzano już większych zmian wartości eGFR. Ze względu na różnice pomiędzy badaniami, dotyczące sposobu obliczania zmian eGFR, niemożliwe było obliczenie efektu dla porównania OBI+SOC vs VCS+SOC.

We wszystkich badaniach uwzględnionych w analizie, do stwierdzenia całkowitej remisji TZN konieczne było, aby w analizowanym okresie obserwacji pacjent nie otrzymał **leczenia ratunkowego**. W wykonanym porównaniu pośrednim OBI+SOC i VCS+SOC odnotowano następujące zależności:

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi interwencjami w częstości stosowania leczenia ratunkowego: ocena na podstawie badań *NOBILITY* i *AURORA-1+AURA-LV*; RR = 0,99 (95% CI: 0,33; 2,97),
- brak znamiennych różnic pomiędzy interwencjami, przy liczbowej przewadze OBI+SOC nad VCS+SOC: ocena na podstawie badań *REGENCY* i *AURORA-1+AURA-LV*: RR = 0,51 (95% CI: 0,20; 1,27), albo RR = 0,30 (95% CI: 0,09; 0,98), w zależności od wariantu analizy.

Spśród **markerów służących do oceny aktywności tocznia rumieniowatego układowego**, wykonanie porównania pośredniego OBI+SOC vs VCS+SOC było możliwe dla następujących parametrów: zmiana stężenia składowych C3 i C4 dopełniacza. W wykonanych analizach wykazano, że po 1 roku obserwacji leczenie obinutuzumabem dodanym do terapii standardowej skutkowało istotnie większą poprawą w zakresie ocenianych parametrów niż terapia VCS+SOC; różnica wyniosła MD = 12,44 mg/dl (95% CI :4,77; 20,11) dla oceny stężenia składowej C3 dopełniacza oraz MD = 6,32 mg/dl (95% CI: 2,22; 10,42) dla składowej C4 dopełniacza.

Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa, analogicznie jak w przypadku skuteczności klinicznej, w porównaniach bezpieczeństwa VCS+SOC vs OBI+SOC uwzględniano dostępne dane ze strony obinutuzumabu (*REGENCY*: ocena po 76 tygodniach obserwacji, *NOBILITY*: ocena w 52 tygodniu) z odpowiednimi danymi dla woklosporyny, uwzględniającymi jak najlepiej dopasowany okres obserwacji (ocena po 1 roku w próbach *AURORA-1* i *AURA-LV*, ocena uwzględniająca do 2 lat leczenia z *AURORA-2*). Tam, gdzie było to możliwe metaanalizowano dane pochodzące z obu badań dla obinutuzumabu – przy uwzględnieniu zgodnych definicji punktu końcowego oraz takich samych lub zbliżonych okresów obserwacji.

Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

W ocenie ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych odnotowano następujące zależności:

- porównywalne ryzyko występowania AEs w dowolnym stopniu nasilenia u pacjentów leczonych OBI+SOC albo VCS+SOC: RR = 1,00 (95% CI: 0,91; 1,09),
- w ocenie ryzyka występowania AEs wymagających trwałego zakończenia leczenia; w zależności od wariantu analizy stwierdzono brak istotnych różnic pomiędzy interwencjami (RR = 1,89 [95% CI: 0,61; 5,88] albo istotnie wyższe ryzyko występowania takich zdarzeń wśród pacjentów leczonych OBI+SOC niż u chorych stosujących VCS+SOC (**RR = 5,07 [95% CI: 1,07; 23,93]; NNH = 12 [95% CI: 6; 100]**). Należy mieć jednak na uwadze fakt, że w drugim przypadku ze strony woklosporyny, uwzględnione zostały wyniki próby *AURORA-2*, stanowiącej fazę przedłużoną badania *AURORA-1*, do której kwalifikowano wyłącznie pacjentów, którzy ukończyli całe leczenie zaplanowane w poprzednim etapie. Jako że pacjenci wymagający trwałego odstawienia leczenia w pierwszym roku terapii (*AURORA-1*), nie byli włączani do tej populacji, uzyskane wyniki mogą nie być w pełni miarodajne,
- zbliżone ryzyko występowania ciężkich (*serious*) AEs podczas leczenia OBI+SOC albo VCS+SOC; RR = 0,96 (95% CI: 0,35; 1,58),
- brak znamiennych różnic pomiędzy grupami w częstości zgonów leczonych pacjentów; RR = 0,53 (95% CI: 0,09; 3,14).

Najczęstsze AEs.

W badaniach *AURORA-1*+*AURA-LV*, zarówno wśród pacjentów leczonych woklosporyną +SOC, jak i u chorych otrzymujących PBO+SOC, najczęściej obserwowaną kategorią zdarzeń niepożądanych były zakażenia i zarażenia pasożytnicze. Autorzy próby *REGENCY* również wymienili zakażenia jako jedno z najczęstszych AEs obserwowanych u włączonych pacjentów. W porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC nie zaobserwowano różnic pomiędzy interwencjami OBI+SOC vs VCS+SOC, w zakresie ryzyka występowania zakażeń, w dowolnym stopniu nasilenia; RR = 1,04 (95% CI: 0,83; 1,30). Takie same zależności obserwowano po wykluczeniu przypadków COVID-19 z badania *REGENCY* albo po ich wykluczeniu; RR = 1,01 (95% CI: 0,79; 1,30).

SAEs.

W wykonanych porównaniach nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy interwencjami OBI+SOC vs VCS+SOC w częstości występowania ciężkich zakażeń. Takie zależności obserwowano w analizie uwzględniającej wszystkie ciężkie zakażenia odnotowane w ocenianych badaniach (RR = 0,61 [95% CI: 0,03; 11,93]) oraz w dodatkowej analizie, z której wykluczono przypadki COVID-19 obserwowane w przebiegu próby *REGENCY* (RR = 0,51 [95% CI: 0,04; 6,39]). Nie odnotowano również różnic pomiędzy interwencjami w częstości występowania ciężkich zapaleń płuc, zakażeń układu moczowego, zapaleń żołądka i jelit ani ostrych uszkodzeń nerek.

Obinutuzumab+SOC vs placebo+SOC - badania z randomizacją *REGENCY* i *NOBILITY*

Badania *REGENCY* oraz *NOBILITY* były międzynarodowymi, wieloośrodkowymi, randomizowanymi próbami klinicznymi odpowiednio III i II fazy, prowadzonymi w układzie grup równoległych, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo. Ich głównym celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa obinutuzumabu dodanego do leczenia standardowego (mykofenolan mofetylu oraz kortykosteroidy; grupa OBI+SOC) w porównaniu z placebo + leczeniem standardowym (grupa PBO+SOC) u pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek (TZN).

W obu badaniach analizowano podobną populację dorosłych chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU) ze współistniejącym TZN klasy III lub IV (dopuszczano także współwystępowanie klasy V), potwierdzonym biopsją nerki wykonaną w ciągu 6 miesięcy przed lub w trakcie skriningu. Wszyscy pacjenci mieli dodatni wynik przeciwciał antyjądrowych (ANA) oraz wskaźnik białka do kreatyniny w moczu (UPCR) ≥ 1 w 24-godzinnej zbiórce moczu.

W badaniu *REGENCY* 271 pacjentów poddano randomizacji: 135 osób przydzielono do grupy OBI+SOC, a 136 do grupy placebo+SOC. W badaniu *NOBILITY* w wyniku randomizacji do grupy obinutuzumabu przydzielono 64 pacjentów, a do grupy placebo 62 pacjentów. Analiza skuteczności prowadzona była w populacji ITT (chorzy poddani randomizacji), natomiast analizę bezpieczeństwa w populacji mITT, obejmującej osoby, które otrzymały co najmniej jedną dawkę badanej terapii, zgodnie z faktycznie otrzymanym leczeniem.

Oba badania uzyskały maksymalną ocenę 5 punktów w skali Jadad. Ogółem ryzyko wystąpienia błędu systematycznego według narzędzia RoB2 oceniono na niskie. Oba badania były finansowane przez firmę *Hoffman-La Roche*.

Skuteczność kliniczna

W badaniu *REGENCY* w analizie skuteczności uwzględniono 135 i 136 osób odpowiednio w grupach OBI+SOC i PBO+SOC, a w badaniu *NOBILITY* odpowiednio 63 i 62 pacjentów.

Całkowita odpowiedź nerkowa (CRR) – pierwszorzędowy punkt końcowy. Definiowany jako złożona odpowiedź kliniczna, obejmująca redukcję białkomoczu, ocenę czynności nerek oraz brak zdarzeń pośrednich – szczegółowe kryteria różniły się nieznacznie pomiędzy badaniami *NOBILITY* i *REGENCY*. W obu badaniach definicja CRR obejmowała:

- Redukcję białkomoczu: wymagano, aby wskaźnik białko/kreatynina w moczu (UPCR) z dobowej zbiórki moczu był $<0,5$ g/g;
- Ocenę czynności nerek, ale z różnymi kryteriami: w *REGENCY* wymagano, aby oszacowana filtracja kłębuszkowa (eGFR) wynosiła $\geq 85\%$ wartości wyjściowej; natomiast w *NOBILITY* stężenie kreatyniny w surowicy (SCr) musiało być $\leq$ GGN i nie mogło wzrosnąć o $>15\%$ względem wartości wyjściowej.

W badaniu *REGENCY* do stwierdzenia CRR wymagano braku zdarzeń pośrednich, które definiowano jako leczenie ratunkowe, niepowodzenie leczenia, zgon lub przedwczesne wycofanie się z badania. Natomiast, tylko w badaniu *NOBILITY* uwzględniono kryterium nieaktywnego osadu moczu (<10 erytrocytów w polu widzenia mikroskopowego [HPF, z ang. *high-power field*] i brak wateczków erytrocytarnych), które nie zostało wymienione w definicji CRR w badaniu *REGENCY*.

Wykazano istotne statystycznie zwieszenie prawdopodobieństwa uzyskania CRR w grupie OBI+SOC względem PBO+SOC:

- *REGENCY*, 76 tyg.: 46,7% vs 33,1%, RB = 1,41 (95% CI: 1,05; 1,90), NNT = 8 (95% CI: 4; 50, p = 0,0244.
- *NOBILITY*, 52 tyg.: 35% vs 23%, RB = 1,83 (95% CI: 1,06; 3,16), NNT = 6 (95% CI: 3; 38), p = 0,0307.

Definicje CRR różniły się między badaniami, z tego względu odstąpiono od metaanalizy danych obu badań dla głównych wyników. W doniesieniach konferencyjnych odnaleziono wyniki oceny CRR z zastosowaniem różnych definicji. We wszystkich analizach obserwowano przewagę terapii obinutuzumabem nad placebo i dla większości analiz uzyskano istotne statystycznie wyniki.

W obydwu badaniach odnaleziono wyniki dla spójnej definicji CRR (UPCR <0,5 g/g; eGFR ≥85% wartości wyjściowej; brak zdarzeń zakłócających: terapii ratunkowej, niepowodzenia leczenia, zgonu ani wycofania zgody na udział), dla której możliwe było przeprowadzenie metaanalizy danych:

- Wynik metaanalizy (*fixed*): RB = 1,54 (95% CI: 1,20; 1,97), NNT = 6 (95% CI: 4; 14), p = 0,0007.

Autorzy badań przeprowadzili również analizę CRR w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk pacjentów, w których zaobserwowano spójny kierunek efektu terapeutycznego na korzyść obinutuzumabu, wskazujący na jego przewagę nad leczeniem standardowym. W części analizowanych podgrup różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, co prawdopodobnie wynikało z małej liczebności pacjentów w poszczególnych podgrupach.

Analiza w podgrupie pacjentów po skutecznym zmniejszaniu dawki prednizonu (z redukcją dawki prednizonu ≤7,5 mg/dziennie w okresie od 64. do 76. tygodnia) wykazała, że terapia OBI+SOC jest istotnie bardziej skuteczna niż PBO+SOC: RB = 1,39 (95% CI: 1,01; 1,91), NNT = 9 (95% CI: 5; 148), p = 0,0417 w badaniu *REGENCY* i RB = 2,36 (95% CI: 1,23; 4,52), NNH = 5 (95% CI: 3; 15), p = 0,0094 w badaniu *NOBILITY*. Wyniki potwierdzają rzeczywistą skuteczność obinutuzumabu, bez przeciwwzpalnego wpływu prednizonu.

Autorzy przeprowadzili szereg analiz *post-hoc*, oceniających wpływ terapii OBI+SOC na prawdopodobieństwo uzyskania CRR w wyróżnionych na podstawie wyjściowych stężeń przeciwciał związanych z TZN oraz statusu IFN-I, w których potwierdzono skuteczność obinutuzumabu.

Ogólną odpowiedź nerkową (ORR) uzyskało więcej chorych leczonych OBI+SOC niż PBO+SOC, jednak wynik istotny statystycznie uzyskano tylko w badaniu *NOBILITY*, RB = 1,57 (95% CI: 1,05; 2,34), NNT = 5 (95% CI: 3; 34), p = 0,0288. Wynik metaanalizy (*fixed*) potwierdził istotnie większą skuteczność OBI+SOC nad PBO+SOC: RB = 1,27 (95% CI: 1,04; 1,53), NNT = 9 (95% CI: 5; 41), p = 0,016).

Odpowiedź białkomoczowa. W badaniu *REGENCY* odpowiedź białkomoczowa definiowana była jako uzyskanie UPCR <0,8 bez zdarzeń zakłócających, natomiast w badaniu *NOBILITY* przedstawiony wyniki dla dwóch definicji: UPCR <0,8 oraz UPCR <0,8 i SCr ≤ GGN i brak wzrostu o >15% od wartości wyjściowej.

- *REGENCY*, 76 tyg.: 55,5% vs 41,9%, RB = 1,33 (95% CI: 1,03; 1,70), NNT = 8 (95% CI: 4; 54), p = 0,0264;

- **NOBILITY**: istotny statystycznie wynik osiągnięto dla oceny w 76. tygodniu wg definicji UPCR <0,8 z uwzględnieniem SCr: 64% vs 45%, RB = 1,41 (95% CI: 1,01; 1,96), NNH = 6 (95% CI: 3; 87), p = 0,0444.

Zmodyfikowana odpowiedź nerkowa określana jako *Primary Efficacy Renal Response* wg def. **BLISS-LN** (mPERR wg **BLISS-LN**) raportowana była częściej w grupie OBI+SOC niż PBO+SOC; w badaniu **REGENCY** uzyskano wynik istotny statystycznie: 51,8% vs 39,7%, RB = 1,31 (95% CI: 1,004; 1,699), NNT = 9 (95% CI: 5; 270), p = 0,0469. Przeprowadzona metaanaliza danych (*fixed*) potwierdziła wnioskowanie: RB = 1,33 (95% CI: 1,08; 1,63), NNT = 8 (95% CI: 5; 26), p = 0,0074.

Remisja histologiczna oceniana była na podstawie próbek biopsji pobranej przed i po 76 tygodniach badania **REGENCY**. Na ich podstawie określano tzw. indeks aktywności nefropatii – AI (*activity index*), służący do porównania stanu zapalnego na początku badania i jego końcu. Stosowanie OBI+SOC prowadziło do istotnie częstszego osiągnięcia remisji histologicznej (AI = 0) oraz niemal całkowitego wygojenia (prawie całkowita remisja histologiczna, AI ≤ 1) w porównaniu do terapii PBO+SOC, RB = 2,50 (95% CI: 1,11; 5,62), NNT = 4 (95% CI: 2; 17), p = 0,0266 dla uzyskania AI = 0, oraz RB = 3,00 (95% CI: 1,49; 6,05), NNT = 3 (95% CI: 2; 5), p = 0,0021 dla uzyskania AI ≤ 1. Zaobserwowano różnice między wynikami klinicznymi a histologicznymi – ponad połowa pacjentów leczonych OBI+SOC, którzy klinicznie zostali zaklasyfikowani jako „brak odpowiedzi” (nie osiągnęli CRR), uzyskała pełną remisję w obrazie mikroskopowym tkanki (AI = 0), podczas gdy w grupie PBO+SOC zjawisko to było rzadkie (8,3%): RB = 6,32 (95% CI: 1,57; 25,45), NNT = 3 (95% CI: 2; 6), p = 0,0095.

Ryzyko **wystąpienia zgonu lub zdarzeń związanych z nerkami** (niepowodzenie leczenia, nasilenie białkomoczu lub pogorszenie eGFR) było istotnie statystycznie mniejsze w grupie OBI+AOC w porównaniu do SOC: RR = 0,55 (95% CI: 0,36; 0,83), NNH = 7 (95% CI: 4; 18), p = 0,0026.

Czas do zaostrzenia (*flare*) TZN. Terapia OBI+SOC istotnie zmniejszała ryzyko wystąpienia zaostrzenia TZN: HR = 0,44 (95% CI: 0,24; 0,82), p = 0,0074 w badaniu **REGENCY** i HR = 0,43 (95% CI: 0,20; 0,95) w **NOBILITY**.

Czas do niekorzystanego wyniku nerkowego (*unfavorable kidney outcome*) definiowano jako spełnienie jednego z warunków: zgon, podwojenie wartości kreatyniny w osoczu, niepowodzenie leczenia. Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego w wyniku leczenia OBI+SOC względem PBO+SOC: 8,1% vs 21,3%, HR = 0,37 (95% CI: 0,18; 0,75), p = 0,0039 w badaniu **REGENCY** i 38,1% vs 54,8%, HR = 0,40 (95% CI: 0,20; 0,80) w **NOBILITY**.

Jakość życia. Ocenę wykonywano przy użyciu skali FACIT-F. W badaniu *REGENCY* zaobserwowano niewielką poprawę wyniku skali FACIT-F w obu grupach. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami. Uzyskane wyniki sugerują, że terapia obinutuzumabem nie pogarszała jakości życia pacjentów, a obserwowany poziom zmęczenia utrzymywał się na stabilnym poziomie w trakcie leczenia.

W wyniku terapii OBI+SOC obserwowano poprawę czynności nerek w zakresie oceny parametrów nerkowych (zmiana eGFR), biomarkerów aktywności choroby TZN (poziom C3, C4, przeciwciała anty-dsDNA), biomarkerów uszkodzenia i zapalenia nerek w moczu (sCD163, CCL2/MCP-1, KIM-1, uEGF). Wykazano również większe prawdopodobieństwo deplekcji limfocytów B w tkance, w porównaniu do grupy PBO+SOC.

Bezpieczeństwo

W badaniu *REGENCY* w analizie bezpieczeństwa uwzględniono 136 i 132 pacjentów osób odpowiednio w grupach OBI+SOC i PBO+SOC, a w badaniu *NOBILITY* odpowiednio 64 i 61 pacjentów.

W badaniu *REGENCY* zaprezentowano wyniki dla 76 tygodni obserwacji. Natomiast w badaniu *NOBILITY* część wyników podano dla oceny w 52 tygodniu (zgodnie z okresem leczenia), jednak główną analizę bezpieczeństwa zaprezentowano dla okresu 104 tygodni obserwacji.

Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs) odnotowano u około 90% chorych w obu badaniach, 92,6% vs 88,6% odpowiednio dla grup OBI+SOC vs PBO+SOC w badaniu *REGENCY* i 87,3% vs 83,9% w *NOBILITY*. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyka wystąpienia AEs ogółem, również w przeprowadzonej metaanalizie danych.

Ciężkie AEs (SAEs) raportowano istotnie częściej w grupie OBI+SOC vs PBO+SOC: 32,4% vs 18,2%, RR = 1,78 (95% CI: 1,15; 2,75), NNH = 8 (95% CI: 5, 26), p = 0,0096 w badaniu *REGENCY*. W badaniu *NOBILITY* nie wykazano istotnych różnic w zakresie oceny częstości takich zdarzeń. Również **ciężkie zakażenia** raportowano istotnie częściej tylko w badaniu *REGENCY*: RR = 2,23 (95% CI: 1,11; 4,51), NNH = 11 (95% CI: 6, 64), p = 0,0251. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości AEs związanych z wlewem (10-15%) ani zgonów (<5%).

Rekrutacja do badania *REGENCY* rozpoczęła się 4 miesiące po ogłoszeniu przez WHO pandemii COVID-19 i na wczesnym etapie badania wystąpiło wiele ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniem SARS-CoV-2, zanim pojawiły się skuteczne szczepionki i terapia przeciwwirusowa. Natomiast w drugiej połowie badania nie wystąpiły żadne ciężkie zdarzenia niepożądane związane z COVID-19.

Autorzy badania zwrócili uwagę, że globalna rekrutacja obejmowała obszary o wysokim wskaźniku zakażeń i zgonów związanych z COVID-19. Podczas gdy w badaniu *NOBILITY*, przeprowadzonym przed pandemią COVID-19, obinutuzumab wiązał się z mniejszą liczbą ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zakażeń i zgonów niż placebo, ale jednocześnie w badaniu tym całkowita dawka obinutuzumabu była mniejsza niż w *REGENCY*. Z tego powodu w *REGENCY* zaplanowano przeprowadzenie analizy bezpieczeństwa również z wykluczeniem zdarzeń związanych z COVID-19. Analiza z wykluczeniem zdarzeń związanych z COVID-19 zniósła obecne wcześniej różnice między grupami OBI+SOC a PBO+SOC w ocenie ciężkich zakażeń i zakażeń w 3-5 stopniu nasilenia oraz neutropenii związanej z leczeniem.

Zdarzenia niepożądane w badaniu *REGENCY* w okresie 76 tygodni obserwacji. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu *REGENCY* należały zakażenia, AEs ≥ 3 stopnia, ciężkie zakażenia, zakażenia ≥ 3 stopnia i reakcje związane z wlewem. W większości przypadków AEs nie stwierdzono istotnych różnic między OBI+SOC, a PBO+SOC. Istotnie statystycznie częściej podczas leczenia pierwszą interwencją występowały:

- AEs ≥ 3 stopnia: RR = 1,94 (95% CI: 1,23; 3,05), NNH = 7 (95% CI: 4; 18), p = 0,0040,
- ciężkie zakażenia (RR = 2,23 [95% CI: 1,11; 4,51], NNH = 11 [95% CI: 6; 64], p = 0,0251,
- zakażenia ≥ 3 stopnia: (RR = 2,26 [95% CI: 1,08; 4,76], NNH = 12 [95% CI: 7; 85], p = 0,0311,
- neutropenia związana z leczeniem: RR = 3,30 (95% CI: 1,25; 8,69), NNH = 12 (95% CI: 7; 45), p = 0,0156.

Reakcje związane z wlewem w *REGENCY* oraz *NOBILITY*. Przeprowadzono analizę *post-hoc* dotyczącą częstości występowania reakcji związanych z wlewem, dla kolejnych wlewów, dla OBI+SOC oraz PBO+SOC, na łącznych danych (*pooled*) z badań *REGENCY* i *NOBILITY*, z okresem obserwacji wynoszącym 76 tygodni, w której obserwowano zmniejszanie się częstości takich zdarzeń w czasie. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości takich zdarzeń oraz ich nasileniu.

Zdarzenia niepożądane w badaniu *NOBILITY* w okresie 104 tygodni obserwacji. W badaniu *NOBILITY* w okresie obserwacji 104 tygodnie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla żadnego z analizowanych AEs. Ogółem AEs wystąpiły około 90% chorych w obu grupach, z czego około 25-30% stanowiły ciężkie AEs. Około 10% stanowiły zdarzenia związane z wlewem, ale żadne ze zdarzeń związanych z wlewem nie było uznane za poważne (*severe*). Najczęściej raportowano zakażenia (75% w grupie OBI+SOC i 62% w PBO+SOC), w tym zakażenia dróg moczowych u około 20% chorych.

11 Dyskusja

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU/ SLE; ang. *systemic lupus erythematosus*) to choroba przewlekła o wieloczynnikowej etiologii, rozwijająca się na podłożu zaburzeń autoimmunologicznych, prowadzących do rozwoju przewlekłego zapalenia oraz dysfunkcji wielu układów i narządów. Uważa się, że istotną rolę w patogenezie TRU odgrywają czynniki genetyczne, hormonalne i środowiskowe. W przebiegu choroby dochodzi do powstania złożonych zaburzeń immunologicznych, obejmujących nieprawidłową aktywację limfocytów T, produkcję autoprzeciwciał o wysokiej swoistości przez limfocyty B i tworzenie kompleksów przeciwciał przeciwjądrowych z antygenami (krążących we krwi oraz odkładających się w różnorodnych tkankach i narządach). Obecne w tkankach kompleksy immunologiczne aktywują receptory Fc na monocytach/makrofagach oraz układ dopełniacza, co prowadzi do miejscowego zapalenia i uszkodzenia komórek. Klinicznie, toczeń rumieniowaty układowy może rozpoczynać się skąpyimi objawami, często z dominacją objawów ogólnych (osłabienie i łatwa męczliwość, stan podgorączkowy/gorączka oraz utrata masy ciała) i/lub występowaniem objawów ze strony jednego narządu (najczęściej, zajęcie skóry, nerek, układu mięśniowo-stawowego albo układu nerwowego). W miarę rozwoju choroby zwykle dołączają się jednak (przejściowo lub na stałe) nowe objawy narządowe i inne nieprawidłowości (APD Gazyvaro 2025, Olesińska 2024, Kale 2023).

Toczeniowe zapalenie nerek jest jedną z najczęstszych manifestacji TRU, rozwijającą się u 50-60% pacjentów w ciągu pierwszych 10 lat trwania choroby. Jako cechy kliniczne TZN należy wskazać: białkomocz (u wszystkich chorych), nieprawidłowy osad moczu (krwinkomocz mikroskopowy oraz wałeczki erytrocytarne), uszkodzenie nerek, nadciśnienie tętnicze i powikłania zespołu nerczycowego (hipercholesterolemia, zakrzepica żył nerkowych). W przebiegu tej choroby komórki B odpowiedzialne za rozwój autoimmunizacji powodują przewlekły stan zapalny prowadzący do postępującego uszkodzenia nerek, a w momencie pojawienia się objawów klinicznych TZN, u większości chorych stwierdza się już rozległe zmiany patologiczne. Pomimo postępu w zrozumieniu patogenezy choroby i wprowadzeniu nowych terapii, nefropatia toczniowa wciąż pozostaje istotną przyczyną powikłań i śmiertelności u pacjentów z TRU, a u nawet jednej trzeciej pacjentów w ciągu 10 lat dochodzi do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek, wymagającej leczenia nerkozastępczego. Biorąc pod uwagę stosunkowo młody wiek zachorowania, osoby z toczniowym zapaleniem nerek przez długie lata doświadczają powikłań choroby oraz związanego z tym pogorszenia jakości życia (APD Gazyvaro 2025, Olesińska 2024, Anders 2020, Ávila 2023, Almaani 2017, Kale 2023, Yap 2012).

Kryterium klinicznym rozpoznania TZN jest obecność cech uszkodzenia nerek u pacjenta z rozpoznaniem TRU po wykluczeniu innych przyczyn nefropatii. Stwierdzenie nieprawidłowości w badaniu moczu, z lub bez współwystępowania objawów klinicznych, takich jak obrzęki kończyn dolnych czy nadciśnienie tętnicze, zazwyczaj skłania do wykonania biopsji nerki, która pozwala na potwierdzenie rozpoznania TZN i określenie stopnia nasilenia stanu zapalnego i zwłóknienia nerek, co jest niezbędne do planowania leczenia i oceny rokowania (klasyfikacja wycinków według kryteriów ISN/RPS 2003, klasy od I do V) (*APD Gazyvaro 2025, Kale 2023, Ávila 2023, Furie 2025, Markowitz 2007, Weening 2004*).

Leczenie TZN opiera się na intensywnym leczeniu immunosupresyjnym, które ma zahamować przewlekły proces zapalny, a w konsekwencji zmniejszyć postęp choroby nerek i związaną z nią zachorowalność i śmiertelność. Tradycyjnie, leczenie TZN obejmowało fazę indukcji, mającą na celu wywołanie remisji choroby (3-6 miesięcy stosowania dużych dawek leków immunosupresyjnych: GKS + MMF albo cyklofosfamid) oraz leczenie podtrzymujące, stosowane w celu zapobiegnięcia zaostrzeniom (małe dawki kortykosteroidów, stosowane w połączeniu z MMF lub azatiopryną). Pomimo uznawania terapii GKS + MMF jako standardowe leczenie TZN, jej skuteczność jest ograniczona (odpowiedź na leczenie może być niepełna lub pojawia się z dużym opóźnieniem), co sprawia, że pacjenci są dłużej narażeni na negatywne skutki aktywnego zapalenia, w tym uszkodzenie nefronów. Co więcej, stosowanie GKS wiąże się z ryzykiem wystąpienia szeregu działań niepożądanych, takich jak ciężkie zakażenia, choroby sercowo-naczyniowe, osteoporoza czy zaćma (ich występowanie jest zależne od dawek GKS i czasu ekspozycji na leczenie). Z tego względu, w ostatnim czasie poszukiwano nowych opcji terapeutycznych TZN, mogących poprawić wyniki leczenia osób dotkniętych tą chorobą, przy jednoczesnym ograniczeniu konieczności stosowania kortykosteroidów. Doprowadziło to do zatwierdzenia w ostatnich latach nowych schematów terapeutycznych, przeznaczonych do stosowania u pacjentów z aktywnym TZN, takich jak: belimumab i woklosporyna, skojarzone z podstawową immunosupresją. W październiku 2025 roku wydano pozytywną opinię o dopuszczeniu kolejnego leku biologicznego do leczenia TZN – obinutuzumabu. Opisane powyżej postępy znajdują odzwierciedlenie w najnowszych wytycznych klinicznych, w których jako podstawowe opcje leczenia immunosupresyjnego pacjentów z TZN (klasa III/IV ± V) wskazuje się glikokortykosteroidy (GKS), stosowane w skojarzeniu z analogiem kwasu mykofenolowego (mykofenolan mofetylu), cyklofosfamidem w małych dawkach, albo leczeniem skojarzonym MPAA z woklosporyną, takrolimusem, belimumabem albo obinutuzumabem. Jednak, w warunkach polskich dostępność takich opcji terapeutycznych jest ograniczona, co istotnie utrudnia optymalne leczenie polskich pacjentów (*APD Gazyvaro 2025, KDIGO 2024, Kale 2023, Enríquez-Merayo 2023, PTR 2023, ChPL Benlysta 2025, ChPL Lupkynis 2024, EULAR 2025, ACR 2025, KDIGO 2024*).

Obinutuzumab to rekombinowane, humanizowane, glikozylowane przeciwciało monoklonalne typu II skierowane przeciwko CD20 podklasy IgG1, otrzymywane metodą inżynierii genetycznej. Przeciwciało to działa bezpośrednio na pozakomórkową pętlę antygeny przez błonowego CD20, na powierzchni nie-złośliwych i złośliwych limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B, ale nie na powierzchni krwiotwórczych komórek macierzystych, komórek pro-B, prawidłowych komórek krwi i innych prawidłowych tkanek. Glikoinżynieria fragmentu Fc obinutuzumabu powoduje wzrost powinowactwa do receptorów FcγRIII komórek efektorowych, takich jak komórki NK (ang. *natural killer*, NK), makrofagi, monocyty w porównaniu z przeciwciałami, których nie modyfikowano metodami glikoinżynierijnymi. Jak wspomniano powyżej, w październiku 2025 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) przy EMA wydał pozytywną opinię o dopuszczeniu obinutuzumabu, do leczenia dorosłych pacjentów z aktywną nefropatią toczniową klasy III lub IV (z lub bez współwystępowania klasy V), otrzymujących mykofenolan mofetylu (MMF). Dotychczas wskazania do jego stosowania obejmowały leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej i chłoniaka grudkowego (*APD Gazyvaro 2025, CHMP Gazyvaro 2025, ChPL Gazyvaro 2025*).

Celem wykonanej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa obinutuzumabu (produkt Gazyvaro) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną nefropatią toczniową klasy III lub IV (z lub bez współwystępowania klasy V), otrzymujących mykofenolan mofetylu (MMF). Rozpatrywana interwencja powinna być stosowana w podobnym momencie terapii co inne schematy potrójne (inhibitor kalcyneuryny albo lek biologiczny dodany do GKS i MMF). Aktualnie, w populacji zgodnej z wnioskowaną finansowaniem objęta jest woklosporyna (dostępna w ramach refundacji aptecznej), która może być stosowana w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V), w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu (zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi). Nie istnieje obecnie program lekowy przeznaczony dla pacjentów z TZN. Natomiast, leki biologicznie udostępniane chorym w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z toczniem rumieniowatym układowym (SLE, TRU) (ICD-10: M32)”: anifrolumab i rytuksymab, nie są dedykowane pacjentom z TZN, a biorąc pod uwagę niepewne rekomendacje i słabą jakość dowodów naukowych uzasadniających ich stosowanie w tym wskazaniu, a także inne czynniki (dostępność woklosporyny) należy założyć, że nie są one obecnie powszechnie wykorzystywane w leczeniu TZN. Belimumab z kolei może być udostępniany polskim pacjentów wyłącznie w ramach ratunkowego dostępu do technologii leczniczych (RDTL), przy czym w latach 2022-2025 takie leczenie otrzymał tylko jeden chory z TZN. Pozostałe leki refundowane w leczeniu pacjentów z TZN, są pozycjonowane odmiennie od obinutuzumabu. Biorąc pod uwagę powyższe, jako właściwy komparator dla badanej interwencji należy wskazać woklosporynę, dodaną do standardowej

terapii TZN (mykofenolan mofetylu + GKS). Szczegółowy opis doboru komparatorów przedstawiono w przedłożonej Analizie Problemu Decyzyjnego (APD Gazyvaro 2025).

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano dwie próby kliniczne z randomizacją i kontrolą placebo, w których ocenianą interwencją był obinutuzumab dodany do standardowej terapii (MMF + GKS), w populacji dorosłych pacjentów z aktywną nefropatią toczniową: badania *REGENCY* i *NOBILITY*. Do obu badań kwalifikowano pacjentów w wieku 18-75 lat, z rozpoznaniem TRU i aktywną nefropatią toczniową (klasy III lub IV, z lub bez współwystępowania klasy V), stwierdzoną w biopsji nerek wykonanej w ciągu 6 miesięcy przed skrinowaniem. Kryteria selekcji pacjentów do wymienionych badań były w wysokim stopniu zgodne z wymaganiami, jakie mają spełnić chorzy kwalifikowani do wnioskowanego programu lekowego dla obinutuzumabu, w związku z czym populacje oceniane w próbach *REGENCY* i *NOBILITY* powinny bardzo dobrze odpowiadać populacji docelowej niniejszego raportu. Zarówno w próbie *REGENCY*, jak i *NOBILITY* schemat leczenia obinutuzumabem (albo placebo) obejmował wlewy dożylnie leku (každorazowo 1000 mg), powtarzane w określonych punktach czasowych. W badaniu *REGENCY* wykonanie analizy głównej zaplanowano na 76 tydzień badania (<6 miesięcy po podaniu dawki w 52 tygodniu). Natomiast, w próbie *NOBILITY* oceniano skrócony schemat leczenia, nie w pełni zgodny z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego – ostatnią zaplanowaną dawkę leku podawano w 26 tygodniu, analizę główną zaplanowano na 52 tydzień badania, a po tym okresie prowadzono wyłącznie obserwację pacjentów (do 104 tygodnia).

W ramach analiz skuteczności klinicznej oceniano odsetki pacjentów uzyskujących całkowitą remisję choroby w obrębie nerek (CRR, z ang. *Complete Renal Response*). W obydwu badaniach stwierdzono wyższe prawdopodobieństwo uzyskania CRR wśród pacjentów leczonych obinutuzumabem + SOC, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo + SOC, a w przypadku próby *REGENCY* obserwowana różnica na korzyść obinutuzumabu osiągnęła istotność statystyczną. Przewaga badanej interwencji nad placebo utrzymywała się również przy uwzględnieniu dodatkowego kryterium oceny odpowiedzi, a mianowicie skutecznej redukcji dawki GKS do $\leq 7,5$ mg dziennie. Kolejne korzyści z dodania obinutuzumabu do SOC obejmowały istotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania przynajmniej częściowej odpowiedzi nerkowej, wyraźniejszą poprawę w zakresie markerów aktywności TRU (stężenie składowych dopełniacza C3, C4) oraz istotne wydłużenie czasu do zaostrzenia choroby. Zarówno wśród pacjentów leczonych OBI+SOC, jak i u chorych otrzymujących placebo + SOC, zmiany eGFR obserwowano utrzymanie jakości życia na względnie stabilnym poziomie (ocena według kwestionariusz FACIT-F).

W ramach analizy bezpieczeństwa, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między OBI+SOC a PBO+SOC w częstości występowania najważniejszych ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych. Zarówno w trakcie leczenia OBI+SOC, jak i podczas stosowania placebo z leczeniem standardowym, najczęściej obserwowano występowanie różnorodnych infekcji, rzadziej: dolegliwości żołądkowo-jelitowych, nadciśnienia tętniczego czy zaburzeń hematologicznych. Zgodnie z oczekiwaniami, w trakcie leczenia obinutuzumabem + SOC częściej niż w grupie kontrolnej występowały reakcje związane z wlewem, ciężkie zakażenia czy neutropenia związana z leczeniem (pozostałe AEs, charakterystyczne dla terapii obinutuzumabem występowały u pojedynczych pacjentów). Należy zaznaczyć, że w przypadku badania *REGENCY*, za zwiększenie ryzyka występowania ciężkich zdarzeń infekcyjnych oraz nierównowagę grup w tym zakresie, odpowiadały częściowo przypadki COVID-19, występujące częściej wśród pacjentów leczonych obinutuzumabem, szczególnie w pierwszych miesiącach trwania pandemii (przed wprowadzeniem szczepień i opracowaniem metod leczenia). Większość reakcji związanych z wlewem stanowiły zdarzenia o łagodnym albo umiarkowanym stopniu nasilenia, opanowywane za pomocą czasowego przerwania infuzji, ich występowanie obserwowano przede wszystkim w początkowym okresie leczenia.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących obinutuzumab z właściwym komparatorem: woklosporyną, stosowane w leczeniu pacjentów z aktywną nefropatią toczniową otrzymujących standardowe leczenie mykofenolanem mofetylu i GKS (SOC, *Standard of Care*). Jednak, przy uwzględnieniu dwóch opisanych powyżej badań RCT (*REGENCY* i *NOBILITY*) oraz dwóch prób z randomizacją, oceniających woklosporynę + leczenie standardowe stosowane w populacji docelowej (*AURORA-1* z fazą przedłużoną *AURORA-2* oraz *AURA-LV*), możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego OBI+SOC vs VCS+SOC metodą Buchera, przez wspólny komparator (placebo + SOC). Wszystkie badania włączone do porównania pośredniego były wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, o wysokiej wiarygodności. Do każdej z nich kwalifikowano dorosłych pacjentów z rozpoznaniem TRU i aktywną nefropatią toczniową, stwierdzoną w biopsji nerek, wykonaną zgodnie z wymaganiami protokołu.

Głównym punktem końcowym ocenianym w porównywanych badaniach było uzyskanie całkowitej odpowiedzi nerkowej, CRR. Istniały pewne różnice pomiędzy definicjami CRR, przyjętymi w poszczególnych badaniach, jednak w każdym przypadku do stwierdzenia całkowitej remisji choroby w obrębie nerek wymagano spełnienia stępujących warunków: zmniejszenie białkomoczu oraz stabilizacja albo poprawa czynności nerek (każdorazowo, autorzy zastosowali prawidłową definicję tego punktu końcowego, zgodnie z zaleceniami KDIGO). Co więcej, autorzy części analizowanych badań wykonali dodatkowe analizy CRR, i niejednokrotnie wprowadzone modyfikacje skutkowały zmniejszeniem albo zniesieniem różnic

między porównywanymi definicjami. W wykonanych analizach, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema interwencjami (OBI+SOC vs VCS+SOC) dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania CRR przez leczonych pacjentów, a takie zależności utrzymywały się we wszystkich wariantach analiz, niezależnie od przyjętej definicji CRR ani analizowanego okresu obserwacji. W związku z tym, z wysoką wiarygodnością, można stwierdzić, że obinutuzumab i woklosporyna wykazują porównywalną skuteczność w zakresie CRR, w rozpatrywanej populacji.

W ramach wykonanych analiz, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami OBI+SOC vs VCS+SOC w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania częściowej odpowiedzi nerkowej (PRR). Zaobserwowano ponadto porównywalną skuteczność obu interwencji w zakresie redukcji białkomoczu do zakładanego poziomu oraz zmniejszenia zapotrzebowania na leczenie ratunkowe. W badaniu *REGENCY*, w trakcie leczenia obinutuzumabem albo placebo odnotowano tylko niewielkie zmiany eGFR, przy czym, zauważono nieco korzystniejszy wpływ OBI na utrzymanie czynności nerek. Natomiast, wśród pacjentów otrzymujących woklosporynę, w początkowym okresie leczenia zaobserwowano niewielki spadek eGFR, a po tym czasie średnie wartości eGFR utrzymywały się na stabilnym poziomie – takie zmiany są typowe u pacjentów stosujących inhibitory kalcyneuryny. Ponadto, wykazano, że leczenie obinutuzumabem dodanym do terapii standardowej skutkowało istotnie większą poprawą w zakresie markerów aktywności TRU (normalizacja stężeń składowych dopełniacza C3 i C4) niż terapia VCS+SOC.

W ramach analizy bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w częstości występowania większości ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, m.in.: AEs w dowolnym stopniu nasilenia, ciężkich (*serious*) AEs czy zgonów. Zarówno wśród pacjentów leczonych woklosporyną +SOC, jak i u chorych otrzymujących PBO+SOC, najczęściej obserwowaną kategorią zdarzeń niepożądanych były zakażenia, nie wykazano istotnych różnic pomiędzy interwencjami w ryzyku występowania takich zdarzeń. Stwierdzono również porównywalną częstość występowania ciężkich zapaleń płuc, zakażeń układu moczowego, zapaleń żołądka i jelit oraz ostrych uszkodzeń nerek, podczas stosowania obu interwencji. Szczegółowe porównanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych, charakterystycznych dla obinutuzumabu (przeciwciało monoklonalne anty-CD20) albo woklosporyny (inhibitor kalcyneuryny) nie była możliwa ze względu na ograniczenia w raportowaniu takich danych przez autorów badań. Zarówno w przypadku badań oceniających obinutuzumab, jak i w próbach dla woklosporyny, zaobserwowany profil bezpieczeństwa badanego leku był jednak zgodny z oczekiwaniami; nie odnotowano nowych, niezidentyfikowanych dotychczas sygnałów bezpieczeństwa.

W odnalezionych przeglądach systematycznych (*Chen 2023, Izcovich 2025, Jiang 2023, Khan 2026, Lee 2023, Li 2023, Liu 2024, Sammaritano 2025, Tian 2024, Zhao 2024*) również stwierdzono porównywalną skuteczność obinutuzumabu i woklosporyny, stosowanych w leczeniu pacjentów z aktywnym TZN, otrzymujących leczenie standardowe, przy zbliżonej tolerancji obu leków.

Objęcie refundacją obinutuzumabu w populacji pacjentów z aktywnym TZN (klasy III lub IV, z lub bez współwystępowania klasy V) stanowiłoby odpowiedź na niezaspokojone potrzeby tej grupy chorych, wynikające z ograniczonej dostępności nowoczesnych, wysoce skutecznych terapii. Obinutuzumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne anti-CD20, o wysokiej skuteczności i dobrej tolerancji leczenia u pacjentów z aktywnym TZN, otrzymujących mykofenolan mofetylu i GKS, co wykazano w wiarygodnych, kontrolowanych badaniach z randomizacją. W oparciu o dostępne dowody naukowe, można stwierdzić, że zarówno obinutuzumab, jak i refundowana w rozpatrywanej populacji woklosporyna zwiększają prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi nerkowej i zmniejszają zapotrzebowanie na leczenie ratunkowe u tych pacjentów, a efekty stosowania obu leków są w tym zakresie porównywalne. Ogólna tolerancja obu leków jest zbliżona, należy spodziewać się różnic dotyczących charakterystyki najczęściej występujących AEs, co wynika z odmiennych mechanizmów działania i dróg podania obu interwencji. Ponadto, jako lek różniący się mechanizmem działania i drogą podania od dostępnych dotychczas opcji terapeutycznych, obinutuzumab oferuje możliwość indywidualizacji terapii, przy uwzględnieniu charakterystyki klinicznej choroby, a także schorzeń współistniejących i preferencji danego pacjenta.

12 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- Nie odnaleziono żadnego badania klinicznego bezpośrednio porównującego obinutuzumab stosowany w leczeniu pacjentów z aktywną nefropatią toczniową otrzymujących standardowe leczenie mykofenolanem mofetylu i glikokortykosteroidami (SOC, *Standard of Care*), z właściwym komparatorem – woklosporyną (+SOC). Zidentyfikowano natomiast dwa badania z randomizacją oceniające leczenie obinutuzumabem w poszukiwanym wskazaniu (*REGENCY* i *NOBILITY*) oraz dwie próby z randomizacją, w których ocenie poddano woklosporynę + leczenie standardowe (*AURORA-1* z fazą przedłużoną *AURORA-2* oraz *AURA-LV*). Jako że we wszystkich wymienionych badaniach grupę kontrolną stanowiło placebo + standardowe leczenie nefropatii toczniowej, wykonano porównanie pośrednie OBI+SOC vs VCS+SOC metodą Buchera, przez wspólny komparator (placebo). Porównanie to obciążone jest pewnymi ograniczeniami:
 - Spośród badań oceniających leczenie obinutuzumabem + SOC, tylko w próbie *REGENCY* schemat leczenia obinutuzumabem (albo placebo) był w pełni zgodny z aktualnie obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego: wlewy dożylnie OBI (1000 mg), podawano w momencie rozpoczęcia badania, następnie po 2, 24, 26 i 52 tygodniach (z lub bez dodatkowej dawki w 50 tygodniu), a później co 6 miesięcy. W próbie *NOBILITY* początkowy etap leczenia obinutuzumabem odbywał się w identyczny sposób, jednak podanie ostatniej dawki leku zaplanowano na 26 tydzień badania, po tym okresie prowadzono wyłącznie obserwację pacjentów. Wykonanie analiz zostało zaplanowane na 52 i 104 tydzień badania. Analizę z 52 tygodnia można przyjąć jako ocenę efektów leczenia obinutuzumabem, prowadzoną po podaniu dawek w 24 i 26 tygodniu (ocena po <6 miesiącach), jednak, analiza wykonana po 104 tygodniach trwania badania nie dostarcza wyników istotnych dla niniejszej analizy klinicznej, ponieważ dotyczy pacjentów pozostających już od 1,5 roku bez leczenia, podczas gdy w przypadku wnioskowanej interwencji taka sytuacja nie będzie miała miejsca (powinna nastąpić kontynuacja leczenia, w postaci wlewów powtarzanych w 6-miesięcznych odstępach).
 - Poszczególne badania uwzględnione w porównaniu pośrednim różniły się okresami obserwacji, które uwzględniono w przeprowadzonych przez autorów analizach (*REGENCY*: 76 tyg., *NOBILITY*: 52 tyg., *AURORA-1*: 52 tyg., *AURORA-2*: do 3 lat, *AURA-LV*: 48 tyg.),

jednak w większości przypadków możliwe było zestawienie wyników OBI+SOC vs VCS+SOC, dla zgodnych albo przynajmniej zbliżonych okresów obserwacji.

- o Pomimo wysokiej zgodności kryteriów włączenia pacjentów do poszczególnych badań, występowały pewne różnice, dotyczące m.in. dopuszczalnych klas nefropatii toczniowej i wymagań odnośnie biopsji potwierdzającej ich występowanie. Do badań *REGENCY* i *NOBILITY* dopuszczano wyłącznie pacjentów z nefropatią klasy III lub IV, z lub bez współwystępowania klasy V, stwierdzonej w biopsji nerek wykonanej w ciągu 6 miesięcy przed skринingiem lub w trakcie skринingu. Natomiast, do udziału w badaniach *AURORA-1* i *AURA-LV* dopuszczano chorych z nefropatią toczniową klasy III, IV albo V. Podczas rekrutacji pacjentów do badania *AURA-LV*, wymagano, aby biopsja nerki na podstawie której postawione zostało rozpoznanie aktywnego TZN została wykonana w ciągu 6 miesięcy przed skринingiem. Natomiast w przypadku próby *AURORA-1* do badania dopuszczano chorych z diagnostyczną biopsją nerki wykonaną w dowolnym momencie w ciągu 2 lat przed skринingiem, pod warunkiem spełnienia dodatkowych wymagań. Odsetek pacjentów włączonych do prób *AURORA-1* i *AURA-LV*, którzy nie spełniali kryteriów włączenia do badań oceniających OBI+SOC, tj. chorzy z nefropatią klasy V (wyłącznie) stanowili stosunkowo niewielki odsetek badanej populacji (około 14%), w związku z czym wyniki uzyskane w tej grupie chorych powinny dobrze odpowiadać wynikom dla populacji docelowej.
- o Pomimo tożsamyh celów terapii określonych w poszczególnych badaniach, definicje ocenianych punktów końcowych, w tym pierwszorzędowych punktów końcowych, nie były jednakowe. We wszystkich analizowanych badaniach, pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena całkowitej odpowiedzi nerkowej (CRR). W protokole badania *REGENCY*, CRR zdefiniowano jako zmniejszenie białkomoczu do poziomu UPCR <0,5 g/g i utrzymanie eGFR na poziomie wynoszącym $\geq 85\%$ wartości wyjściowej, przy braku występowania zdarzeń przerywających, takich jak konieczność zastosowania terapii ratunkowej, niepowodzenie leczenia, zgon albo przedwczesne wycofanie z badania. Natomiast, w badaniu *NOBILITY* autorzy przyjęli następującą definicję CRR: UPCR <0,5 mg/mg, prawidłowa czynność nerek: SCr $\leq$ GGN, bez pogorszenia o >15% względem wartości wyjściowej oraz nieaktywny osad moczu (<10 erytrocytów w polu widzenia, bez wałeczków czerwonych). Pacjentów, którzy otrzymali leczenie ratunkowe w trakcie badania oraz chorych, którzy wycofali się przedwcześnie traktowano jako osoby bez odpowiedzi. Natomiast, w badaniach dla woklosporyny (*AURORA-1&2*,

AURA-LV) CRR definiowano następująco: UPCR $\leq 0,5$ mg/mg, eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² lub brak potwierdzonego spadku o $>20\%$ względem wartości wyjściowej, przy braku leczenia ratunkowego oraz przy braku stosowania prednizonu w dawce ≥ 10 mg (lub równoważnik) przez co najmniej 3 kolejne dni albo łącznie przez 7 dni, w określonym czasie przed oceną (8 tygodni). Należy zauważyć, że nie istnieje pojedyncza powszechnie akceptowana definicja CRR, w związku z czym należało się spodziewać pewnych rozbieżności w definicjach, przyjętych w poszczególnych badaniach klinicznych. Pomimo tych różnic, należy zauważyć, że zgodnie z wytycznymi KDIGO, każdorazowo do stwierdzenia CRR konieczne było spełnienie następujących warunków: zmniejszenie białkomoczu oraz stabilizacja albo poprawa czynności nerek, w związku z czym w każdym przypadku zastosowaną definicję CRR należy uznać za prawidłową. Co więcej, w dostępnych źródłach odnaleziono wyniki dodatkowych analiz CRR (analizy predefiniowane i eksploracyjne), wykorzystujących alternatywne zestawy kryteriów oceny odpowiedzi. Niejednokrotnie, wprowadzone modyfikacje skutkowały zmniejszeniem albo zniesieniem różnic pomiędzy porównywanymi definicjami. Dzięki temu, możliwe były wykonanie wariantów analizy CRR – zauważono, że niezależnie od definicji CRR uwzględnionych w analizie oraz od przyjętego okresu obserwacji, obserwowano spójne wyniki, wskazujące na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obinutuzumabem i woklosporyną w zakresie CRR.

- Pewne rozbieżności dotyczyły również definicji innych punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim, takich jak częściowa odpowiedź nerkowa (PRR) czy zmniejszenie białkomoczu, co ogranicza wiarygodność wykonanych porównań.
- Ze względu na ograniczenia w dostępności danych w poszczególnych badaniach, dla części punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, wykonanie porównań pośrednich nie było możliwe.
- Nie zidentyfikowano żadnych badań obserwacyjnych przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano leczenie obinutuzumabem w poszukiwanej populacji pacjentów z aktywnym TZN, otrzymujących standardowe leczenie mykofenolanem mofetylu.

Ograniczenia odnalezionych badań

Badanie *REGENCY*:

- Jako że badanie było prowadzone częściowo w czasie trwania pandemii COVID-19 (rekrutację chorych rozpoczęto 4 miesiące po ogłoszeniu pandemii przez WHO), za zwiększenie ryzyka występowania ciężkich zdarzeń infekcyjnych oraz nierównowagę grup w tym zakresie, odpowiadały częściowo przypadki COVID-19, szczególnie te występujące w pierwszych miesiącach trwania pandemii (przed wprowadzeniem szczepień i opracowaniem metod leczenia), obserwowane częściej wśród pacjentów leczonych obinutuzumabem. W drugiej połowie badania nie odnotowano ciężkich zdarzeń związanych z COVID-19. Autorzy wykonali ponadto dodatkowe analizy bezpieczeństwa, z wykluczeniem zdarzeń związanych z COVID-19, co pozwoliło na ocenę bezpieczeństwa obinutuzumabu, lepiej odzwierciedlającą aktualne warunki epidemiologiczne.
- Analizę główną (i zakończenie podstawowego czasu trwania badania) zaplanowano na 76 tydzień badania. Jednak, pacjenci z adekwatną odpowiedzią na leczenie (i spełniający dodatkowe warunki) mogli kontynuować leczenie po 76 tyg. z powtarzaniem wlewów w odstępach 6-miesięcznych (z utrzymaniem zaślepienia) – nie opublikowano dotychczas wyników dotyczących tego etapu badania.

Badanie *NOBILITY*:

- W badaniu zastosowano skrócony schemat leczenia, nie w pełni zgodny z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Gazyvaro (podanie ostatniej dawki leku zaplanowano na 26 tydzień badania, a po tym okresie prowadzono wyłącznie obserwację pacjentów, podczas gdy, według wskazań, w tym momencie powinna nastąpić kontynuacja leczenia, z powtarzaniem wlewów obinutuzumabu w odstępach 6-miesięcznych).
- Szczegółowa ocena bezpieczeństwa nie została przeprowadzona w trakcie stosowania obinutuzumabu, a jedynie po obserwacji pacjentów, pozostających już od 1,5 roku bez leczenia.

Badanie *AURORA-1&2*:

- Jako kryterium wymagane do kwalifikacji pacjentów do badania *AURORA-1* zdefiniowano aktywną nefropatię toczniową, stwierdzoną w biopsji nerki wykonanej w ciągu 2 lat przed skrinin-
giem – jest to stosunkowo długi okres obserwacji, w trakcie którego może dojść już do zmian aktywności choroby. Jednak, w przypadku uwzględnienia wyników biopsji wykonanej >6 miesięcy przed skrinin-
giem wymagano dodatkowego potwierdzenia aktywności choroby, tj. co najmniej podwojenia wskaźnika UPCR w ciągu ostatnich 6 miesięcy do wartości $\geq 1,5$ mg/mg (klasy III/IV) albo ≥ 2 mg/mg (klasa V), oraz konsultacji z monitorem medycznym. Co więcej, pomimo iż

nie było to wymagane, u prawie 90% pacjentów włączonych do badania *AURORA-1* biopsja nerki została wykonana w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania.

- Do badania *AURORA-2* kwalifikowano pacjentów, którzy ukończyli 52-tygodniowe leczenie w przebiegu próby *AURORA-1* i spełnili dodatkowe wymagania, takie jak wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu i zasadność dalszej terapii immunosupresyjnej według badacza. Zakwalifikowani pacjenci kontynuowali leczenie przypisane na etapie randomizacji do badania *AURORA-1* (z utrzymaniem zaślepienia), łącznie do 3 lat terapii. Widoczne jest zatem, że dobór pacjentów do porównywanych grup *AURORA-2* nie był w pełni losowy, przez co uzyskane wyniki mogą być mniej wiarygodne. Ostatecznie, do badania *AURORA-2* włączono 116 ze 179 osób z grupy interwencji *AURORA-1* oraz 100 spośród 178 osób z grupy kontrolnej tego badania. Charakterystyki demograficzne pacjentów włączonych do grup porównywanych w ramach *AURORA-2* były dość dobrze zbalansowane, chociaż w badaniu uwzględniono więcej pacjentów leczonych woklosporyną niż chorych otrzymujących placebo, co wynikało z różnic w odsetkach odpowiedzi nerkowej obserwowanych w momencie rozpoczęcia tego etapu badania.

Badanie *AURA-LV*:

- Rekrutowanych pacjentów poddawano randomizacji do jednej z trzech grup, obejmujących pacjentów leczonych woklosporyną w niskiej dawce (23,7 mg dwa razy dziennie), chorych stosujących woklosporynę w wysokiej dawce (39,5 mg dwa razy dziennie) albo pacjentów otrzymujących placebo dopasowane do aktywnej interwencji. Tylko jedna z ocenianych dawek woklosporyny jest zgodna z aktualną Charakterystyką Produktu Lekczniczego (*ChPL Lupkynis 2024*) i została uwzględniona w analizie własnej – woklosporyna w dawce 23,7 mg dwa razy dziennie.
- Podczas badania zgon wystąpił u 13 pacjentów (4,9%), przy czym dotyczyło to 10 chorych leczonych woklosporyną w niskiej dawce (23,7 mg dwa razy dziennie), 2 pacjentów otrzymujących woklosporynę w wysokiej dawce (39,5 mg dwa razy dziennie) oraz jednego chorego z grupy placebo. Zwrócono uwagę, że większość zgonów wystąpiła w ciągu 2 miesięcy od włączenia do badania i dotyczyła pacjentów leczonych w kilku ośrodkach w Bangladeszu, na Sri Lance i Filipinach, z bardziej zaawansowaną chorobą wyjściową. Zauważono, że spośród tych pacjentów więcej osób zostało włączonych do grupy VCS+SOC (w niskiej dawce) niż do grupy kontrolnej. Znaczenie tych obserwacji jest nieustalone.

13 Wnioski końcowe

Nefropatia toczniowa to potencjalnie zagrażająca życiu manifestacja tocznia rumieniowatego układowego i jeden z najczęstszych objawów tej choroby (dotyczy 50-60% pacjentów w ciągu pierwszych 10 lat trwania choroby). TZN przebiega z okresami zaostrzeń i remisji, z czasem dochodzi jednak do postępu uszkodzenia nerek, co jest obarczone ryzykiem progresji do schyłkowej niewydolności nerek, wymagającej leczenia nerkozastępczego, a w niektórych przypadkach zgonu. Postępowanie opiera się na intensywnym leczeniu immunosupresyjnym, które ma zahamować występujący w przebiegu tej choroby przewlekły proces zapalny. Aktualnie, jako zalecane postępowanie, umożliwiające osiągnięcie remisji choroby i jej utrzymanie, wskazuje się leczenie skojarzone, obejmujące lek biologiczny/inhibitor kalcyneuryny oraz standardowe leczenie oparte o MMF i glikokortykosteroidy, w stopniowo redukowanych dawkach. Jednak, dostępność takich terapii dla polskich pacjentów z TZN jest ograniczona, aktualnie praktyka kliniczna opiera się na stosowaniu woklosporyny (inhibitor kalcyneuryny) w skojarzeniu z MMF+GKS (leczenie finansowane w ramach refundacji aptecznej).

Obinutuzumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-CD20, które w 2025 roku zostało dopuszczone w Unii Europejskiej do leczenia pacjentów z aktywnym TZN, klasy III lub IV (z lub bez współwystępowania klasy V). Jest to lek o wysokiej skuteczności i dobrej tolerancji leczenia u pacjentów z aktywną nefropatią toczniową, otrzymujących mykofenolan mofetylu i GKS, co wykazano w wiarygodnych, kontrolowanych badaniach z randomizacją, II i III fazy: *REGENCY* i *NOBILITY*. W oparciu o dostępne dowody naukowe, można stwierdzić ponadto, że zarówno obinutuzumab, jak i refundowana w rozpatrywanej populacji woklosporyna zwiększają prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi nerkowej i oferują dodatkowe korzyści u tych pacjentów (zmniejszenie zapotrzebowania na leczenie ratunkowe, utrzymanie czynności nerek), a efekty stosowania obu leków są porównywalne. Ogólna tolerancja obu leków jest zbliżona, natomiast ze względu na odmienne mechanizmy działania i drogi podania obu leków, powinny wystąpić różnice dotyczące charakterystyki najczęściej występujących AEs.

Objęcie refundacją obinutuzumabu we wnioskowanej populacji stanowiłoby zatem odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych z aktywnym TZN, wynikające z ograniczonej dostępności nowoczesnych terapii. Obinutuzumab stanowiłby kolejną opcję leczenia osób dotkniętych tą chorobą, pozwalającą na skutecznie zmniejszenie ryzyka powikłań i poprawę ich stanu zdrowia. Ponadto, jako lek różniący się mechanizmem działania i drogą podania od dostępnych dotychczas opcji terapeutycznych, obinutuzumab oferuje możliwość indywidualizacji terapii, z uwzględnieniem charakterystyki klinicznej choroby, a także schorzeń współistniejących i preferencji danego pacjenta.

14 Załączniki

14.1 Lista punktów końcowych nieuwzględnionych w porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC

W poniższej tabeli przedstawiono listę punktów końcowych analizowanych w badaniach oceniających obinutuzumab + SOC (*REGENCY*, *NOBILITY*), których nie dało się uwzględnić w porównaniu pośrednim z woklosporyną + SOC, z uzasadnieniem.

Lista punktów końcowych ocenianych w ramach wykonanego porównania pośredniego OBI+SOC vs VCS+SOC jest rozdziale 6.

Tabela 72. Zestawienie punktów końcowych, ocenianych w badaniach *REGENCY* i/lub *NOBILITY*, których nie uwzględniono w porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC.

Punkt końcowy	Definicja i status punktu końcowego (badania <i>REGENCY</i> i/lub <i>NOBILITY</i>)	Uzasadnienie braku uwzględnienia tego punktu końcowego w porównaniu pośrednim
Ogólna odpowiedź nerkowa (ORR, z ang. <i>Overall Renal Response</i>)	Odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą (CRR) albo częściową odpowiedź nerkową (PRR), ocena w 50 tyg. – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy <i>REGENCY</i> ¹ Odsetek pacjentów uzyskujących CRR albo PRR, ocena w 52 tyg. – drugorzędowy punkt końcowy <i>NOBILITY</i> ²	Brak oceny ORR w badaniach oceniających VCS+SOC; brak możliwości obliczenia wyniku dla takiego punktu końcowego na podstawie dostępnych danych
Odpowiedź białkomocowa	Odsetek pacjentów z UPCr <0,8 mg/mg, bez zdarzeń przerwyjących, ocena w 76 tyg. – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy <i>REGENCY</i> ¹ Odsetek pacjentów z UPCr <0,8 g/g, ocena w 52 tyg. – dodatkowy punkt końcowy <i>NOBILITY</i> (brak wyników) ³	Brak oceny tak zdefiniowanego punktu końcowego w badaniach oceniających VCS+SOC ⁴
Zgon lub zdarzenie nerkowe	Odsetek pacjentów z jednym z następujących zdarzeń: zgon, niepowodzenie leczenia, pogorszenie białkomoczu, zdefiniowane jako potwierdzone zwiększenie UPCr o ≥50%, do wartości ≥3 albo pogorszenie eGFR, zdefiniowane jako potwierdzone zmniejszenie eGFR o ≥30% do wartości <60 ml/min/1,73 m ² , ocena w 76 tyg. – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy <i>REGENCY</i>	Brak oceny takiego punktu końcowego w badaniach oceniających VCS+SOC
Czas do uzyskania odpowiedzi	Czas do uzyskania CRR, ocena w 76 tyg. – dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy <i>REGENCY</i> Czas do uzyskania ORR, czas do uzyskania CRR, ocena w 52 tyg. – drugorzędowe punkty końcowe <i>NOBILITY</i> (brak wyników) ⁵	Brak możliwości porównania, w badaniach oceniających VCS+SOC nie przedstawiono parametrów możliwych do zestawienia w porównaniu pośrednim ⁶
Zmiana poziomu przeciwciał anty-dsDNA	Średnia zmiana miana przeciwciał anty-dsDNA, względem wartości wyjściowej, ocena w 50 tyg. – dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy <i>REGENCY</i> ⁷ Średnia zmiana miana przeciwciał anty-dsDNA, względem wartości wyjściowej, ocena w 50 tyg. – drugorzędowy punkt końcowy <i>NOBILITY</i>	Brak możliwości porównania, ze względu na różnice w sposobie prezentacji danych w badaniach dla obinutuzumabu i komparatora ⁸

Punkt końcowy	Definicja i status punktu końcowego (badania <i>REGENCY</i> i/lub <i>NOBILITY</i>)	Uzasadnienie braku uwzględnienia tego punktu końcowego w porównaniu pośrednim
Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs)	<i>REGENCY</i> : średnia zmiana wyniku w skali FACIT-F, względem wartości wyjściowej (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) ⁹ <i>NOBILITY</i> : średnia zmiana wyniku w skali VAS, względem wartości wyjściowej (eksploracyjny punkt końcowy)	Brak możliwości porównania: w poszczególnych badaniach wykorzystano różne narzędzia służące do oceny jakości życia leczonych pacjentów (<i>REGENCY</i> : FACIT-F, <i>NOBILITY</i> : VAS; <i>AURORA-1</i> : Lupus Impact Tracker, LupusPRO, SF-36)
Czas trwania CRR	Czas od uzyskania CRR do utraty odpowiedzi (niespełnienie kryteriów odpowiedzi częściowej lub całkowitej) – eksploracyjny punkt końcowy <i>REGENCY</i> (brak wyników)	Brak oceny takiego punktu końcowego w badaniach oceniających VCS+SOC, brak dostępnych wyników ze strony obinutuzumabu
Inne nerkowe punkty końcowe	Eksploracyjne punkty końcowe <i>REGENCY</i> : Czas do zaostrzenia nefropatii toczniowej (tyg. 24-76) ¹⁰ , Czas do niekorzystnego zdarzenia nerkowego (ocena w 76 tyg.) ¹¹ Dodatkowe punkty końcowe <i>NOBILITY</i> : Odsetek pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\leq$ GGN, bez pogorszenia SCr o $>15\%$, pacjenci z nieaktywnym osadem moczu. ¹²	Brak oceny takich punktów końcowych w badaniach oceniających VCS+SOC
Zmiana poziomu UPCR	Średnia zmiana poziomu UPCR, względem wartości wyjściowej, ocena w 24, 50 i 76 tyg. – eksploracyjny punkt końcowy <i>REGENCY</i> (brak wyników) ¹³	Brak wyników ze strony obinutuzumabu, możliwych do zestawienia w porównaniu pośrednim
Inne parametry laboratoryjne	<i>REGENCY</i> : normalizacja parametrów służących do oceny aktywności TRU (C3 $<0,9$ g/l, C4 $<0,1$ g/l, anty-dsDNA >120 IU/ml), zmiana poziomu kom. B CD19+ w krwi obwodowej oraz zmiana poziomu IgG, odsetki pacjentów z deplecją kom. B <i>NOBILITY</i> : <i>REGENCY</i> : normalizacja parametrów służących do oceny aktywności TRU, zmiana poziomu kom. B CD19+ w krwi obwodowej oraz zmiana poziomu IgG, odsetki pacjentów z deplecją kom. B	Brak oceny takich punktów końcowych w badaniach oceniających VCS+SOC
Zmiana wyniku punktowego w skali oceny aktywności TRU	Średnia zmiana wyniku w skali SLEDAI-2K – dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy <i>REGENCY</i> ¹⁴	Brak możliwości porównania, ze względu na różnice dotyczące wykorzystanych skal oceny aktywności TRU: w badaniach oceniających OBI+SOC zastosowano skalę SLEDAI-2K, natomiast w próbach dla VCS+SOC: skalę SELENA-SLEDAI

- 1 ocena kluczowego drugorzędowego punktu końcowego była prowadzona w 76 tygodniu badania – wyniki przedstawione w publikacji głównej, w protokole zaplanowano również ocenę tego punktu końcowego w innych punktach czasowych – analizy eksploracyjne, brak wyników;
- 2 dodatkowo, ocena w 104 tygodniu (niestanowiąca przedmiotu zainteresowania w analizie własnej) – analiza eksploracyjna;
- 3 oraz ocena w 104 tyg.;
- 4 w badaniach dla woklosporyny wykonano analizy wykorzystujące inne punkty odcięcia definiujące zakładaną redukcję białkomoczu, jako wystarczająco zgodne definicje można uznać jedynie UPCR $<0,5$ mg/mg w badaniach dla OBI+SOC oraz UPCR $\leq 0,5$ mg/mg w badaniach dla VCS+SOC – analiza opisana w niniejszej analizie klinicznej (rozdział 6);
- 5 nie opublikowano wyników takiej analizy; dostępne były wyniki dla oceny wykonanej w 104 tyg.;
- 6 autorzy badania *AURA-LV* prowadzili ocenę „czasu do CRR”; jednak wartość HR dla sformułowanego w podobny sposób punktu końcowego zamieszczono jedynie w rejestrze badań klinicznych *clinicaltrials.gov* dla próby *AURA-LV*, wspomniany punkt końcowy opisano tam jako „czas do remisji całkowitej”, jednak podano, że w tym przypadku analizowano czas od podania pierwszej dawki VCS/PBO do czasu osiągnięcia UPCR $\leq 0,5$ mg/mg, przy braku stosowania leczenia ratunkowego. Ze względu na znaczące rozbieżności pomiędzy tym punktem końcowym, a punktem końcowym ocenianym w badaniu *REGENCY* (czas do wystąpienia CRR, obejmującego: UPCR $<0,5$ mg/mg (ocena w DZM), eGFR $\geq 85\%$ wartości wyjściowej oraz brak zdarzeń przerywających (stosowanie terapii ratunkowej, niepowodzenie leczenia, zgon lub przedwczesne wycofanie z badania) wykorzystanie tych danych w porównaniu pośrednim nie było możliwe;
- 7 dodatkowo, w ramach analiz eksploracyjnych prowadzono ocenę dla tego punktu końcowego w innych punktach czasowych.
- 8 w badaniach dla woklosporyny + SOC, zamiast średniego miana przeciwciał przedstawiono ich średnie stężenia;

- 9 dodatkowo w protokole *REGENCY* zaplanowano ocenę HRQoL za pomocą innych skal: SF-36 v2, PGA, SGA – analizy eksploracyjne, brak opublikowanych wyników;
- 10 zaostrzenie nefropatii toczniowej definiowano jako: zmniejszenie eGFR o >20% w porównaniu do wartości z 24 tygodnia u pacjentów z UPCR >1 g/g i/lub z wałeczkami komórkowymi, zwiększenie UPCR do jednej z następujących: >1 g/g (jeśli wartość w 24 tygodniu wyniosła <0,2 g/g), >2 g/g (jeśli wartość w 24 tygodniu to 0,2-1 g/g), podwojenie (jeśli wartość z 24 tygodnia wynosiła >1 g/g), otrzymanie terapii ratunkowej (z wyjątkiem wyłącznie ratunkowego stosowania glikokortykosteroidów);
- 11 niekorzystne zdarzenie nerkowe: zgon, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, niepowodzenie leczenia.
- 12 dodatkowo, oceniano następujące punkty końcowe: czas do niekorzystnego zdarzenia nerkowego, czas do zaostrzenia nefropatii toczniowej, czas do pierwszego spadku eGFR o 30%, względem wartości wyjściowej – ocena wyłącznie w 104 tyg., co nie stanowi przedmiotu zainteresowania niniejszej analizy;
- 13 w badaniu *NOBILITY* również prowadzono ocenę takiego punktu końcowego, jednak dostępne były tylko wyniki oceny prowadzonej w 104 tyg., niestanowiącej przedmiotu zainteresowania niniejszej analizy klinicznej;
- 14 w badaniu *NOBILITY* również zaplanowano ocenę takiego punktu końcowego, jednak w dostępnych źródłach nie odnaleziono wyników jego oceny w 52 tygodniu.

14.2 Charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badań AU-RORA-1 i AURA-LV

Tabela 73. Charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badań AURO-RA-1 i AURA-LV (Rovin 2021, Rovin 2019).

Parametr	AURORA-1		AURA-LV	
	VCS+SOC, N=179	PBO+SOC, N=178	VCS+SOC, N=89	PBO+SOC, N=88
Źródło danych	Rovin 2021		Rovin 2019	
Charakterystyka demograficzna				
Wiek				
Mediana (zakres) [lata]	31 (18-62)	32 (18-72)	bd.	bd.
Średnia (SD) [lata]	bd.	bd.	31,4 (11,8)	33,1 (10,0)
Płeć, n (%)				
Płeć męska	18 (10%)	26 (15%)	13 (14,6%)	15 (17,0%)
Płeć żeńska	161 (90%)	152 (85%)	76 (85,4%)	73 (83,0%)
Masa ciała				
Średnia (SD) [kg]	66,49 (17,07)	66,55 (16,11)	62,5 (16,7)	65,0 (16,3)
Rasa, n (%) ²				
Biała	68 (38%)	61 (34%)	30 (33,7%)	42 (47,7%)
Czarna	26 (15%)	19 (11%)	3 (3,4%)	5 (5,7%)
Azjatycka: ogółem	53 (30%)	56 (31%)	52 (58,4%)*	36 (41,0%)*
Azjatycka: subkontynent indyjski	bd.	bd.	22 (24,7%)	18 (20,5%)
Azjatycka: pozostałe regiony	bd.	bd.	30 (33,7%)	18 (20,5%)
Inna ¹	32 (18%)	42 (24%)	4 (4,5%)	5 (5,7%)
Przynależność etniczna, n (%) ²				
Hiszpańska lub Latynoska	57 (32%)	59 (33%)	9 (10,1%) ³	13 (14,8%) ³
Inna niż Hiszpańska lub Latynoska	122 (68%)	118 (66%)	80 (89,9%)	75 (85,2%)
Nieznana	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Region geograficzny, n (%)				
Ameryka	75 (42%) ⁴	74 (42%) ⁴	12 (13,5%) ⁵	19 (21,6%) ⁵
Europa	bd.	bd.	25 (28,1%) ⁶	34 (38,6%) ⁶
Europa i RPA	52 (29%)	52 (29%)	nd.	nd.
Azja	bd.	bd.	50 (58,4%) ⁷	35 (39,8%) ⁷
Rejon Azji i Pacyfiku	52 (29%)	52 (29%) ⁸	nd.	nd.
Charakterystyka kliniczna				
Przebieg choroby				

Parametr		AURORA-1		AURA-LV	
		VCS+SOC, N=179	PBO+SOC, N=178	VCS+SOC, N=89	PBO+SOC, N=88
Czas od rozpoznania TZN	Średnia (SD)	4,6 (5,1)	4,7 (4,9)	4,2 (5,1)	3,5 (4,0)
Czas od rozpoznania TRU	Średnia (SD)	6,6 (6,4)	6,9 (6,1)	bd.	bd.
Klasa nefropatii toczniowej, n (%)					
Klasa III/IV (bez współwystępowania klasy V)		111 (62,0%)*	106 (59,6%)*	56 (62,9%)	59 (67,0%)
Klasa III (wyłącznie)		20 (11%)	29 (16%)	bd.	bd.
Klasa IV (wyłącznie)		91 (51%)	77 (43%)	bd.	bd.
Klasa V (wyłącznie)		25 (14%)	25 (14%)	12 (13,5%)	13 (14,8%)
Klasa II + V		0 (0%)	1 (<1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Klasa III/IV z współwystępowaniem klasy V		43 (24,0%)*	46 (25,8%)*	21 (23,6%)	16 (18,2%)
Klasa III + V		24 (13%)	20 (11%)	bd.	bd.
Klasa IV + V		19 (11%)	26 (15%)	bd.	bd.
Wskaźnik filtracji kłębuszkowej [eGFR]					
eGFR	Średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	92,1 (30,6)	90,4 (29,0)	95,3 (28,4)	100,2 (27,1)
Kategoria eGFR, n (%)	≥60 ml/min/1,73 m ²	146 (82%)	144 (81%)	bd.	bd.
Białkomocz					
UPCR [mg/mg]	Średnia (SD)	4,14 (2,71)	3,87 (2,36)	5,16 (4,2)	4,43 (3,6) [N=87]
Markery aktywności choroby					
Składnik C3 dopełniacza	Średnia (SD) [mg/dl]	81,6 (34,73)	86,9 (36,42)	bd.	bd.
	<90 mg/dl, n (%)	105 (59%)	99 (55%)	bd.	bd.
Składnik C4 dopełniacza	Średnia (SD) [mg/dl]	16,6 (11,5)	16,8 (9,7)	bd.	bd.
	<10 mg/dl, n (%)	50 (28%)	45 (25%)	bd.	bd.
Przeciwciała anty-dsDNA	Średnia (SD) [IU/ml]	105,2 (127,7)	94,7 (124,4)	bd.	bd.
	>10 IU/ml, n (%)	133 (74%)	118 (66%)	bd.	bd.
Wynik SELENA-SLEDAI	Średnia (SD)	13,2 (6,5) [N=177]	11,8 (6,1) [N=177]	bd.	bd.
Stosowane leczenie, n (%)					
Stosowanie MMF podczas skriningu	Tak	100 (56%)	96 (54%)	31 (34,8%)	32 (36,4%)
	Nie	79 (44%)	82 (46%)	58 (65,2%)	56 (63,6%)

Parametr	AURORA-1		AURA-LV	
	VCS+SOC, N=179	PBO+SOC, N=178	VCS+SOC, N=89	PBO+SOC, N=88
Dawka MMF stosowana podczas skringingu, średnia (SD) [g/d]	bd.	bd.	1,2 (0,4)	1,2 (0,5)
1	w badaniu AURORA-1 rasy określone jako „inne” to: Indianie Ameryki, rdzenni mieszkańcy Alaski, rdzenni mieszkańcy Hawajów i wysp Pacyfiku, oraz inne lub mieszane (z wyjątkiem mieszanej rasy czarnej);			
2	w badaniu AURORA-1 rasę i przynależność etniczną oceniano <i>post-hoc</i> ;			
3	w publikacji <i>Rovin 2019</i> opisana wyłącznie jako „Hiszpańska”;			
4	w publikacji <i>Rovin 2021</i> opisane jako „Ameryka Północna i Ameryka Łacińska”;			
5	w tym: Ekwador, Gwatemala, Meksyk i USA;			
6	w tym: Białoruś, Bułgaria, Gruzja, Polska, Rosja, Serba, Hiszpania, Ukraina.			
7	w tym: Bangladesz, Sri Lanka (Azja: subkontynent indyjski) oraz Hong Kong, Korea, Filipiny, Singapur, Tajwan, Tajlandia (Azja: pozostałe regiony);			
8	brakujące dane dla jednego pacjenta.			

14.3 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

14.3.1 REGENCY

Tabela 74. Ocena ROB2 badania *REGENCY*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		REGENCY
Oceniane porównanie		OBI vs PBO
Oceniany punkt końcowy		CRR, Bezpieczeństwo
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		0
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, doniesienia konferencyjne, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IxRS)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	przydział pacjentów do grup losowy i zaślepiiony
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	charakterystyki włączonej populacji były zbalansowane między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	w badaniu wprowadzono podwójne zaślepienie, pacjenci nie mieli informacji o otrzymywanej interwencji
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	w badaniu wprowadzono podwójne zaślepienie, badacze, personel medyczny biorący udział w badaniu, sponsor nie mieli informacji o przydziale poszczególnych interwencji
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	bd.	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	bd.	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	bd.	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	bd.	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	CRR: ocena w populacji ITT, 100% pacjentów poddanych randomizacji Bezpieczeństwo: ocena w populacji mITT, 100,7% w OBI i 97,1% w PBO
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	bd.	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	bd.	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	bd.	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	CRR – punkt końcowy obiektywny, oceniany według podanej szczegółowej definicji opartej na laboratoryjnych kryteriach diagnostycznych i wywiadzie lekarskim; bezpieczeństwo – ocena AEs zgłaszanych przez pacjentów, ocena parametrów laboratoryjnych
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	taka sama w obu grupach
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	nie, utrzymywane było podwójne zaślepienie interwencji
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	bd.	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	bd.	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

14.3.2 NOBILITY

Tabela 75. Ocena ROB2 badania *NOBILITY*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	NOBILITY	
Oceniane porównanie	OBI vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	CRR, Bezpieczeństwo	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	0	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokoły badania, doniesienia konferencyjne, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi (IxRS)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	przydział pacjentów do grup losowy i zaślepiiony
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	charakterystyki włączonej populacji były zbalansowane między grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	w badaniu wprowadzono podwójne zaślepienie, pacjenci nie mieli informacji o otrzymywanej interwencji
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	w badaniu wprowadzono podwójne zaślepienie, badacze, personel medyczny biorący udział w badaniu, sponsor nie mieli informacji o przydziale poszczególnych interwencji
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	bd.	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	bd.	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	bd.	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	bd.	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	CRR: ocena w populacji ITT, 100% pacjentów poddanych randomizacji Bezpieczeństwo: ocena w populacji mITT, 100,7% w OBI i 97,1% w PBO

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	bd.	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	bd.	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	bd.	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	CRR – punkt końcowy obiektywny, oceniany według podanej szczegółowej definicji opartej na laboratoryjnych kryteriach diagnostycznych i wywiadzie lekarskim; bezpieczeństwo – ocena AEs zgłaszanych przez pacjentów, ocena parametrów laboratoryjnych
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	taka sama w obu grupach
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	nie, utrzymywane było podwójne zaślepienie interwencji
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	bd.	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	bd.	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

14.3.3 AURORA-1

Tabela 76. Ocena ROB2 badania AURORA-1.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	AURORA-1	
Oceniane porównanie	VCS+SOC vs PBO+SOC	
Oceniany punkt końcowy	CRR	
	Bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1 przeprowadzona przez zaślepiętego statystyka za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowych, ze stratyfikacją względem następujących czynników: klasa nefropatii toczniowej stwierdzona w biopsji nerek (czysta klasa V vs inne), stosowanie MMF podczas skriningu (tak vs nie) i region geograficzny (Ameryka Płn. vs Ameryka Łacińska vs Europa, RPA i rejon Azji i Pacyfiku).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1 została przeprowadzona przez zaślepiętego statystyka za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowych.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki włączonej populacji były zbalansowane między grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu wprowadzono podwójne zaślepienie, pacjenci nie mieli informacji o otrzymywanej interwencji. Zaślepienie utrzymywano przez cały czas trwania badania.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu wprowadzono podwójne zaślepienie, badacze oraz sponsor nie mieli informacji o przydziale poszczególnych interwencji. Zaślepienie utrzymywano przez cały czas trwania badania.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	ITT Populacja, która otrzymała co najmniej jedną dawkę leku.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Ocena w populacji ITT, 100% pacjentów poddanych randomizacji. Ocena w populacji leczonej, obejmującej ponad 99% chorych poddanych randomizacji: 99,4% pacjentów z grupy interwencji oraz 100% pacjentów z grupy kontrolnej.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Punkt końcowy obiektywny, oparty na laboratoryjnych kryteriach diagnostycznych, definicja punktu końcowego zgodna z obowiązującymi wytycznymi. Występowanie zdarzeń niepożądanych raportowane przez pacjentów.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była taka sama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Nie. W badaniu wprowadzono podwójne zaślepienie, obejmujące badaczy oraz sponsora. Nie. W badaniu wprowadzono podwójne zaślepienie, obejmujące pacjentów, a także badaczy oraz sponsora.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
	Niskie	

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

14.3.4 AURA-LV

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	AURA-LV	
Oceniane porównanie	VCS+SOC vs PBO+SOC	
Oceniany punkt końcowy	CRR	
	Bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokoły badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa w stosunku 2:2:1:1 przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowych, ze stratyfikacją względem następujących czynników: klasa nefropatii toczniowej stwierdzona w biopsji nerek (klasa V vs inne) i stosowanie MMF podczas skriningu (tak vs nie).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Centralna randomizacja blokowa w stosunku 2:2:1:1 przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowych,
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Większość wyjściowych charakterystyk włączonej populacji nie różniła się pomiędzy grupami, obecność niewielkich różnic nie sugeruje zaburzenia procesu randomizacji.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu wprowadzono podwójne zaślepienie, pacjenci nie mieli informacji o otrzymywanej interwencji.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu wprowadzono podwójne zaślepienie, personel badania nie miał informacji o przydziale poszczególnych interwencji.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	ITT Populacja, która otrzymała co najmniej jedną dawkę leku.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
	Tak	Ocena w populacji ITT, 100% pacjentów poddanych randomizacji.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?		Ocena w populacji leczonej, obejmującej 100% chorych poddanych randomizacji.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Punkt końcowy obiektywny, oparty na laboratoryjnych kryteriach diagnostycznych, definicja punktu końcowego zgodna z obowiązującymi wytycznymi. Występowanie zdarzeń niepożądanych raportowane przez pacjentów.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była taka sama w obu grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Nie. W badaniu wprowadzono podwójne zaślepienie, obejmujące cały personel. Nie. W badaniu wprowadzono podwójne zaślepienie, obejmujące pacjentów, a także cały personel.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

14.4 Opis skal wykorzystanych w raporcie

14.4.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (Sterne 2019, Higgins 2024).

Tabela 77. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie</u>
3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie</u>
(Jeśli N/PN w 3.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	<u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> /brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odśledzeniem danych do analizy?	<u>tak</u> / <u>prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/ <u>nie</u> /brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.
 Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.
 ^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;
 & pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 78. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 79. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwe N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.				
2.6a.	2.7a.			-
T/PT	ND			Niskie
N/PN/BI	N/PN			Pośrednie
N/PN/BI	T/PT/BI			Wysokie
Ostateczna ocena				
Ocena w części pierwszej	Ocena w części drugiej			-
Niskie	Niskie			Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokie				Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części				Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 80. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND		Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT		Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT		Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna			T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI		Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI		Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna			N/PN/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 81. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 82. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 83. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

14.4.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 84. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
• Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

14.4.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. *Quality Assessment Tool for Case Series Studies*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 9 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2021*).

Tabela 85. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Nr	Kryteria	Tak	Nie	Inne (CD, NR, NA)
1.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?			
2.	Czy populacja badania została jasno i w pełni opisana, włącznie z definicją przypadku?			
3.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?			
4.	Czy uczestnicy byli porównywalni (<i>comparable</i>)?			
5.	Czy interwencja została jasno opisana?			
6.	Czy miary wyników były jasno zdefiniowane, zwalidowane, wiarygodne i wdrożone w sposób spójny (<i>clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently</i>) u wszystkich uczestników badania?			

Nr	Kryteria	Tak	Nie	Inne (CD, NR, NA)
7.	Czy długość okresu obserwacji była odpowiednia?			
8.	Czy metody statystyczne zostały dobrze opisane?			
9.	Czy wyniki zostały dobrze opisane?			

Ocena jakości (Dobra, Umiarkowana, Słaba);
Dodatkowe komentarze (jeśli ocena „Słaba”, proszę podać powód);
CD – nie można określić; NA – nie dotyczy; NR – brak danych.

14.4.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 86. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*
 - w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
 - wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
 - brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
 - dobrani w inny sposób
 - brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
 - wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
 - ustrukturyzowany wywiad*
 - spontaniczne raportowanie
 - brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
 - tak*
 - nie

Czynniki zakłócające

- Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
 - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
 - tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
 - łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
 - spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
 - tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
 - nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
 - tak*
 - niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
 - odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
 - nie podano

Tabela 87. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów
1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób? - tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)* - tak, np. łączenie rekordów (<i>rekord linkage</i>) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów - brak opisu 2. Reprezentatywność grupy klinicznej - seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków* - możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona 3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej - pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej* - pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej - brak opisu 4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej? - brak choroby w wywiadzie* - brak opisu
Czynniki zakłócające
1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)* - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ekspozycja
1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny? - wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)* - ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy* - ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia - spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna - brak opisu 2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej? - tak* - nie 3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy - ten sam odsetek pacjentów w obu grupach* - opis pacjentów z brakiem odpowiedzi - rózne odsetki w obu grupach lub brak opisu

14.4.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

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

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawanyymi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy

autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 88. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	• populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
			<u>Komentarz:</u> czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach,

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\%$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : - szczegółowo populację - szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) - warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) - ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	RCTs	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz
		braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz
		błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	RCTs	
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: - przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie - zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performer quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>		
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – *ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecane leczenie nie musi

pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

14.5 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 89. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.

Izcovich 2025	Jiang 2023	Tian 2024	Khan 2026
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]			
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]			
SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu został zarejestrowany w bazie danych PROSPERO (CRD42024560147).	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu	SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki znajduje się w bazie danych PROSPERO (CRD42023445632).	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]			
NIE SPEŁNIONO Do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT, nie uzasadniono takiego wyboru.	SPEŁNIONO Do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT, nie uzasadniono takiego wyboru.	SPEŁNIONO Do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT, nie uzasadniono takiego wyboru.	SPEŁNIONO Do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT, nie uzasadniono takiego wyboru.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]			
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: MEDLINE, EMBASE i LILACS (do 7 lutego 2025 r.) Dodatkowo, przejrano Google Scholar i sprawdzono listy referencji zidentyfikowanych przeglądów systematycznych. Podano słowa kluczowe, nie przedstawiono zastosowanych kwerend wyszukiwania. Nie podano informacji o zastosowanych restrykcjach językowych.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, z uwzględnieniem doniesień konferencyjnych, rejestrów badań klinicznych i list referencyjnych, dla badań potencjalnie spełniających kryteria włączenia (do 10 lipca 2022 r.) Dodatkowo przeszukano rejestr ClinicalTrials.gov. Przejrano listy referencji włączonych publikacji. Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących statusu ani języka publikacji.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: EMBASE, Web of Science, PubMed, Cochrane Library (do 30 sierpnia 2023 r.). Wyszukiwaniem objęto rekordy konferencyjne oraz listy referencji. Dodatkowo przejrano rejestr ClinicalTrials.gov. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących statusu ani języka publikacji. Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: Pubmed, Embase, Cochrane Central (do 2 marca 2025). Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie podano informacji o zastosowanych restrykcjach językowych.
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]			
SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne były rozwiązywane przez trzeciego analityka.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne były rozwiązywane przez trzeciego analityka.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]			
SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków; kwestie sporne rozstrzygano w drodze dyskusji albo konsultacji z trzecią osobą.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne były rozwiązywane przez trzeciego analityka.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana niezależnie przez 2 badaczy; kwestie sporne były rozwiązywane w drodze dyskusji albo konsultacji z trzecią osobą.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji na temat ekstrakcji danych.

Izcovich 2025	Jiang 2023	Tian 2024	Khan 2026
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]			
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	SPEŁNIONO Przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]			
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Podano najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki włączonych badań, jednak opis nie był wystarczająco szczegółowy, aby przyznano pełną punktację.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Podano najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki włączonych badań, jednak opis nie był wystarczająco szczegółowy, aby przyznano pełną punktację.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Podano najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki włączonych badań, jednak opis nie był wystarczająco szczegółowy, aby przyznano pełną punktację.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Podano najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki włączonych badań, jednak opis nie był wystarczająco szczegółowy, aby przyznano pełną punktację.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji czynniki zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]			
SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]			
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]			
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]			
NIE SPEŁNIONO Autorzy przeglądu nie wykonali analizy możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	NIE SPEŁNIONO Autorzy przeglądu nie wykonali analizy możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	NIE SPEŁNIONO Autorzy przeglądu nie wykonali analizy możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]			
NIE SPEŁNIONO Autorzy przeglądu nie wykonali analizy możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	NIE SPEŁNIONO Autorzy przeglądu nie wykonali analizy możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	NIE SPEŁNIONO Autorzy przeglądu nie wykonali analizy możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]			
NIE SPEŁNIONO Autorzy oceniali występowanie różnic pomiędzy analizowanymi badaniami, jednak nie przedyskutowano przypadków zaobserwowanej heterogeniczności.	NIE SPEŁNIONO Autorzy oceniali występowanie różnic pomiędzy analizowanymi badaniami, jednak nie przedyskutowano przypadków zaobserwowanej heterogeniczności.	SPEŁNIONO Według autorów, nie stwierdzono istotnej heterogeniczności między badaniami, a występujące różnice nie wpłynęły na wiarygodność oszacowań.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji na temat heterogeniczności włączonych badań.

Izcovich 2025	Jiang 2023	Tian 2024	Khan 2026
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]			
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]			
NIE SPEŁNIONO Autorzy przedstawili potencjalne konflikty interesów, nie podano źródeł finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, brak wewnętrznych źródeł finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy nie podali informacji na temat potencjalnych konfliktów interesów, nie podano źródeł finansowania przeglądu.
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

14.6 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Badanie *REGENCY* (NCT04221477)

- 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. Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Active Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2025; 392(15):1471-1483. DOI:10.1056/NEJMoa2410965
- Rovin 2025**
[doniesienie konf. – abstrakt]
Rovin BH, Furie RA, Garg JP, et al. RESULTS FROM THE *REGENCY* TRIAL ASSESSING EFFICACY AND SAFETY OF OBINUTUZUMAB IN ACTIVE LUPUS NEPHRITIS. 4e *Journal of Rheumatology* 2025;52 Suppl 1:1–269. Abstract 0025 / #750.
- Rovin 2025a**
[doniesienie konf. – abstrakt, prezentacja]
Rovin BH, Pendergraft WF, Lightstone L, Amoura Z, Furie RA, Hassan I, Yoo B, Martins E, Hans AC, Omachi TA, Schindler T, Garg J, Henes J, Malvar A. OP0006 OBINUTUZUMAB DEMONSTRATES CONSISTENT BENEFIT ACROSS NUMEROUS PRIMARY ENDPOINT DEFINITIONS USING *REGENCY* STUDY RESULTS OF PATIENTS WITH ACTIVE LUPUS NEPHRITIS. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 84, S1, June 2025.
- Rovin 2025b**
[doniesienie konf. – abstrakt, plakat, prezentacja]
Rovin BH, Pendergraft WF, Lightstone L, Daugas E, Furie RA, Omachi TA, Hassan I, Martins E, Schindler T, Garg JP, Quintana Porras LF, Leszczyński P, Malvar A. POS0321 KIDNEY-RELATED OUTCOMES WITH OBINUTUZUMAB IN PATIENTS WITH ACTIVE LUPUS NEPHRITIS: A PRE-SPECIFIED EXPLORATORY ANALYSIS OF THE *REGENCY* STUDY. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 84, S1, June 2025, 580-581.
- Rovin 2025c**
[doniesienie konf. – abstrakt, plakat]
Rovin B, Garg J, Furie R, Jones R, Saxena A, Esposito P, Martins E, Petry C, Frey N, Yoo B, Hassan I, Schindler T, Omachi T, Pendergraft W, Santiago M, Martínez GA, Malvar A. 0650. Obinutuzumab Demonstrates Steroid-Sparing Effects and Consistent Benefit In Patients with Lupus Nephritis When Using Multiple Primary Endpoint Definitions: A Secondary Analysis of Phase III Trial Results. *American College of Rheumatology. ACR Convergence 2025*.
- Rovin 2025d**
[doniesienie konf. – abstrakt, plakat]
Rovin BH, Martins E, Austin CD, et al. LB13 OBINUTUZUMAB LEADS TO DEEP B-CELL DEPLETION IN THE KIDNEY PARENCHYMA OF PATIENTS WITH LUPUS NEPHRITIS: AN EXPLORATORY ANALYSIS OF THE *REGENCY* TRIAL. *ACR Convergence 2025*; October 24-29, 2025; Chicago, USA
- Rovin 2025e**
[doniesienie konf. – abstrakt, prezentacja]
Rovin BH, Alberton V, Martins E, et al. Beyond Clinical Response in the *REGENCY* Trial: The Impact of Obinutuzumab on Histologic Remission in Active Lupus Nephritis. *Nephrology, Rheumatology, Lupus nephritis, ASN-Kidney-Week-2025*, November 08, 2025, Abstract: SA-OR084, doi: 10.1681/ASN.2025ap9ae1n1
Dostępne on-line: <https://ter.li/ew38us>
- Furie 2025a**
[doniesienie konf. – abstrakt, plakat]
Furie R, Parodis I, Jones R, Hwang O, Au-Yeung A, Hassan I, Mao HA, Garg JP. 0664. Pharmacodynamic Effects of Obinutuzumab on B cells and Serological Markers in Patients With Active Lupus Nephritis: Results From a Phase III Trial. *American College of Rheumatology. ACR Convergence 2025. Annals of the Rheumatic Diseases, Scientific Abstracts, Volume 84, Supplement 12236-2237, June 2025. ABS0857.*
DOI:10.1016/j.ard.2025.06.1895
Dostęp on-line: [https://ard.eular.org/article/S0003-4967\(25\)03948-2/abstract](https://ard.eular.org/article/S0003-4967(25)03948-2/abstract)
- Jones 2025**
[doniesienie konf. – plakat]
Jones RB, Rovin B, Sehgal H, Kirchner P, Yoo B, Hassan I, Schindler T, Martins E, Pendergraft WF, Garg J, Vital E, Lightstone L, #1491 Low rate of infusion-related reactions and high treatment adherence with obinutuzumab in patients with active lupus nephritis: analysis of the *NOBILITY* and *REGENCY* studies, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 40, S3, October 2025.

Badanie *NOBILITY* (NCT02550652)

Furie 2022a	Furie RA, Aroca G, Cascino MD, Garg JP, Rovin BH, Alvarez A, Fragoso-Loyo H, Zuta-Santillan E, Schindler T, Brunetta P, Looney CM, Hassan I, Malvar A. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Ann Rheum Dis</i> 2022; 81(1):100-107. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-220920
Rovin 2024	Rovin BH, Furie RA, Ross Terres JA, Giang S, Schindler T, Turchetta A, Garg JP, Pendergraft WF 3rd, Malvar A. Kidney Outcomes and Preservation of Kidney Function With Obinutuzumab in Patients With Lupus Nephritis: A Post Hoc Analysis of the <i>NOBILITY</i> Trial. <i>Arthritis Rheumatol</i> 2024; 76(2):247-254. DOI:10.1002/art.42734
Furie 2019 [doniesienie konf. – abstrakt]	Furie R, Aroca G, Alvarez A, Fragoso-Loyo H, Santillán EZ, Rovin B, Schindler T, Hassan I, Cascino M, Garg JP, Malvar A. ABS 939. A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Obinutuzumab or Placebo in Combination with Mycophenolate Mofetil in Patients with Active Class III or IV Lupus Nephritis. 2019 ACR/ARP Annual Meeting.
Furie 2024 [doniesienie konf. – abstrakt, plakat]	Furie R, Ross Terres JA, Martins E, Hassan I, Schindler T, Garg J, Pendergraft III WF, Malvar A, Rovin B. 0659. Obinutuzumab Benefits Patients with Active Lupus Nephritis Irrespective of Baseline Proteinuria Severity: A Post Hoc Analysis of a Phase II Trial. American College of Rheumatology. ACR Convergence 2024.
Mejía-Vilet 2025 [doniesienie konf. – abstrakt, plakat]	Mejía-Vilet JM, Clarke HJ, Lanza B, et al. Effects of obinutuzumab on urinary renal biomarkers in lupus nephritis: a post hoc exploratory analysis of the phase II nobility study. ERA congress, Vienna & Virtual, June 4-7, 2025, Dostępne on-line: https://ter.li/365q45 . Abstract citation ID: gfaf116.1294
Rovin 2023 [doniesienie konf. - prezentacja]	Rovin B, Ross Terres J, Giang S, Schindler T, Turchetta A, Garg J, Furie R, Pendergraft III WF, Malvar A. 0784. Kidney-Related Outcomes and Steroid-Sparing Effects in Patients with Active Lupus Nephritis Treated with Obinutuzumab: A Post Hoc Analysis of a Phase 2 Trial. American College of Rheumatology. ACR Convergence 2023.
Vital 2025 [doniesienie konf. – abstrakt, plakat]	Vital EM, Vargas B, Rae J, Wang T, Hackney J, Looney CM, Pendergraft III WM, Lightstone L, Rovin BH, Furie RA, Raghu H. POS0966 OBINUTUZUMAB SHOWS PROMISE IN LUPUS NEPHRITIS REGARDLESS OF BASELINE SEROLOGICAL BIOMARKERS: AN EXPLORATORY POST HOC ANALYSIS OF THE PHASE II <i>NOBILITY</i> STUDY. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 84, S1, June 2025, Pages 1085-1086.
Amoura 2020 [doniesienie konf. – abstrakt]	Amoura Z, Rémy P, Quintana Porras LF, Chiche L, Chauveau D, Roccatello D, Furie R, Schindler T, Garg J, Cascino MD, Rovin BH, Doria A. OP0166: ALTERNATIVE RENAL RESPONSE DEFINITIONS IN A RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL OF OBINUTUZUMAB FOR PROLIFERATIVE LUPUS NEPHRITIS. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 79, S 1, 104. June 2020.
Vital 2024 [doniesienie konf. – abstrakt, prezenta- cja]	Vital EM, Tas SW, Malvar A, Looney CM, Raghu H, Anania VG, Mao HA, Wang T, Williams S, Schindler T, Martins E, Ross Terres JA, Pendergraft III WF, Furie RA. OP0077 LONGITUDINAL ASSESSMENT OF BIOMARKERS IN <i>NOBILITY</i> , A RANDOMIZED, PHASE II CLINICAL TRIAL OF OBINUTUZUMAB FOR TREATMENT OF PROLIFERATIVE LUPUS NEPHRITIS. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 83, S1, 140. June 2024.
Jones 2025 [doniesienie konf. – plakat]	Jones RB, Rovin B, Sehgal H, Kirchner P, Yoo B, Hassan I, Schindler T, Martins E, Pendergraft WF, Garg J, Vital E, Lightstone L, #1491 Low rate of infusion-related reactions and high treatment adherence with obinutuzumab in patients with active lupus nephritis: analysis of the <i>NOBILITY</i> and <i>REGENCY</i> studies, <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> , Volume 40, Issue Supplement_3, October 2025.
CT 2024	ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Obinutuzumab Compared With Placebo in Participants With Lupus Nephritis (LN).

Dostępne on-line pod adresem: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02550652?term=NCT02550652&rank=1>
Data ostatniego dostępu: 27.11.2025 r.

Badanie AURORA-1&2 (NCT03021499, NCT03597464)

- Rovin 2021** Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J, Gibson K, Kaplan J, Lisk L, Navarra S, Parikh SV, Randhawa S, Solomons N, Huizinga RB. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397(10289):2070-2080. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00578-X
- 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; 76(1):59-67. DOI:10.1002/art.42657
- Arriens 2023** Arriens C, Teng YKO, Ginzler EM, Parikh SV, Askanase AD, Saxena A, Gibson K, Caster DJ, Atsumi T, Lisk L, Randhawa S, Gluck R, Solomons N, Huizinga RB. Update on the Efficacy and Safety Profile of Voclosporin: An Integrated Analysis of Clinical Trials in Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2023; 75(7):1399-1408. DOI:10.1002/acr.25007
- EPAR Lupkynis 2022** European Medicines Agency. Assessment report. Lupkynis. Procedure No. EMEA/H/C/005256/0000. 21 July 2022. EMA/681286/2022. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lupkynis-epar-public-assessment-report_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 27.11.2025 r.
- Saxena 2021 [doniesienie konf.]** Saxena A, Mina-Osorio P, Mela C, Berardi V. POS0681 VOCLOSPORIN FOR LUPUS NEPHRITIS: INTERIM ANALYSIS OF THE AURORA 2 EXTENSION STUDY. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Volume 80, Supplement 1, June 2021, Pages 585-586
- CT 2023** ClinicalTrials.gov. Aurinia Renal Response in Active Lupus With Voclosporin (AURORA). Dostępne on-line pod adresem: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03021499?term=NCT03021499&rank=1>
Data ostatniego dostępu: 27.11.2025 r.
- CT 2022** ClinicalTrials.gov. Aurinia Renal Assessments 2: Aurinia Renal Response in Lupus With Voclosporin (AURORA 2). Dostępne on-line pod adresem: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03597464?term=NCT03597464&rank=1>
Data ostatniego dostępu: 27.11.2025 r.

Badanie AURA-LV (NCT02141672)

- Rovin 2019** Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF 3rd, Dooley MA, Tumlin J, Romero-Diaz J, Ly-senko L, Navarra SV, Huizinga RB. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int* 2019; 95(1):219-231. DOI:10.1016/j.kint.2018.08.025
- Arriens 2023** Arriens C, Teng YKO, Ginzler EM, Parikh SV, Askanase AD, Saxena A, Gibson K, Caster DJ, Atsumi T, Lisk L, Randhawa S, Gluck R, Solomons N, Huizinga RB. Update on the Efficacy and Safety Profile of Voclosporin: An Integrated Analysis of Clinical Trials in Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2023; 75(7):1399-1408. DOI:10.1002/acr.25007
- EPAR Lupkynis 2022** European Medicines Agency. Assessment report. Lupkynis. Procedure No. EMEA/H/C/005256/0000. 21 July 2022. EMA/681286/2022. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lupkynis-epar-public-assessment-report_en.pdf

CT 2021

Data ostatniego dostępu: 27.11.2025 r.

ClinicalTrials.gov. *AURA-LV: Aurinia Urinary Protein Reduction Active - Lupus With Voclosporin (AURA-LV) (AURA-LV)*.

Dostępne on-line pod adresem: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02141672?term=NCT02141672&rank=1>

Data ostatniego dostępu: 27.11.2025 r.

14.7 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Afshinnia F, Rajendiran TM, Byun J, Arnipalli MS, Rehaume LM, Cross JL, Huizinga RB, Pennathur S. Voclosporin Induces Systemic Lipidomic Alterations: Implications for Lupus Nephritis Remission. *Kidney Int Rep* (2024); <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.04.069>.

Arends EJ, Meziyerh S, Moes DJAR, Kamerling SWA, van der Kooy S, Ogando NS, Snijder EJ, van Hemert M, Visser LG, Feltkamp MCW, Claas ECJ, Rabelink TJ, van Kooten C, de Vries APJ, Teng YKO. Voclosporin and the Antiviral Effect Against SARS-CoV-2 in Immunocompromised Kidney Patients. *Kidney Int Rep* 2023; 8(12):2654-2664. DOI:10.1016/j.ekir.2023.09.003

Menn-Josephy H, Hodge LS, Birardi V, Leher H. Efficacy of Voclosporin in Proliferative Lupus Nephritis with High Levels of Proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2024; 19(3):309-318. DOI:10.2215/CJN.0000000000000297

Rovin BH, Cassol C, Parikh SV, Saxena A, Solomons N, Birardi V, Yap E, Abner CW, Jayne DRW, Huizinga RB. Effect of Long-Term Voclosporin Treatment on Renal Histology in Patients With Active Lupus Nephritis With Repeat Renal Biopsies. *Arthritis Rheumatol* 2025. DOI:10.1002/art.43209

Rubio J, Kyttaris V. Journal Club: Efficacy and Safety of Voclosporin Versus Placebo for Lupus Nephritis (AURORA 1): A Double-Blind, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *ACR Open Rheumatol* 2021; 3(12):827-831. DOI:10.1002/acr2.11338

Wu C, Wang Y, Chen S, Lin Y, Du F, Wang X, Chen S, Lu L, Ye S, Ding H, Fu Q. Obinutuzumab in systemic lupus erythematosus: a real-world experience. *Front Immunol* 2025; 16:1702550. DOI:10.3389/fimmu.2025.1702550

Brak poszukiwanych wyników - publikacja rozpatrywana pod względem zasadności włączenia do porównania pośredniego; praca opisuje dodatkowe badanie (substudy) przeprowadzone w celu oceny zmian w profilu lipidów krążących w surowicy oraz ich związku z odpowiedzią nerkową; substudy przeprowadzono na małej subpopulacji pacjentów, wylosowanej z populacji badania AURORA 1 (N = 58 z 357 pacjentów włączonych do badania AURORA 1 [16%]); tymczasem na potrzeby porównania pośredniego poszukiwano wyników odnoszących się do populacji całkowitej. Co więcej, biorąc pod uwagę dostępność danych ze strony obinutuzumabu, uwzględnienie opisywanych punktów końcowych w porównaniu pośrednim nie było możliwe

Brak poszukiwanych wyników - publikacja rozpatrywana pod kątem zasadności włączenia do porównania pośredniego; praca opisuje wpływ woklosporyny na ryzyko zakażeń SARS-CoV2, w oparciu o wyniki badania RCT przeprowadzonego w populacji pacjentów, którzy przeżyli transplantację nerek (woklosporyna vs takrolimus) oraz, dodatkowo, próby AURORA-2, włączającej pacjentów z aktywnym TZN (woklosporyna+SOC vs placebo+SOC), praca nie zawiera wyników, które mogłyby zostać włączone do porównania pośredniego (dla badania AURORA-2 raportowano częstość występowania potwierdzonych przypadków zakażeń SARS-CoV2 i zgonów z tym związanych, natomiast w przypadku badań dla obinutuzumabu nie podano takich danych).

Brak poszukiwanych wyników - publikacja rozpatrywana pod kątem zasadności włączenia do porównania pośredniego; publikacja dodatkowa do badania AURORA-1, która opisuje wyniki analizy post-hoc badającej skuteczność i bezpieczeństwo woklosporyny w podgrupie pacjentów z UPCR ≥ 3 g/g (i dodatkowo, w dopełniającej podgrupie chorych z UPCR < 3 g/g). Zgodnie z przyjętymi założeniami, w porównaniu pośrednim nie uwzględniano analizy w podgrupach, wyodrębnionych z populacji ogólnej badania, w związku z czym żadne wyniki przedstawione w niniejszej publikacji nie mogłyby zostać uwzględnione w analizie własnej.

Brak poszukiwanych wyników - publikacja rozpatrywana pod względem zasadności włączenia do porównania pośredniego; praca opisuje dodatkowe badanie (substudy) przeprowadzone w celu oceny wpływu woklosporyny na histopatologię nerek w populacji programu badań klinicznych AURORA (AURORA 1 i kontynuacja w AURORA 2), oceniających efektywność kliniczną woklosporyny (+SOC) u pacjentów z LN; do opisywanego badania włączono tylko 26 chorych (na 357 poddanych randomizacji w badaniu AURORA 1 i 216 kontynuujących w protokole AURORA 2), którzy wyrazili zgodę na powtórny biopsję nerki, a materiał z biopsji był wystarczający do oceny zaplanowanych wskaźników aktywności i przewlekłości zmian histologicznych, natomiast na potrzeby porównania pośredniego poszukiwano wyników odnoszących się do populacji całkowitej badań. Co więcej, biorąc pod uwagę dostępność danych ze strony obinutuzumabu, uwzględnienie opisywanych punktów końcowych w porównaniu pośrednim nie było możliwe.

Typ publikacji - opracowanie wtórne, zawierające krytyczne omówienie metodyki i wyników badania AURORA 1, oceniającego woklosporynę w leczeniu LN; artykuł nie zawiera nowych, pierwotnych wyników tego badania.

Nieprawidłowy schemat dawkowania interwencji - badanie RWE, w którym oceniano podanie 1 dawki obinutuzumabu 56 chorym na TRU (spośród których tylko 26,8% miało również diagnozę TZN) – chorym podano jedną dawkę leku a ocenę wykonano do 48 tygodni później (wg zaleceń ChPL dawkowanie obinutuzumabu rozpoczyna się od podania pojedynczych dawek leku w 1. dniu, potem w tygodniach 2, 24, 26, a następnie co 6 miesięcy) – taki schemat dawkowania jest

niezgodny z zaleceniem; ponadto należy zwrócić uwagę, że spośród 56 ocenianych pacjentów, tylko 5 (26,8%) miało również diagnozę TZN

14.8 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Chen 2023** Chen P, Zhou Y, Wu L, Chen S, Han F. Efficacy and Safety of Biologic Agents for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Rheumatol* 2023; 29(2):95-100. DOI:10.1097/RHU.0000000000001877
- Izcovich 2025** Izcovich A, Tortosa F, Bengolea A, Pissinis MM, Ragusa M, Fielli M, Agnoletti C, Quintana R, Malvar A, Scolnik M, Bonfá E, Borba EF, Monticelo OA, dos Reis-Neto ET, Massardo L, Gómez-Puerta JA, Toro-Gutiérrez CE, Esquivel-Valerio JA, Loyo HF, Mejia-Vilet JM, Alarcón GS, Ugarte-Gil MF, Pons-Estel BA, Pons-Estel G. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Initial Treatments for Lupus Nephritis. *Kidney Intl Rep* 2025; 10(9):2977-2990. DOI:10.1016/j.ekir.2025.06.047
- Jiang 2023** Jiang N, Jin S, Yu C, Zhao J, Wang Q, Tian X, Li M, Zeng X. Efficacy and safety of immunosuppressive agents for adults with lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *Front Immunol* 2023; 14:1232244. DOI:10.3389/fimmu.2023.1232244
- Khan 2026** Khan A, Rath S, Khadim S, Ullah Z, Junaid M, Halim SA, Cheema AAA. Obinutuzumab in Patients With Active Lupus Nephritis: A Meta-Analysis. *Am J Ther* 2026; 33(1):e115-e118. DOI:10.1097/MJT.0000000000001988
- Lee 2023** Lee YH, Song GG. Comparative Efficacy and Safety of Biological Agents in the Treatment of Lupus Nephritis: A Network Meta-Analysis. *Pharmacology* 2023; 108(1):17-26. DOI:10.1159/000527223
- Li 2023** Li F, Cui W, Huang G, Tian Y, Zhang X, He W, Sun Q, Zhao X, Zhao Y, Li D, Liu X, Liu X. Efficacy and safety of novel biologics in the treatment of lupus nephritis based on registered clinical trials: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Exp Med* 2023; 23(7):3011-3018. DOI:10.1007/s10238-023-01132-y
- Liu 2024** Liu X, Chen X, Yang C, Li R, Chen X, Li Q. Biologics for the treatment of lupus nephritis: a Bayesian network meta-regression analysis. *Front Immunol* 2024; 15:1445814. DOI:10.3389/fimmu.2024.1445814
- Sammaritano 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 Care Res* 2025; 77(9):1045-1065. DOI:10.1002/acr.25528
- Tian 2024** Tian GQ, Li ZQ. Efficacy and safety of biologics, multitarget therapy, and standard therapy for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ren Fail* 2024; 46(2):2395451. DOI:10.1080/0886022X.2024.2395451
- Zhao 2024** Zhao X, Yang SQ, Li M, Wang YG. Effectiveness and safety of B cell-targeting biologics in the treatment of lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ren Fail* 2024; 46(2):2416605. DOI:10.1080/0886022X.2024.2416605

14.9 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Dong Y, Shi J, Wang S, Liu Y, Yu S, Zhao L. The efficacy of immunosuppressive drugs induction therapy for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ren Fail* 2023; 45(2):2290365. DOI:10.1080/0886022X.2023.2290365

Figuerola-Parra G, Putman MS, Crowson CS, Duarte-García A. Fragility of randomised controlled trials for systemic lupus erythematosus and lupus nephritis therapies. *Lupus Sci Med* 2024; 11(1). DOI:10.1136/lupus-2023-001068

Gao Y, Wang Y, Li R, Zhou X. Comprehensive Analysis of Clinical Trials Registration for Lupus Nephritis Therapy on ClinicalTrials.gov. *Front Med* 2021; 8. DOI:10.3389/fmed.2021.680302

Kale A, Lech M, Anders HJ, Gaikwad AB. Lupus Nephritis: New and Emerging Biologic and Targeted Therapies. *BioDrugs* 2023; 37(4):463-475. DOI:10.1007/s40259-023-00597-3

Kato H, Kahlenberg JM. Emerging biologic therapies for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2024;36(3):169-175. DOI:10.1097/BOR.0000000000001003

Kostopoulou M, Fanouriakis A, Cheema K, Boletis J, Bertsias G, Jayne D, Boumpas DT. Management of lupus nephritis: A systematic literature review informing the 2019 update of the joint EULAR and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations. *RMD Open* 2020; 6(2). DOI:10.1136/rmdopen-2020-001263

Kostopoulou M, Mukhtyar CB, Bertsias G, Boumpas DT, Fanouriakis A. Management of systemic lupus erythematosus: a systematic literature review informing the 2023 update of the EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis* 2024; 83(11):1489-1501. DOI:10.1136/ard-2023-225319

Kostopoulou M, Pitsigavdaki S, Bertsias G. Lupus Nephritis: Improving Treatment Options. *Drugs* 2022; 82(7):735-748. DOI:10.1007/s40265-022-01715-1

Krustev E, Clarke AE, Barber MRW. B cell depletion and inhibition in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol* 2023; 19(1):55-70. DOI:10.1080/1744666X.2023.2145281

Lee YH, Song GG. Multitarget therapy versus monotherapy as induction treatment for lupus nephritis: A meta-analysis of randomized controlled trials.

Niewłaściwa interwencja - przegląd systematyczny badań klinicznych z metaanalizą sieciową, mający na celu porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leków immunosupresyjnych w leczeniu LN; autorzy przeglądu zaznaczyli, że z uwagi na mocne zalecenia stosowania belimumabu lub woklosporyny, jak leków dodanych do standardowych immunosupresantów, wydane przez EULAR w 2023 roku, w przeglądzie uwzględniono także belimumab; do przeglądu włączono badania oceniające woklosporynę, leflunamid, azatioprynę, cyklosporynę A, takrolimus, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid i belimumab, nie uwzględniono natomiast żadnego badania oceniającego obinutuzumab.

Niewłaściwa metodyka - praca oceniająca metodykę badań z randomizacją, przeprowadzonych w populacjach pacjentów z rozpoznaniem tocznia rumieniowatego układowego lub LN poprzez wyliczenie wskaźnika wrażliwości wyników na zmianę (fragility index); badania pierwotne były wyszukiwane w sposób niesystematyczny (wyłącznie w rejestrze ClinicalTrials.gov), ponadto nie uwzględniono żadnego badania oceniającego obinutuzumab.

Niewłaściwa metodyka - przegląd metodyki badań oceniających potencjalne terapie dla pacjentów z rozpoznaniem LN, zarejestrowanych w rejestrze badań klinicznych ClinicalTrials.gov; badania wyszukiwano wyłącznie we wspomnianym rejestrze i nie analizowano ich wyników (badania nie musiały być ukończone), a wyłącznie cechy metodyki - schemat, kryteria włączenia, oceniane punkty końcowe.

Niewłaściwa metodyka - opracowanie wtórne na temat nowych i nadchodzących terapii biologicznych i celowanych, które mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu LN; nie przeprowadzono przeglądu systematycznego - nie opisano strategii wyszukiwania, przeszukanych baz bibliograficznych ani przyjętych kryteriów selekcji.

Niewłaściwa metodyka - opracowanie wtórne na temat nowych terapii ukierunkowanych molekularnie o potencjalnym zastosowaniu w leczeniu chorych na toczeń rumieniowaty układowy (w tym LN); nie przeprowadzono przeglądu systematycznego - nie opisano strategii wyszukiwania, przeszukanych baz bibliograficznych ani przyjętych kryteriów selekcji.

Niewłaściwa metodyka - przegląd badań klinicznych, przeprowadzony na potrzeby aktualizacji wytycznych EULAR/ERA-EDTA w 2019 roku, między innymi oceniający terapie farmakologiczne LN oraz pacjentów z LN opierając na leczenie; wyszukiwanie przeprowadzono w tylko jednej bazie bibliografii medycznej (PubMed), wobec czego przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności; ponadto nie uwzględniono żadnego badania oceniającego obinutuzumab (wyszukiwanie przeprowadzono w grudniu 2018 roku).

Niewłaściwa populacja - przegląd systematyczny badań klinicznych, przeprowadzony na potrzebę aktualizacji wytycznych EULAR w 2023 roku; populacja przeglądu była szersza niż zdefiniowana - poszukiwano badań oceniających terapie pacjentów z rozpoznaniem tocznia rumieniowatego układowego.

Niewłaściwa metodyka - opracowanie wtórne zawierające podsumowanie rekomendacji oraz krytyczną analizę badań z randomizacją, oceniających wybrane opcje terapii; nie przeprowadzono przeglądu systematycznego - nie opisano strategii wyszukiwania, przeszukanych baz bibliograficznych ani przyjętych kryteriów selekcji.

Niewłaściwa metodyka - opracowanie wtórne na temat dowodów naukowych efektywności klinicznej terapii ukierunkowanych na limfocyty B w leczeniu chorych na toczeń rumieniowaty układowy lub LN; badania nie przeprowadzono w metodzie przeglądu systematycznego - nie opisano strategii wyszukiwania, przeszukanych baz bibliograficznych ani przyjętych kryteriów selekcji.

Niewłaściwa interwencja - przegląd systematyczny badań klinicznych z metaanalizą, mający na celu porównanie efektywności klinicznej terapii skojarzonych (działających wielokierunkowo) do monoterapii, w leczeniu chorych z aktywnym LN; do przeglądu włączono badania oceniające skojarzone terapie woklosporyną (+MMF),

Lupus 2022; 31(12):1468-1476.
DOI:10.1177/09612033221122148

Nordmann-Gomes A, Cojuc-Konigsberg G, Hernández-Andrade A, Navarro-Sánchez V, Ramírez-Sandoval JC, Rovin B, Mejia-Vilet JM. Lupus nephritis randomised controlled trials: evidence gaps and under-represented groups. *Lupus Sci Med* 2024; 11(2). DOI:10.1136/lupus-2024-001331

Rossi GM, Vaglio A. New Treatment Regimens, New Drugs, and New Treatment Goals for Lupus Nephritis. *J Clin Med* 2025; 14(2).
DOI:10.3390/jcm14020584

Shin JI, Li H, Park S, Yang JW, Lee KH, Jo Y, Park S, Oh J, Kim H, An HJ, Jeong G, Jung H, Lee HJ, Kim JS, Nam SW, Koyanagi A, Jacob L, Hwang J, Yon DK, Lee SW, Tizaoui K, Kronbichler A, Kim JH, Smith L. Induction and Maintenance Treatment of Lupus Nephritis: A Comprehensive Review of Meta-Analyses. *J Clin Med* 2022; 11(2).
DOI:10.3390/jcm11020343

Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, Masson P, Craig JC, Tong A, Singh-Grewal D, Flanc RS, Roberts MA, Webster AC, Strippoli GFM. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 2018(6).
DOI:10.1002/14651858.CD002922.pub4

Xagas E, Drouzas K, Liapis G, Lionaki S. Evidence based treatment for lupus nephritis: present perspectives and challenges. *Front Nephrol* 2024; 4:1417026. DOI:10.3389/fneph.2024.1417026

takrolimusem (+MMF), belimumabem (+SOC), które porównano z monoterapiami MMF lub cyklofosfamidem, nie uwzględniono natomiast żadnego badania oceniającego obinutuzumab (wyszukiwanie przeprowadzono w marcu 2022 roku).

Niewłaściwa metodyka - przegląd systematyczny badań z randomizacją, oceniających interwencje farmakologiczne we wstępnym leczeniu LN, opublikowanych w latach 2000-2024; przegląd typu "scoping review", analizujący schematy badań - nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa terapii testowanych w badaniach pierwotnych (w tym obinutuzumabu), a jedynie analizowano jakość metodyki i charakterystykę dostępnych badań.

Niewłaściwa metodyka - opracowanie wtórne na temat nowych terapii i leków w obszarze leczenia LN; nie przeprowadzono przeglądu systematycznego - nie opisano strategii wyszukiwania, przeszukanych baz bibliograficznych ani przyjętych kryteriów selekcji.

Niewłaściwa metodyka - przegląd opublikowanych metaanaliz, oceniających zróżnicowane farmakoterapie w populacji pacjentów z LN; wyszukiwania dokonano w tylko jednej bazie bibliografii medycznej (MEDLINE/PubMED); ponadto do przeglądu nie włączono żadnego badania oceniającego obinutuzumab.

Niewłaściwa interwencja - przegląd systematyczny, oceniający korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem zróżnicowanych terapii immunosupresyjnych w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem LN; do przeglądu nie włączono żadnego badania oceniającego obinutuzumab, jedynie w wykazie badań w toku wymieniono próbę *NO-BILITY* (która wówczas nie miała jeszcze opublikowanych wyników - wyszukiwanie przeprowadzono w marcu 2018 r.).

Niewłaściwa metodyka - opracowanie poglądowe na temat udokumentowanych naukowo metod leczenia LN; nie przeprowadzono przeglądu systematycznego - nie opisano strategii wyszukiwania, przeszukanych baz bibliograficznych ani przyjętych kryteriów selekcji.

14.10 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 21 stycznia 2026 roku.

Tabela 90. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	obinutuzumab[nm] OR obinutuzumab[all]	1269
#2	lupus nephritis[mh] OR lupus nephritis[all]	15826
#3	#1 AND #2	63
#4	voclosporin[nm] or voclosporin[all]	191
#5	#4 AND #2	123
#6	randomized controlled trial[pt]	653417
#7	random allocation[mh]	109334
#8	random*[tiab]	1720421
#9	controlled[tiab]	1144167
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	2504008
#11	#5 AND #10	35
#12	#3 OR #11	90

Tabela 91. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	obinutuzumab AND [embase]/lim	6104
#2	(lupus AND 'nephritis'/exp OR 'lupus erythematosus nephritis'/exp) AND [embase]/lim	32335
#3	#1 AND #2	220
#4	voclosporin AND [embase]/lim	657
#5	#2 AND #4	346
#6	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	778533
#7	randomization:de AND [embase]/lim	87641
#8	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1954594
#9	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	1203768
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	2635858
#11	#5 AND #10	94
#12	#3 OR #11	296

Tabela 92. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	obinutuzumab	659
#2	lupus nephritis OR [mh "lupus nephritis"]	1231
#3	#1 AND #2	44
#4	Voclosporin	112
#5	#4 AND #2	92
#6	#5 in Trials	91
#7	#3 OR #6	134

14.11 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

14.11.1 REGENCY

Tabela 93. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania REGENCY.

Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	73 ośrodki w obu Amerykach, Europie, RPA i Izraelu (w tym w Polsce)	Sponsor	Hoffman-La Roche
Okres obserwacji	Okres leczenia 52 tygodnie (1 rok) + dodatkowy rok obserwacji Okres obserwacji (<i>follow up</i>) wyniósł 76 tygodni. Całkowity zaplanowany czas trwania badania od rozpoczęcia rekrutacji pierwszego pacjenta do zakończenia badania – około 132 miesiące (11 lat).		
Oszacowanie wielkości próby	Zakładając (na podstawie wyników badania <i>NOBILITY</i>), że całkowita odpowiedź nerkowa w 76. tygodniu wystąpi u 50% pacjentów otrzymujących obinutuzumab (OBI) oraz u 30% pacjentów przyjmujących placebo (PBO), oszacowano, że próba wielkości 252 pacjentów, losowo przydzielonych w stosunku 1:1 do grup OBI lub PBO, zapewniłaby około 90% mocy do wykrycia różnicy między grupami wynoszącej 20 punktów procentowych, przy dwustronnym poziomie istotności 0,05. Nie przewidziano analiz pośrednich (<i>interim</i>) w trakcie trwania badania.		
Analiza statystyczna	Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (<i>Intention-to-treat</i>), obejmującej wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, zgodnie z przypisaniem do grupy badanej. Analiza bezpieczeństwa została już przeprowadzona według tego, jaki rodzaj terapii otrzymali pacjenci rzeczywiście. Porównanie głównego punktu końcowego (odsetek pacjentów z odpowiedzią nerkową) i innych drugorzędowych dychotomicznych punktów końcowych: test Cochran–Mantel–Haenszel z uwzględnieniem czynników stratyfikacji (region geograficzny, rasa). Brakujące dane: imputacja wielokrotna metodą MICE (<i>Multiple Imputation by Chained Equations</i>) i PPM (<i>Predictive Mean Matching</i>) (100 zestawów imputowanych). Analiza zmian wartości ciągłych (np. eGFR, FACIT-F): model analizy kowariancji (ANCOVA) z korektą o wartości wyjściowe i czynniki stratyfikacji. Kontrola błędów I rodzaju: procedura sekwencyjna z adaptacją <i>fallback</i> ; poziom istotności 0,05 (dwustronny).		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe: - Uzyskanie CRR w 76. tygodniu. CRR definiuje się jako osiągnięcie wszystkich poniższych parametrów: - Stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPCR) <0,5 g/g - Stężenie kreatyniny w surowicy ≤GGN (wg centralnego laboratorium) - Stężenie kreatyniny w surowicy: brak wzrostu o >25% względem wartości wyjściowej - Szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) ≥85% wartości wyjściowej, obliczony za pomocą równania <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> (CKD-EPI) - Brak wystąpienia następujących zdarzeń współistniejących: terapia ratunkowa, niepowodzenie leczenia, zgon lub przedwczesne wycofanie się z badania Drugorzędowe punkty końcowe: - Odpowiedź białkomoczowa w 76 tygodniu:		

REGENCY (NCT04221477, EudraCT: 2019-004034-42; publikacja *Furie 2025* i doniesienia konferencyjne: *Rovin 2025*, *Rovin 2025a*, *Rovin 2025b*, *Rovin 2025c*, *Rovin 2025d*, *Rovin 2025e*, *Furie 2025a*, *Jones 2025*)

- UPCR <0,8 g/g
- Brak zdarzeń niepożądanych
- Uzyskanie CRR z estymacją eGFR w 76. tygodniu
 - CRR z eGFR definiuje się jako osiągnięcie wszystkich poniższych:
 - Stosunek białka do kreatyniny w moczu (UPCR) <0,8 g/g
 - Szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) ≥85% wartości wyjściowej, obliczony za pomocą równania *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)
 - Brak wystąpienia następujących zdarzeń współistniejących: terapia ratunkowa, niepowodzenie leczenia, zgon lub przedwczesne wycofanie się z badania
- Osiągnięcie CRR po skutecznym zmniejszaniu dawki prednizonu w 76. tygodniu, zdefiniowany jako osiągnięcie CRR (jak powyżej) w 76. tygodniu z następującymi warunkami:
 - Brak otrzymywania prednizonu >7,5 mg/dobę (lub równoważnego) od 64. do 76. tygodnia
- Uzyskanie ogólnej odpowiedzi nerkowej (ORR), zdefiniowanej jako osiągnięcie CRR lub częściowej odpowiedzi nerkowej (PRR), ocenianej w 52. tygodniu. PRR definiuje się jako osiągnięcie wszystkich poniższych:
 - ≥50% redukcji UPCR w stosunku do wartości wyjściowej
 - UPCR <1 g/g (lub <3 g/g, jeśli wartość wyjściowa UPCR wynosiła ≥3 g/g)
 - eGFR ≥85% wartości wyjściowej, obliczone za pomocą równania CKD-EPI
 - Brak wystąpienia następujących zdarzeń współistniejących:
- Terapia ratunkowa, niepowodzenie leczenia, zgon lub przedwczesne wycofanie z badania
- Wystąpienie zgonu lub zdarzenia związanego z nerkami do 76. tygodnia, zdefiniowany jako odsetek pacjentów z jednym lub kilkoma z następujących zdarzeń:
 - Zgon
 - Niepowodzenie leczenia
 - Pogorszenie białkomoczu, zdefiniowane jako potwierdzony ≥50% wzrost UPCR do wartości ≥3
 - Pogorszenie eGFR, zdefiniowane jako potwierdzony ≥30% spadek eGFR do wartości <60
- Średnia zmiana eGFR od wartości wyjściowej do 76. tygodnia
- Zmiana w skali FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue*) od wartości wyjściowej do 76. tygodnia

Interwencja i komparatory

Interwencja

- **OBI** (obinutuzumab) IV w dawce 1000 mg + standardowa terapia TZN (**SOC**) – w dniu 1, tygodniach 2, 24, 26, 52 oraz druga grupa, która dostawała w dniu 1, tygodniach 2, 24, 26, 50 i 52, następnie pacjenci otrzymywali kolejne dawki w tygodniu 80 i później co 6 miesięcy. Wprowadzenie 2 schematów dawkowania miało charakter eksploracyjny.

Komparator

- **PBO** (placebo) identyczne w wyglądzie i dawkowaniu jak OBI + **SOC**

SOC

- Mykofenolan mofetylu (MMF): rozpoczęcie leczenia w dniu 1 (jeśli nie przyjmowany wcześniej); dawka docelowa: 2,0–2,5 g/dobę, uzyskana do 4. tygodnia. Utrzymanie dawki do momentu oceny pierwotnego punktu końcowego. W przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie MMF zalecana dawka początkowa wynosi 1,5 g/dobę, a następnie zwiększana o 500 mg/tydzień do 2,0–2,5 g/dobę do 4. tygodnia.
- Jeśli badacz uważa, że pacjent wymaga dawek MMF przekraczających 2,5 g/dobę, należy skontaktować się z lekarzem monitorującym.
- Dawkę docelową MMF należy utrzymywać do 80. tygodnia. Dozwolone będą modyfikacje dawkowania MMF ze względu na nietolerancję i zdarzenia niepożądane. Dawka nie powinna przekraczać 2,5 g/dobę, chyba że zostanie to uzgodnione z lekarzem monitorującym.

REGENCY (NCT04221477, EudraCT: 2019-004034-42; publikacja *Furie 2025* i doniesienia konferencyjne: *Rovin 2025*, *Rovin 2025a*, *Rovin 2025b*, *Rovin 2025c*, *Rovin 2025d*, *Rovin 2025e*, *Furie 2025a*, *Jones 2025*)

- Wszyscy pacjenci będą otrzymywać kortykosteroidy dożylnie i doustnie w ramach leczenia TZN, zgodnie z wytycznymi leczenia ACR i EULAR/ERA-EDTA.

Premedykacja:

- Wszyscy pacjenci otrzymywali metyloprednizolon w dawce 80 mg dożylnie, acetaminofen (650–1000 mg lub równoważnik) oraz difenhydraminę (50 mg lub równoważnik) przed każdym wlewem leku w celu zapobiegania reakcjom związanym z wlewem, a także prednizon doustny, który podawano zgodnie ze standardowym schematem zmniejszania dawki, z dawką początkową 0,5 mg/kg, z dawką docelową 7,5 mg/dobę do 12. tygodnia i 5 mg/dobę do 24. tygodnia, utrzymywaną do 80. tygodnia.
- W protokole badania zalecono leczenie przeciwnadciśnieniowe inhibitorami konwertazy angiotensyny lub blokerami receptora angiotensyny, a także leczenie przeciwmalaryczne (hydroksychlorochiną, chlorochiną lub chinakryną).

Wszyscy pacjenci będą otrzymywać doustny prednizon i będą stosować standardowy schemat zmniejszania dawki do 80. tygodnia. W regionach, w których prednizon lub określona dawka prednizonu nie są łatwo dostępne, można zastąpić go równoważną dawką doustnego kortykosteroidu o podobnym czasie działania.

Standardowy schemat dawkowania	Dawka prednizonu [mg/d]			
Dni 2-14	30	40	50	60
Tydzień 2	25	30	40	50
Tydzień 4	25	25	30	40
Tydzień 6	20	20	20	30
Tydzień 8	15	15	15	20
Tydzień 10	10	10	10	10
Tydzień 12	7,5	7,5	7,5	7,5
Tydzień 24-80	5	5	5	5

Zalecana terapia towarzysząca

- Leczenie przeciwnadciśnieniowe – preferowane leki: inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonist receptoru angiotensyny (ARB); wymóg przed randomizacją: stosowanie ACEI lub ARB przez co najmniej 10 dni; niedozwolone jednoczesne stosowanie ACEI i ARB; dodatkowe leki przeciwnadciśnieniowe: mogą być stosowane, jeśli ciśnienie nie jest kontrolowane, ale nie mogą to być leki wpływające na białkomocz (np. niedihydropirydynowe blokery kanału wapniowego, antagoniści aldosteronu, inhibitory reniny); w przypadku nietolerancji ACEI/ARB: dopuszczalne stosowanie inhibitora reniny lub antagonisty aldosteronu (ale nie w skojarzeniu).
- Leki przeciwmalaryczne – udowodnione działanie zmniejszające ryzyko zaostrzeń choroby; zalecane jako leczenie wspomagające zgodnie z wytycznymi i lokalną praktyką kliniczną; ponieważ leki przeciwmalaryczne mogą wpływać na białkomocz, leczenie przeciwmalaryczne (hydroksychlorochiną, chlorochiną lub chinakryną) należy rozpocząć przed 1. dniem i kontynuować w stałej dawce do 80. tygodnia.
- Pacjenci, którzy nie przyjmują suplementów, powinni rozpocząć: wit. D (600–800 IU/dobę), wapń (1000–1200 mg/dobę), w trakcie badań przesiewowych; należy stosować się do aktualnych wytycznych dotyczących profilaktyki i leczenia osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami

Leczenie dozwolone

- Statyny (inhibitory reduktazy HMG-CoA) i bisfosfoniany – dozwolone, jeśli były stosowane przed rozpoczęciem badania; należy utrzymywać stałą dawkę, aby uniknąć zakłócenia wyników badania

Terapia ratunkowa

- Dopuszczalne jest tymczasowe zwiększenie dawki glikokortykosteroidów w przypadku zaostrzenia choroby. W przypadku ciężkiego lub postępującego zaostrzenia, pacjent może zostać uznany za wymagającego terapii ratunkowej.
- Cyklofosfamid, przeciwciała anty-CD20 (np. rytuksymab, okrelizumab, ofatumumab, obinutuzumab – jeśli podany poza protokołem badania), inhibitory kalcyneuryny (np. takrolimus, woklosporyna), inne leki biologiczne, celowane lub badane stosowane w leczeniu TRU lub TZN
- Pacjenci otrzymujący terapię ratunkową są uznawani za niepowodzenia leczenia i przerywają wlewy OBI/PBO

Niepowodzenie leczenia (*Treatment Failure*):

REGENCY (NCT04221477, EudraCT: 2019-004034-42; publikacja *Furie 2025* i doniesienia konferencyjne: *Rovin 2025*, *Rovin 2025a*, *Rovin 2025b*, *Rovin 2025c*, *Rovin 2025d*, *Rovin 2025e*, *Furie 2025a*, *Jones 2025*)

- Spełnienie któregoś z poniższych kryteriów: nowo rozpoznana schyłkowa niewydolność nerek (ESRD), konieczność dializoterapii lub przeszczepienia nerki; zaostrzenie nerkowe lub pozanerkowe, które nie odpowiada na 2-tygodniowe zwiększenie dawki steroidów; otrzymanie terapii ratunkowej.
- Skutkuje zakończeniem leczenia; pacjenci są klasyfikowani jako *nonresponders*, ale pozostają w obserwacji zgodnie z harmonogramem badania do 76 tygodnia i przez co najmniej 12 miesięcy od ostatniej dawki leku.

Leczenie niedozwolone/zabronione

- Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) – z wyjątkiem profilaktycznego kwasu acetylosalicylowego (po konsultacji z lekarzem monitorującym)
- Inhibitory kalcyneuryny
- Inne leki nefrotoksyczne
- Inne leki immunosupresyjne, które nie są dozwolone w protokole
- Szczepionki żywe lub atenuowane.

	Populacja
Kryteria włączenia	▪ Podpisana świadoma zgoda na udział w badaniu ▪ Wiek 18–75 lat w momencie podpisania zgody na udział w badaniu ▪ Zdolność do przestrzegania protokołu badania, w ocenie badacza ▪ Rozpoznanie TZN klasy III lub IV wg klasyfikacji ISN/RPS 2003, potwierdzone biopsją nerki wykonaną w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub w jego trakcie. U pacjentów może współwystępować choroba klasy V, oprócz choroby klasy III lub IV. ▪ Rozpoznanie tocznia rumieniowatego układowego (TRU) zgodnie z kryteriami klasyfikacji EU-LAR/ACR z 2019 r., które są spełnione przez obecność TZN klasy III lub IV (powyżej) oraz obecne aktualnie lub w przeszłości dodatnie przeciwciała przeciwjądrowe (ANA). • Dodatni wynik ANA definiuje się jako miano ANA >1:80 na komórkach HEp-2 lub równoważny dodatni wynik testu ANA co najmniej raz. ▪ UPCR >1 w 24-godzinnej zbiorce moczu podczas badania przesiewowego ▪ Otrzymanie ≥1 dawki dożylnego metyloprednizolonu pulsacyjnie (≥250 mg) lub równoważnika w leczeniu bieżącego epizodu aktywnego TZN w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub w jego trakcie ▪ Dopuszcza się maksymalną łączną dawkę 3 g metyloprednizolonu dożylnego (lub równoważnika) w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub w jego trakcie. ▪ W przypadku kobiet w wieku rozrodczym: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie antykoncepcji oraz zgoda na powstrzymanie się od oddawania komórek jajowych, zgodnie z poniższą definicją: • Kobiety muszą zachować abstynencję lub stosować dwie metody antykoncepcji, w tym co najmniej jedną metodę o wskaźniku zawodności <1% rocznie, podczas leczenia w badaniu oraz przez 18 miesięcy po podaniu ostatniej dawki OBI lub PBO i 6 tygodni po podaniu ostatniej dawki MMF. Kobiety muszą powstrzymać się od oddawania komórek jajowych w tym samym okresie. • Kobieta jest uważana za zdolną do zajścia w ciążę, jeśli jest po pierwszej miesiączce, nie osiągnęła stanu pomenopauzalnego (≥12 miesięcy nieprzerwanego braku miesiączki bez zidentyfikowanej przyczyny innej niż menopauza) i nie jest trwale niepłodna z powodu zabiegu chirurgicznego (tj. usunięcia jajników, jajowodów i/lub macicy) lub innej przyczyny ustalonej przez badacza (np. Zespołu Mayera-Rokitansky'ego-Küster-Hausera). Definicję potencjału rozrodczego można dostosować do lokalnych wytycznych lub przepisów. • Przykłady metod antykoncepcji o wskaźniku zawodności <1% rocznie obejmują: obustronną podwiązanie jajowodów; wazektomię; prawidłowe stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych hamujących owulację; wkładki wewnątrzmaciczne uwalniające hormony; oraz miedziane wkładki wewnątrzmaciczne. • Ponieważ MMF obniża poziom hormonów we krwi z doustnych tabletek antykoncepcyjnych i teoretycznie może zmniejszać ich skuteczność, zaleca się stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji barierowej (np. kapturka dopochwowego ze środkiem plemnikobójczym, gąbki antykoncepcyjnej, prezerwatywy męskiej lub żeńskiej).

REGENCY (NCT04221477, EudraCT: 2019-004034-42; publikacja *Furie 2025* i doniesienia konferencyjne: *Rovin 2025*, *Rovin 2025a*, *Rovin 2025b*, *Rovin 2025c*, *Rovin 2025d*, *Rovin 2025e*, *Furie 2025a*, *Jones 2025*)

- Wiarygodność abstynencji seksualnej należy oceniać w odniesieniu do czasu trwania badania klinicznego oraz preferowanego i typowego stylu życia pacjentki. Okresowa abstynencja (np. kalendarzykowa, owulacyjna, objawowo-termiczna lub poowulacyjna) oraz odstawienie nie są odpowiednimi metodami antykoncepcji. Jeśli wymagają tego lokalne wytyczne lub przepisy, lokalnie uznane odpowiednie metody antykoncepcji oraz informacje na temat wiarygodności abstynencji zostaną opisane w lokalnym Formularzu Świadomej Zgody.
 - Dla mężczyzn: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie metod antykoncepcji oraz zgoda na powstrzymanie się od oddawania nasienia, zgodnie z poniższą definicją:
 - W przypadku partnerki w wieku rozrodczym, która nie jest w ciąży, mężczyźni, którzy nie są chirurgicznie wysterylizowani, muszą zachować abstynencję lub stosować prezerwatywę i dodatkową metodę antykoncepcji, których łączny wskaźnik zawodności wynosi <1% rocznie w okresie leczenia oraz przez 90 dni po ostatniej dawce MMF i przez 90 dni po ostatniej dawce OBI lub PBO. Mężczyźni muszą powstrzymać się od oddawania nasienia w tym samym okresie.
 - W przypadku partnerki w ciąży mężczyźni muszą zachować abstynencję lub stosować prezerwatywę w okresie leczenia oraz przez 90 dni po ostatniej dawce MMF i przez 12 miesięcy po ostatniej dawce OBI lub PBO, aby uniknąć narażenia zarodka na ekspozycję.
 - Wiarygodność abstynencji seksualnej należy oceniać w odniesieniu do czasu trwania badania klinicznego oraz preferowanego i typowego stylu życia pacjenta. Okresowa abstynencja (np. kalendarzykowa, owulacyjna, objawowo-termiczna lub poowulacyjna) i stosunek przerywany nie są odpowiednimi metodami antykoncepcji. Jeśli wymagają tego lokalne wytyczne lub przepisy, lokalnie uznane odpowiednie metody antykoncepcji oraz informacje na temat wiarygodności abstynencji zostaną opisane w lokalnym Formularzu Świadomej Zgody.
-
- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią, lub planujące zajście w ciążę w trakcie badania lub w ciągu 18 miesięcy po podaniu ostatniej dawki OBI lub PBO albo w ciągu 6 tygodni po podaniu ostatniej dawki MMF
 - Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego z moczu podczas badania przesiewowego. Dodatni wynik testu zostanie potwierdzony testem ciążowym z surowicy.
 - Ciężkie zaburzenia czynności nerek, zdefiniowane jako eGFR <30 ml/min/1,73 m² (oszacowane na podstawie równania CKD-EPI) lub konieczność dializoterapii lub przeszczepienia nerki
 - Stwardnienie w >50% kłębuszków nerkowych w ocenie biopsji nerki
 - Obecność szybko postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek, zdefiniowanego jako którykolwiek z następujących objawów:
 - Obecność półksiężyców w ≥50% kłębuszków w ocenie biopsji nerki
 - Utrzymujące się podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy w ciągu 2 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe
 - Opinia badacza, że pacjent ma szybko postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek
 - Otrzymywanie którejkolwiek z następujących wykluczonych terapii:
 - Jakiegokolwiek leczenia anti-CD20, takie jak rytuksymab, okrelizumab lub ofatumumab w okresie krótszym niż 9 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub w jego trakcie
 - Jeśli leczenie anti-CD20 było otrzymywane w okresie od 9 do 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, liczba limfocytów B CD19+ we krwi obwodowej musi wynosić ≥25 komórek/μl
 - Cyklofosfamid, takrolimus, cyklosporyna lub woklosporyna w ciągu 2 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe lub w jego trakcie
 - Jakiegokolwiek terapii biologicznej (inna niż anti-CD20), taka jak między innymi belimumab, ustekinumab, anifrolumab, sekukinumab lub atacicept w ciągu 2 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe lub w jego trakcie
 - Doustne inhibitory kinazy Janusowej (JAK): baricytynib, tofacytynib, upadacytynib, filgotynib, inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (BTK): ibrutynib, fenebrutynib, lub kinazy tyrozynowej 2 (TYK2), lub jakiegokolwiek inny lek będący w fazie badań w ciągu 2 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe lub w jego trakcie

Kryteria wykluczenia

REGENCY (NCT04221477, EudraCT: 2019-004034-42; publikacja *Furie 2025* i doniesienia konferencyjne: *Rovin 2025*, *Rovin 2025a*, *Rovin 2025b*, *Rovin 2025c*, *Rovin 2025d*, *Rovin 2025e*, *Furie 2025a*, *Jones 2025*)

- Jakakolwiek żywa szczepionka w ciągu 28 dni poprzedzających badanie przesiewowe lub w jego trakcie
- Ciężki, aktywny TRU o zajęciu ośrodkowego układu nerwowego, w tym zapalenie siatkówki, niekontrolowana padaczka, ostry stan splątania, zapalenie rdzenia kręgowego, udar, ataksja mózdkowa lub demencja
- Wysokie ryzyko klinicznie istotnego krwawienia lub jakiegokolwiek stanu wymagającego plazmaferazy, dożylnego podania immunoglobuliny lub doraźnego przetoczenia produktów krwiopochodnych
- Istotna lub niekontrolowana choroba, która zdaniem badacza uniemożliwiałaby udział pacjenta w badaniu
- Zakażenie HIV; u pacjentów o nieznanym statusie HIV, test na obecność zakażenia HIV zostanie wykonany podczas badania przesiewowego, jeśli będzie to wymagane przez lokalne przepisy.
- Zakażenie prątkiem gruźlicy (TB)
 - Badania w kierunku utajonej gruźlicy zostaną wykonane podczas badania przesiewowego, jeśli będą tego wymagać lokalne przepisy lub lokalna praktyka kliniczna.
 - Przebyta utajona gruźlica po zakończeniu odpowiedniego leczenia nie wyklucza możliwości udziału pacjenta.
- Aktywne zakażenie dowolnego rodzaju, z wyłączeniem grzybicy łożyska paznokci
- Poważne zakażenie spełniające którekolwiek z poniższych kryteriów:
 - Wymagające hospitalizacji w ciągu 8 tygodni poprzedzających badanie przesiewowe lub w jego trakcie
 - Wymagające leczenia antybiotykami dożylnymi lub lekami przeciwwirusowymi w ciągu 8 tygodni poprzedzających badanie przesiewowe lub w jego trakcie
 - Wymagające leczenia antybiotykami doustnymi lub lekami przeciwwirusowymi w ciągu 2 tygodni poprzedzających badanie przesiewowe lub w jego trakcie
 - Podanie antybiotyków lub leków przeciwwirusowych w przypadku braku ciężkiego zakażenia nie stanowi kryterium wykluczenia.
- Poważne, nawracające lub przewlekłe infekcje w wywiadzie
- Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML) w wywiadzie
- Nowotwory, w tym guzy łe, nowotwory hematologiczne i rak *in situ*, w ciągu ostatnich 5 lat
 - Do badania kwalifikują się pacjenci z nieczerniakowymi nowotworami skóry, które zostały wyleczone lub wycięte i nie wykazują nawrotu.
- Poważny zabieg chirurgiczny wymagający hospitalizacji w ciągu 4 tygodni poprzedzających badanie przesiewowe lub w jego trakcie
- Nadużywanie alkoholu lub środków psychoaktywnych aktualnie lub w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe lub w jego trakcie
- Nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania terapii badanej, w tym:
 - Ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie lub znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik wlewu OBI
 - Nietolerancja lub przeciwwskazania do doustnych lub dożylnych kortykosteroidów
 - Nietolerancja MMF
 - Brak dostępu do żył obwodowych
- Nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych:
 - AST lub ALT $>2,5 \times$ GGN
 - Amylaza lub lipaza $>2 \times$ GGN
 - Neutrofile $<1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$
 - Hemoglobina <7 g/dl, chyba spadek wynika z autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej w przebiegu TRU
 - Liczba płytek krwi $<25\ 000/\mu\text{l}$
- Dodatni antygen powierzchniowy HBV (HBsAg)

REGENCY (NCT04221477, EudraCT: 2019-004034-42; publikacja *Furie 2025* i doniesienia konferencyjne: *Rovin 2025, Rovin 2025a, Rovin 2025b, Rovin 2025c, Rovin 2025d, Rovin 2025e, Furie 2025a, Jones 2025*)

- Pacjenci z ujemnym wynikiem testu na obecność HBsAg i z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał anti-HBcAb i niewykrywalnym DNA HBV kwalifikują się do badania, ale będą wymagać comiesięcznego monitorowania DNA wirusa HBV do 12 miesięcy po ostatniej dawce OBI lub PBO
- Dodatni wynik serologiczny w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu C
 - Pacjenci z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał anti-HBC i niewykrywalnym RNA HCV przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu terapii przeciwwirusowej kwalifikują się do badania, ale będą wymagać regularnego monitorowania RNA wirusa HCV
- Dodatni wynik testu na obecność ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) w surowicy podczas badania przesiewowego

Charakterystyka populacji, n (%)	OBI (N=135)	PBO (N=136)
Liczba pacjentów (N)	135	136
Wiek, średnia (SD) [lata]	33,0 (10,5)	32,7 (10,0)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	66,3 (14,0)	68,3 (15,5)
Płeć żeńska, n (%)	114 (84,4%)	115 (84,6%)
Rasa: Azjatycka, n (%)	9 (6,7%)	7 (5,1%)
Rasa: Biała, n (%)	65 (48,1%)	64 (47,1%)
Rasa: Czarna lub Afroamerykanie, n (%)	20 (14,8%)	20 (14,7%)
Rasa: mieszana, n (%)	11 (8,1%)	9 (6,6%)
Rasa: Rdzenni Amerykanie, n (%)	25 (18,5%)	26 (19,1%)
Rasa: Nieznana, n (%)	4 (3,0%)	6 (4,4%)
Rasa: Niezgłoszona, n (%)	1 (0,7%)	4 (2,9%)
Region geograficzny: Ameryka Łacińska i Karaiby, n (%)	77 (57,0%)	77 (56,6%)
Region geograficzny: USA i Kanada, n (%)	20 (14,8%)	20 (14,7%)
Region geograficzny: Inny, n (%)	38 (28,1%)	39 (28,7%)
Pochodzenie etniczne: hiszpańska lub ła-tynoska, n (%)	71 (52,6%)	71 (52,6%)
Pochodzenie etniczne: niehiszpańska i niełatynoska, n (%)	54 (40,0%)	48 (35,3%)
Pochodzenie etniczne: niepodana, n (%)	9 (6,7%)	1 (0,7%)
Pochodzenie etniczne: nieznana, n (%)	1 (0,7%)	2 (1,5%)
Wcześniejsza diagnoza TZN, n (%)	81 (60,0%)	76 (55,9%)
Czas trwania TZN u pacjentów z TZN w wywiadzie, mediana (zakres) [miesiące]	36,6 (0,4-330,4)	34,3 (0,8-217,8)
Czas trwania TZN u pacjentów bez TZN w wywiadzie, mediana (zakres) [miesiące]	0,9 (0,2-6,8)	0,9 (0,2-5,0)
Wynik SLEDAI-2K, średnia (SD)	12,1 (8,1)	12,4 (6,7)
Wynik SLEDAI-2K, mediana (zakres)	10 (4-83)	12 (2-35)

REGENCY (NCT04221477, EudraCT: 2019-004034-42; publikacja Furie 2025 i doniesienia konferencyjne: Rovin 2025, Rovin 2025a, Rovin 2025b, Rovin 2025c, Rovin 2025d, Rovin 2025e, Furie 2025a, Jones 2025)

Stężenie kreatyniny w surowicy, średnia (SD) [mg/dl]	0,83 (0,39)	0,88 (0,48)
Stężenie kreatyniny w surowicy, mediana (zakres) [mg/dl]	0,79 (0,34-3,75)	0,74 (0,27-4,39)
UPCR w 24h zbiorce moczu, średnia (SD) [g/g]	3,14 (2,99)	3,53 (2,76)
UPCR w 24h zbiorce moczu, mediana (zakres) [g/g]	2,13 (0,2-21,6)	2,76 (0,1-13,3)
UPCR <3 g/g, n (%)	82 (61,2%)	74 (54,4%)
UPCR ≥3 g/g, n (%)	52 (38,8%)	62 (45,6%)
eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	102,8 (29,3)	101,9 (32,2)
eGFR, mediana (zakres) [ml/min/1,73 m ²]	107 (15-164)	109 (13-166)
Albumina w surowicy, średnia (SD) [g/l]	34,7 (6,2)	34,0 (6,3)
Albumina w surowicy, mediana (zakres) [g/l]	35 (16-46)	35 (15-46)
Klasa ciężkości nefropatii III, n (%)	56 (41,5%)	51 (37,5%)
Klasa ciężkości nefropatii IV, n (%)	79 (58,5%)	85 (62,5%)
Współwystępująca klasa ciężkości nefropatii V, n (%)	47 (34,8%)	38 (27,9%)
Przeciwciała anty-dsDNA >120 IU/ml, n (%)	57 (42,2%)	61 (44,9%)
Białko dopełniacza C3 <0,9 g/l, n (%)	77 (57,0%)	76 (55,9%)
Białko dopełniacza C4 <0,1 g/l, n (%)	32 (23,7%)	42 (31,1%)
Wyjściowe różnice między grupami	Charakterystyki wyjściowe kliniczne i demograficzne pacjentów były ogółem dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.	

Przeptyw chorych	Skrining	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia			Ukończenie leczenia (52 tydz.)	Ukończenie 76-tyg. badania
				Ogółem	AEs	Zgon		
OBI+SOC, n (%)		135 (100%)	136 (100,74%)	29 (21,32%)	7 (5,15%)	3 (2,21%)	106 (78,52%)	122 (89,71%)
PBO+SOC, n (%)	513	136 (100%)	132 (97,06%)	38 (28,79%)	2 (1,52%)	1 (0,76%)	94 (71,21%)	120 (90,91%)
Ogółem, n (%)		271 (100%)	268 (98,89%)	67 (25,00%)	9 (3,36%)	4 (1,49%)	201 (75,00%)	242 (90,30%)

Wyniki

Analiza skuteczności

	OBI+SOC 2-2-2 (N=69)	OBI+SOC 2-2-1 (N=66)
CRR w 76 tyg., % (95% CI)	46,9 (35,0; 58,8)	45,5 (33,4; 57,5)

REGENCY (NCT04221477, EudraCT: 2019-004034-42; publikacja *Furie 2025* i doniesienia konferencyjne: *Rovin 2025*, *Rovin 2025a*, *Rovin 2025b*, *Rovin 2025c*, *Rovin 2025d*, *Rovin 2025e*, *Furie 2025a*, *Jones 2025*)

Parametr	OBI+SOC (N=135)	PBO+SOC (N=136)	Dopasowana różnica odsetków (95% CI) [p.p.]
CRR w 76 tyg., % (95% CI) [p.p.]	46,4 (38,0; 54,9)	33,1 (25,2; 41,0)	13,4 (2,0; 24,8), p=0,02
CRR w 76 tyg. z dawką prednizonu zredukowaną do ≤7,5 mg po 64 tyg., % (95% CI) [p.p.]	42,7 (34,3; 51,1)	30,9 (23,1; 38,7)	11,9 (0,6; 23,2), p=0,04
UPCR <0,8 w 76 tyg. bez zdarzeń współbieżnych, % (95% CI) [p.p.]	55,5 (47,1; 64,0)	41,9 (33,6; 50,2)	13,7 (2,0; 25,4), p=0,02
Zmiana eGFR od wartości wyjściowej w 76 tyg., średnia (SE) [ml/min/1,73 m ²]	2,31 (2,71)	-1,54 (2,71)	3,84 (-1,83; 9,51)
Zgon lub zdarzenie związane z nerkami, % (95% CI) [p.p.]	18,9 (12,1; 25,6)	35,6 (27,5; 43,8)	-16,8 (-27,4; -6,2)
ORR w 50 tyg., % (95% CI) [p.p.]	59,1 (50,8; 67,4)	50,7 (42,2; 59,2)	8,4 (-3,4; 20,1)
Zmiana w wyniku FACIT-F od wartości wyjściowej w 76 tyg., średnia (SE) [p.p.]	1,8 (1,2)	3,1 (1,2)	-1,4 (-3,9; 1,2)
Analiza bezpieczeństwa			
Zdarzenie, n (%)	OBI+SOC (N=136)	PBO+SOC (N=132)	
AEs	26 (92,6%)	117 (88,6%)	
Łączna liczba wszystkich AEs	748	665	
SAEs	44 (32,4%)	24 (18,2%)	
Łączna liczba wszystkich SAEs	68	35	
Zgony	3 (2,2%)	1 (0,8%)	
AEs prowadzące do wycofania z badania	0 (0%)	0 (0%)	
SAEs występujące u ≥5 pacjentów			
Zapalenie płuc związane z COVID-19	7 (5,1%)	0 (0%)	
Zapalenie płuc	4 (2,9%)	3 (2,3%)	
Zakażenie dróg moczowych	4 (2,9%)	2 (1,5%)	
COVID-19	4 (2,9%)	1 (0,8%)	
Zapalenie żołądka i jelit	3 (2,2%)	2 (1,5%)	
Ostre uszkodzenie nerek	3 (2,2%)	2 (1,5%)	
AEs występujące u ≥1 pacjenta			
AEs ≥3 stopnia	44 (32,4%)	22 (16,7%)	
Zakażenia	98 (72,1%)	81 (61,4%)	
AEs prowadzące do zakończenia stosowania OBI lub PBO	10 (7,4%)	5 (3,8%)	
AEs zakończone zgonem	3 (2,2%)	2 (1,5%)	
SAEs w postaci zakażenia	23 (16,9%)	10 (7,6%)	
SAEs prowadzące do zakończenia stosowania OBI lub PBO	8 (5,9%)	4 (3,0%)	
AEs specjalnego zainteresowania (AESI), n (%)			

REGENCY (NCT04221477, EudraCT: 2019-004034-42; publikacja *Furie 2025* i doniesienia konferencyjne: *Rovin 2025*, *Rovin 2025a*, *Rovin 2025b*, *Rovin 2025c*, *Rovin 2025d*, *Rovin 2025e*, *Furie 2025a*, *Jones 2025*)

Reakcje związane z wlewem	21 (15,4%)	15 (11,4%)
Zakażenia ≥ 3 stopnia	21 (15,4%)	9 (6,8%)
Jakkolwiek reaktywacja WZW B lub postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	0 (0%)	0 (0%)
Neutropenia związana z leczeniem	17 (12,5%)	5 (3,8%)
Małopłytkowość związana z leczeniem	1 (0,7%)	0 (0%)
Perforacja przewodu pokarmowego	0 (0%)	0 (0%)
Pogorszenie istniejącej wcześniej choroby serca	0 (0%)	2 (1,5%)
Potencjalna niewydolność wątroby wywołana lekiem, spełniająca kryteria prawa Hy'ego	0 (0%)	0 (0%)
Podejrzenie przeniesienia czynnika zakaźnego przez OBI lub PBO	0 (0%)	0 (0%)

Uwagi

- Randomizacja: w stosunku 1:1, za pomocą internetowego systemu IxRS z wykorzystaniem permutacji blokowej, ze stratyfikacją według regionu geograficznego (Stany Zjednoczone lub Kanada, Ameryka Łacińska lub Karaiby lub inne%) i rasy (czarna lub inna%).
- Analiza bezpieczeństwa prowadzona w populacji osób poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, zgodnie z faktycznie otrzymanym leczeniem. Niezależny komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo zapewnił stały nadzór nad bezpieczeństwem.
- Jeden pacjent przydzielony losowo do grupy placebo otrzymał obinutuzumab (pacjent był następnie analizowany w grupie OBI w analizie bezpieczeństwa%). Trzech pacjentów przydzielonych losowo do grupy placebo nie otrzymało leczenia.
- Zaślepienie: podwójne; utrzymywane za pomocą placebo; PBO było identyczne w wyglądzie i sposobie dawkowania jak OBI.
- Włączenie dwóch schematów dawkowania OBI miało charakter eksploracyjny i miało na celu zebranie dodatkowych danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych oraz zbadanie potencjalnych różnic w skuteczności zależnych od dawki w celu dobrania schematu dawkowania w leczeniu długoterminowym (po 76. tygodniu, który został przyjęty jako główny punkt końcowy w tym badaniu%).
- Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SAS w wersji 9.4. Niezależny komitet monitorujący regularnie przeglądał niezaślepienie dane.

14.11.2 NOBILITY

Tabela 94. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania NOBILITY.

NOBILITY (NCT02550652; EudraCT: 2015-002022-39; publikacje *Furie 2022a* i *Rovin 2024*, doniesienia konferencyjne: *Furie 2019*, *Furie 2024*, *Mejia-Vilet 2025*, *Rovin 2023*, *Vital 2025*, *Amoura 2020*, *Vital 2024*, *Jones 2025* oraz rekord z rejestru badań klinicznych CT 2024)

Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	43 ośrodki w obu Amerykach, Europie i Izraelu	Sponsor	Hoffman-La Roche
Okres obserwacji	26 tygodni leczenia (182 dni) + co najmniej 78 tygodni okresu obserwacji po zakończeniu leczenia. Całkowity czas trwania badania to 104 tygodnie.		
Oszacowanie wielkości próby	Na podstawie założenia 30% częstości CRR w 52. tygodniu w grupie placebo (PBO) i 50% w grupie obinutuzumabu (OBI), przy 83% mocy statystycznej, dwustronnym poziomie istotności $\alpha = 0,2$, oszacowano wielkość próby na N=120 pacjentów (po 60 w obu grupach).		
Analiza statystyczna	Celem kontroli błędów I rodzaju zastosowano metodę ustalonej sekwencji (<i>fixed sequence method</i>): punkty końcowe były testowane w ustalonej hierarchii; testowanie kolejnego punktu końcowego mogło się odbyć tylko w przypadku osiągnięcia istotności statystycznej w punkcie poprzednim (przy $\alpha=0,2$). Analiza skuteczności w zmodyfikowanej populacji ITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku), a analiza bezpieczeństwa zgodnie z faktycznie otrzymanym leczeniem. Reakcje związane z wlewem definiowano jako zdarzenia niepożądane występujące w trakcie lub do 24 h po wlewie. Niezależny komitet monitorujący dane (IDMC) regularnie przeglądał niezaślepiene dane pośrednie.		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe: ▪ Uzyskanie CRR (całkowita odpowiedź nerkowa), ocena w 52 tygodniu. ○ CRR definiuje się jako osiągnięcie wszystkich poniższych kryteriów: – Normalizacja stężenia kreatyniny w surowicy, potwierdzona przez: – Stężenie kreatyniny w surowicy $\leq$GGN dla laboratorium centralnego, jeśli wyjściowe (dzień 1) stężenie kreatyniny w surowicy $>$GGN – Stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 15\%$ powyżej wartości wyjściowej i $\leq$GGN dla laboratorium centralnego, jeśli wyjściowe (dzień 1) stężenie kreatyniny w surowicy $\leq$GGN dla laboratorium centralnego – Nieaktywny osad moczu (potwierdzony przez <10 erytrocytów w polu widzenia dużej mocy (HPF) i brak wałeczków erytrocytowych) – Wskaźnik białko/kreatynina w moczu (UPCR) $<0,5$ Drugorzędowe punkty końcowe: ▪ Uzyskanie ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w 52. tygodniu (CRR + PRR) ▪ Czas do uzyskania ORR (CRR + PRR) w trakcie 52 tygodni obserwacji (FU) ▪ Ocena zmian biomarkerów aktywności choroby TZN (np. zmniejszenie poziomu przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA [anty-dsDNA], wzrost poziomów C3 i C4) ▪ Uzyskanie PRR (częściowa odpowiedź) w 52. tygodniu, zdefiniowanej jako spełnienie wszystkich poniższych warunków: ○ Stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 15\%$ powyżej wartości wyjściowej ○ Brak wałeczków erytrocytowych w moczu i liczba erytrocytów/HPF $\leq 50\%$ powyżej wartości wyjściowej lub <10 erytrocytów/HPF		

NOBILITY (NCT02550652; EudraCT: 2015-002022-39; publikacje *Furie 2022a* i *Rovin 2024*, doniesienia konferencyjne: *Furie 2019*, *Furie 2024*, *Mejia-Vilet 2025*, *Rovin 2023*, *Vital 2025*, *Amoura 2020*, *Vital 2024*, *Jones 2025* oraz rekord z rejestru badań klinicznych CT 2024)

- 50% poprawa UPCR, przy spełnieniu jednego z poniższych warunków:
 - Jeśli wyjściowy UPCR wynosi $\leq 3,0$, wówczas docelowy UPCR $< 1,0$
 - Jeśli wyjściowy UPCR $> 3,0$, wówczas docelowy UPCR $< 3,0$
- Uzyskanie CRR w 24. tygodniu
- Uzyskanie CRR w 52 tygodniu.
- Uzyskanie zmodyfikowanej CRR (mCRR1) w 52. tygodniu, stosując definicję głównego punktu końcowego i eliminując kryteria analizy osadu moczu (czyli wykluczając wymóg < 10 RBCs/HPF i brak wałeczków)
 - mCRR1 definiuje się na podstawie osiągnięcia normalizacji stężenia kreatyniny w surowicy, co potwierdzają następujące warunki:
 - Stężenie kreatyniny w surowicy $\leq$ zakres górnej granicy normy (GGN) wartości z centralnego laboratorium, jeśli na początku badania (dzień 1) stężenie kreatyniny w surowicy jest powyżej górnej granicy normy
 - Stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 15\%$ powyżej wartości wyjściowej i $\leq$ zakres górnej granicy normy (GGN) wartości z centralnego laboratorium, jeśli na początku badania (dzień 1) stężenie kreatyniny w surowicy jest $\leq$ zakres górnej granicy normy (GGN) wartości z centralnego laboratorium
 - Stosunek białka do kreatyniny w moczu $< 0,5$
- Uzyskanie drugiej zmodyfikowanej CRR (mCRR2) w 52. tygodniu, zdefiniowanej na podstawie osiągnięcia następującego warunku:
 - Normalizacja stężenia kreatyniny w surowicy, co potwierdza przez następujące kryteria:
 - Stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 15\%$ powyżej wartości wyjściowej, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy na początku badania (1. dzień) jest powyżej normy dla wartości z centralnego laboratorium lub $\leq$ zakres GGN wartości z centralnego laboratorium, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy na początku badania (1. dzień) jest $\leq$ zakres GGN wartości z centralnego laboratorium
 - Nieaktywny osad moczu (o czym świadczy < 10 RBCs/HPF i brak wałeczków czerwonych krwinek)
 - Stosunek białka do kreatyniny w moczu $< 0,5$
- Uzyskanie trzeciej zmodyfikowanej CRR (mCRR3) w 52. tygodniu, zdefiniowanej przez osiągnięcie następujących kryteriów:
 - Normalizacja stężenia kreatyniny w surowicy, o czym świadczy stężenie kreatyniny w surowicy $\leq$ zakres GGN wartości z centralnego laboratorium
- Stosunek białka do kreatyniny w moczu $< 0,5$

Interwencja i komparator

Interwencja

Obinutuzumab (OBI+SOC) IV 1000 mg + standardowa terapia TZN (**SOC**) – w dniach 1, 15, 168 i 182, po premedykacji zaślepioną dawką 80 mg metyloprednizolonu IV w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z wlewem.

Komparator

Placebo (PBO+SOC) identyczne w wyglądzie i dawkowaniu jak OBI IV + SOC

SOC

MMF/MPA w dawce początkowej 1500 mg/dobę (lub równoważnej) podawanej doustnie w 2 lub 3 dawkach podzielonych. Dawka MMF/MPA będzie zwiększana do dawki docelowej 2,0–2,5 g/dobę (lub równoważnej). Badacze, według własnego uznania, mogą stosować MPA jako substytut MMF, przy czym dawka 360 mg odpowiada dawce 500 mg MMF. Podczas badań przesiewowych lub randomizacji, jeśli będzie to klinicznie wskazane, uczestnicy mogą otrzymywać 750–1000 mg metyloprednizolonu dożylnie raz dziennie przez maksymalnie 3 dni w celu leczenia podstawowej aktywności klinicznej TZN.

Uczestnicy otrzymają doustnie prednizon w dawce 0,5 mg/kg. Dawka prednizonu będzie stopniowo zmniejszana zgodnie z protokołem od 16. dnia, a do 12. tygodnia zostanie zmniejszona do 7,5 mg/dobę.

NOBILITY (NCT02550652; EudraCT: 2015-002022-39; publikacje *Furie 2022a* i *Rovin 2024*, doniesienia konferencyjne: *Furie 2019*, *Furie 2024*, *Mejia-Vilet 2025*, *Rovin 2023*, *Vital 2025*, *Amoura 2020*, *Vital 2024*, *Jones 2025* oraz rekord z rejestru badań klinicznych *CT 2024*)

Premedykacja

Przed każdym wlewem leku badanego lub PBO pacjenci powinni otrzymać profilaktycznie paracetamol (650–1000 mg) i difenhydraminę (50 mg; lub równoważną dawkę podobnego leku) doustnie, podawane 30–60 minut przed rozpoczęciem wlewu. Grupa OBI: zaślepią premedykacja 80 mg metyloprednizolonu dożylnie; grupa PBO: zaślepią premedykacja placebo dopasowane do metyloprednizolonu dożylnie; podawane 30–60 minut przed rozpoczęciem wlewu OBI/PBO.

Terapia skojarzona

Pacjenci, którzy nie przyjmowali wcześniej witaminy D (800 IU/dobę) ani suplementów wapnia (1200 mg cytrynianu wapnia/dobę lub 1500 mg węglanu wapnia/dobę), rozpoczną przyjmowanie tych suplementów w momencie randomizacji. Wszyscy pacjenci będą przyjmować inhibitor ACE lub bloker receptora angiotensynowego w dawce dostosowanej do odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego, zgodnie z zaleceniami *National Kidney Foundation* dotyczącymi przewlekłej choroby nerek.

Leczenie niedozwolone

W trakcie badania nie będzie dozwolone rozpoczęcie leczenia innymi lekami wpływającymi na białkomocz. Należą do nich między innymi:

- Niedihydropirydynowi antagoniści wapnia
- Dihydropirydynowi antagoniści wapnia
- Antagoniści aldosteronu

Bezpośredni antagoniści reniny

	Populacja
	▪ Pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu ▪ Wiek 18–75 lat ▪ Zdolność do przestrzegania protokołu badania, w ocenie badacza ▪ Rozpoznanie TRU, zgodnie z aktualnymi kryteriami ACR (muszą być spełnione ≥ 4 kryteria, z których jednym musi być dodatni wynik przeciwciał antyjądrowych (ANA)) ▪ Rozpoznanie TZN klasy III lub IV wg klasyfikacji ISN/RPS 2003, potwierdzone biopsją nerki wykonaną w ciągu 6 miesięcy przed lub w trakcie badania przesiewowego. U pacjentów może współwystępować choroba klasy V, oprócz choroby klasy III lub IV. ▪ Białkomocz (stosunek białka do kreatyniny w moczu, UPCR) $>1,0$, na podstawie 24-godzinnej zbiórki moczu ▪ W przypadku kobiet, które nie są po menopauzie (brak miesiączki niezwiązany z leczeniem, trwający 12 miesięcy) lub nie po sterylizacji chirurgicznej (brak jajników i/lub macicy): zgoda na zachowanie abstynencji lub stosowanie dwóch odpowiednich metod antykoncepcji, w tym co najmniej jednej metody o wskaźniku niepowodzenia $<1\%$ rocznie, przez cały okres leczenia i przez ≥ 18 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku. • Abstynencja jest dopuszczalna tylko wtedy, gdy jest zgodna z preferowanym i typowym stylem życia pacjentki. Okresowa abstynencja (np. metody kalendarzykowe, owulacyjne, objawowo-termiczne lub poowulacyjne) oraz stosunek przerywany nie są akceptowalnymi metodami antykoncepcji. • Antykoncepcja mechaniczna (metody barierowe) musi być zawsze uzupełniana o stosowanie środka plemnikobójczego. • Przykładami metod antykoncepcji o wskaźniku niepowodzenia $<1\%$ rocznie są: podwiązanie jajowodów, sterylizacja męska, implanty hormonalne, sprawdzone metody antykoncepcji hormonalnej, prawidłowe stosowanie złożonych doustnych lub wstrzykiwanych środków antykoncepcyjnych oraz niektóre wkładki wewnątrzmaciczne. ▪ Dla mężczyzn: zgoda na zachowanie abstynencji lub stosowanie prezerwatywy i dodatkowej metody antykoncepcji, które łącznie dają wskaźnik niepowodzenia $<1\%$ rocznie, przez cały okres leczenia i przez ≥ 12 miesięcy po ostatniej dawce leku, oraz zgoda na powstrzymanie się od oddawania nasienia w tym samym okresie. • Mężczyźni, których partnerka jest w ciąży, muszą wyrazić zgodę na zachowanie abstynencji lub stosowanie prezerwatywy przez cały okres ciąży.
Kryteria włączenia	

NOBILITY (NCT02550652; EudraCT: 2015-002022-39; publikacje *Furie 2022a* i *Rovin 2024*, doniesienia konferencyjne: *Furie 2019*, *Furie 2024*, *Mejia-Vilet 2025*, *Rovin 2023*, *Vital 2025*, *Amoura 2020*, *Vital 2024*, *Jones 2025* oraz rekord z rejestru badań klinicznych *CT 2024*)

Kryteria wykluczenia

- Abstynencja jest dopuszczalna tylko wtedy, gdy jest zgodna z preferowanym i typowym stylem życia pacjenta. Okresowa abstynencja (np. metoda kalendarzykowa, owulacyjna, objawowo-termiczna lub poowulacyjna) oraz stosunek przerywany (wycofanie) nie są dopuszczalnymi metodami antykoncepcji.
- Pacjenci muszą być gotowi stosować tę metodę antykoncepcji podczas przyjmowania MMF i przez 90 dni po zaprzestaniu przyjmowania MMF
- Zapalenie siatkówki, źle kontrolowane napady drgawkowe, ostry stan splątania, zapalenie rdzenia kręgowego, udar mózgu lub zespół udarowy, ataksja mózdkowa lub aktywna demencja będąca skutkiem TRU
- Obecność szybko postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek, definiowanego jako
 - Obecność tworzenia się półksiężyców w $\geq 50\%$ kłębuszków nerkowych ocenianych w biopsji nerki lub
 - Utrzymujące się podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym lub
 - Opinia badacza, że pacjent ma szybko postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek.
- Ciężkie upośledzenie czynności nerek, zdefiniowane na podstawie szacowanego GFR < 30 ml/min lub konieczność dializy lub przeszczepu nerki
- Stwardnienie w ponad 50% kłębuszków w biopsji nerek
- Leczenie cyklofosfamidem lub inhibitorami kalcyneuryny w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją
- Niestabilna choroba z obecną małopłytkowością lub wysokie ryzyko wystąpienia klinicznie istotnego krwawienia lub zaburzenia czynności narządów wymagające terapii, takich jak plazmafereza lub doraźne przetoczenie krwi lub płytek krwi
- Brak dostępu do żył obwodowych
- Ciąża lub laktacja
- Ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie lub znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik wlewu OBI
- Poważna lub niekontrolowana choroba dowolnego układu narządów niezwiązana z TRU lub TZN, która w opinii badacza wykluczałaby udział pacjenta w badaniu
- Współistniejące choroby przewlekłe, z wyłączeniem TZN (np. astma, choroba Leśniowskiego-Crohna), wymagające doustnego lub ogólnoustrojowego stosowania sterydów w ciągu 52 tygodni poprzedzających badanie przesiewowe
- Potwierdzone zakażenie HIV
- Potwierdzone aktywne zakażenie dowolnego rodzaju (z wyłączeniem grzybicy łożyska paznokcia) lub jakiegokolwiek poważny epizod zakażenia wymagający hospitalizacji lub leczenia dożylnymi lekami przeciwwirusowymi w ciągu 8 tygodni przed wizytą przesiewową lub doustnymi lekami przeciwwirusowymi w ciągu 2 tygodni przed wizytą przesiewową
- Poważne nawracające lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie
- Nowotwór złośliwy w wywiadzie, w tym guzy lite, nowotwory hematologiczne i rak *in situ* (z wyjątkiem raków podstawnomórkowych skóry wyleczonych lub po całkowitej resekcji)
- Nadużywanie alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych aktualnie lub w ciągu 52 tygodni poprzedzających badanie przesiewowe
- Poważny zabieg chirurgiczny wymagający hospitalizacji w ciągu 4 tygodni przed randomizacją (z wyłączeniem operacji diagnostycznej)
- Wcześniejsze leczenie terapią ukierunkowaną na anty-CD20 w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją
- Wcześniejsze leczenie biologiczną terapią ukierunkowaną na limfocyty B (inną niż anty-CD20) w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją
- Leczenie jakimkolwiek lekiem będącym w fazie badań w ciągu 28 dni przed randomizacją lub w okresie odpowiadającym 5 okresom półtrwania tego leku (w zależności od tego, który okres jest dłuższy)
- Otrzymanie żywej lub atenuowanej szczepionki w ciągu 28 dni przed badaniem przesiewowym
- Nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania doustnych lub dożylnych kortykosteroidów
- AST lub ALT $> 2,5 \times$ GGN
- Amylaza lub lipaza $> 2 \times$ GGN

NOBILITY (NCT02550652; EudraCT: 2015-002022-39; publikacje *Furie 2022a* i *Rovin 2024*, doniesienia konferencyjne: *Furie 2019*, *Furie 2024*, *Mejia-Vilet 2025*, *Rovin 2023*, *Vital 2025*, *Amoura 2020*, *Vital 2024*, *Jones 2025* oraz rekord z rejestru badań klinicznych CT 2024)

- Neutrofile $<1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$
- Dodatni wynik badania serologicznego na obecność antygenu powierzchniowego HBV (HbSAg) lub HCV. Pacjenci z ujemnym wynikiem badania HBsAg i dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał rdzeniowych HBV (HBcAb) bez wykrywalnego DNA zostaną dopuszczeni do badania, ale będą wymagać regularnego monitorowania DNA HBV.
- Hemoglobina $<7 \text{ g/dl}$, o ile nie jest spowodowana autoimmunologiczną niedokrwistością hemolityczną w przebiegu TRU
- Liczba płytek krwi $<10\,000/\mu\text{l}$
- Dodatni wynik oznaczenia stężenia hCG w surowicy przed pierwszym wlewem OBI
- Znana nietolerancja MMF i MPA

Charakterystyka populacji	OBI+SOC (N=63)	PBO+SOC (N=62)
Liczba pacjentów (N)	63	62
Wiek, średnia (SD) [lata]	33,1 (9,8)	31,9 (10,1)
Płeć żeńska, n (%)	55 (87%)	51 (82%)
Rasa: Azjatycka, n (%)	3 (5%)	2 (3%)
Rasa: Biała, n (%)	28 (44%)	26 (42%)
Rasa: Czarna, n (%)	6 (10%)	5 (8%)
Rasa: Rdzenni Amerykanie, n (%)	11 (18%)	17 (27%)
Rasa: Inna, n (%)	15 (24%)	12 (20%)
Region geograficzny: Europa i Izrael, n (%)	18 (29%)	7 (11%)
Region geograficzny: Ameryka Łacińska i Karaiby, n (%)	38 (60%)	47 (76%)
Region geograficzny: USA, n (%)	7 (11%)	8 (13%)
Pochodzenie etniczne: hiszpańska lub ła- tynoska, n (%)	42 (67%)	49 (79%)
TZN w wywiadzie, n (%)	32 (51%)	32 (52%)
UPCR, średnia (SD) [g/g]	3,3 (2,7%)	2,9 (2,5%)
eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	102,0 (30,6%)	102,1 (32,9%)
Klasa ciężkości nefropatii IV, n (%)	40 (64%)	35 (57%)
Współwystępująca klasa ciężkości nefro- patii V, n (%)	20 (32%)	17 (27%)
Przeciwciała anty-dsDNA $>30 \text{ IU/ml}$, n (%)	42 (67%)	46 (74%)
C3 $<90 \text{ mg/dl}$, n (%)	43 (68%)	37 (60%)
C4 $<16 \text{ mg/dl}$, n (%)	37 (59%)	44 (71%)
Wyjściowe różnice między grupami Wyjściowe charakterystyki kliniczne pacjentów były podobne między grupami.		
Przeptyw chorych	Skrining	Randomizacja
Przedwczesne zakończenie leczenia		

NOBILITY (NCT02550652; EudraCT: 2015-002022-39; publikacje *Furie 2022a* i *Rovin 2024*, doniesienia konferencyjne: *Furie 2019*, *Furie 2024*, *Mejia-Vilet 2025*, *Rovin 2023*, *Vital 2025*, *Amoura 2020*, *Vital 2024*, *Jones 2025* oraz rekord z rejestru badań klinicznych CT 2024)

		Otrzymanie leczenia	Ogółem	Zgony	Wycofanie zgody	Ukończenie 52-tyg. badania
OBI+SOC, n (%)		64 (100%)	63 (98,44%)	3 (4,76%)	0 (0%)	3 (4,76%)
PBO+SOC, n (%)	242	62 (100%)	62 (100%)	6 (9,68%)	2 (3,23%)	4 (6,45%)
Ogółem, n (%)		126 (100%)	125 (99,21%)	9 (7,20%)	2 (1,60%)	7 (5,60%)

Wyniki

Analiza skuteczności

		Tydzień 52			Tydzień 104		
		OBI+SOC, N=63	PBO+SOC, N=62	Różnica między grupami (95% CI) [p.p.]	OBI+SOC, N=63	PBO+SOC, N=62	Różnica między grupami (95% CI) [p.p.]
CRR, n (%)		22 (35%)	14 (23%)	12 (-3,4; 28), p=0,115	26 (41%)	14 (23%)	19 (2,7; 35), p=0,026
mCRR, n (%)		29 (46%)	24 (39%)	7 (-10; 25), p=0,373	35 (56%)	21 (34%)	22 (5; 39), p=0,015
ORR (CRR lub PRR), n (%)		35 (56%)	22 (36%)	20 (3,0; 37), p=0,025	34 (54%)	18 (29%)	25 (8,2; 42), p=0,005
Zmiana C3 od wartości wyjściowej, średnia (SE)		30 (3,4)	12 (3,5)	18 (8,0; 27), p<0,001	29 (3,4)	11 (3,4)	19 (8,9; 28), p<0,001
Zmiana C4 od wartości wyjściowej, średnia (SE)		9,7 (1,3)	0,8 (1,3)	8,8 (5,2; 12), p<0,001	9,6 (1,3)	0,4 (1,3)	9,3 (5,7; 13), p<0,001
Zmiana logarytmu miana przeciwciał anti- dsDNA w stosunku do wartości wyjściowej, średnia (SE)		-0,91 (0,12)	-0,10 (0,12)	-0,81 (-1,1; 0,48), p<0,001	-1,1 (0,13)	-0,05 (0,13)	-1,0 (-1,4; 0,67), p<0,001
Składniki odpowiedzi nerkowej							
UPCR <0,5, n (%)		33 (52%)	24 (39%)	14 (-3,6; 31), p=0,102	39 (62%)	23 (37%)	25 (7,8; 42), p=0,005
SCr ≤15% wzrost od wartości wyjściowej i ≤GGN, n (%)		48 (76%)	38 (61%)	15 (-1,2; 31), p=0,080	45 (71%)	32 (52%)	20 (3,1; 37), p=0,019
RBC w moczu <10/HPF bez wałeczków erytrocytowych, n (%)		52 (83%)	51 (82%)	0,3 (-13; 13), p=0,987	49 (78%)	41 (66%)	12 (-4,0; 27), p=0,154
Brak ratunkowych leków immunosupresyjnych lub przedwczesnego przerwania leczenia, n (%)		57 (91%)	53 (86%)	5 (-6,4; 16), p=0,414	51 (81%)	38 (61%)	20 (4,1; 35), p=0,012
CRR w predefiniowanych podgrupach							
Proteinuria wyjściowo	UPCR <3 (N=73)	13 (38%)	12 (31%)	7,5 (-14; 29), p=0,468	16 (47%)	12 (31%)	16 (-5,9; 39), p=0,147

NOBILITY (NCT02550652; EudraCT: 2015-002022-39; publikacje *Furie 2022a* i *Rovin 2024*, doniesienia konferencyjne: *Furie 2019*, *Furie 2024*, *Mejia-Vilet 2025*, *Rovin 2023*, *Vital 2025*, *Amoura 2020*, *Vital 2024*, *Jones 2025* oraz rekord z rejestru badań klinicznych *CT 2024*)

	UPCR ≥ 3 (N=47)	8 (31%)	2 (10%)	21 (-0,5; 43), p=0,163	8 (31%)	2 (10%)	21 (-0,5; 43), p=0,098
Klasa ciężkości nefropatii wyj- ściowo	Klasa III (N=31)	5 (36%)	6 (35%)	0,4 (-33; 34), p=0,952	3 (21%)	7 (41%)	-19 (-52; 12), p=0,338
	Klasa IV (N=94)	17 (35%)	8 (18%)	17 (-0,5; 34), p=0,068	23 (47%)	7 (16%)	31 (14; 49), p=0,001
Klasa ciężkości nefropatii wyj- ściowo	Bez klasy V (N=88)	17 (40%)	9 (20%)	20 (0,8; 38), p=0,054	17 (40%)	10 (22%)	17 (-1,7; 36), p=0,117
	Klasa V (N=37)	5 (25%)	5 (29%)	-4,4 (-33; 24), p=0,825	9 (45%)	4 (24%)	22 (-8,2; 51), p=0,187
Analiza post- hoc	UPCR $< 0,8$, n (%)	41 (65%)	31 (50%)	15 (-2,1; 32), p=0,085	45 (71%)	28 (45%)	26 (9,6; 43), p=0,003

Liczba (%) pacjentów z IgG i IgM poniżej DGN w poszczególnych punktach czasowych

	IgG $< 5,65$ g/l		IgM $< 0,4$ g/l	
	OBI+SOC (N=64)	PBO+SOC (N=61)	OBI+SOC (N=64)	PBO+SOC (N=61)
Wyjściowo, n (%)	13 (20%)	13 (21%)	11 (17%)	7 (11%)
Tydzień 12, n (%)	14 (23%)	11 (18%)	22 (34%)	8 (13%)
Tydzień 24, n (%)	10 (17%)	5 (9%)	27 (42%)	7 (11%)
Tydzień 52, n (%)	7 (12%)	1 (2%)	25 (39%)	6 (10%)
Tydzień 76, n (%)	6 (11%)	4 (8%)	22 (34%)	5 (8%)
Tydzień 104, n (%)	5 (9%)	2 (4%)	21 (33%)	5 (8%)

Analiza bezpieczeństwa

Jeden z pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo otrzymał błędnie OBI w pierwszym cyklu i dlatego został uwzględniony w analizie bezpieczeństwa w grupie OBI.

	OBI+SOC (N=64)	PBO+SOC (N=61)
Podsumowanie zdarzeń niepożądanych, n (%)		
AEs	58 (91%)	54 (89%)
SAEs	16 (25%)	18 (30%)
SAEs w postaci zakażeń	5 (8%)	11 (18%)
AEs w postaci zakażeń	48 (75%)	38 (62%)
Zgony	1 (2%)	4 (7%)
Zdarzenia niepożądane zgłoszone u $\geq 5\%$ pacjentów, n (%)		
Zakażenie dróg moczowych	15 (23%)	13 (21%)
Zapalenie oskrzeli	12 (19%)	5 (8%)
Półpasiec	9 (15%)	6 (10%)
Ból brzucha	7 (11%)	3 (5%)
Reakcja związana z wlewem	7 (11%)	6 (10%)

NOBILITY (NCT02550652; EudraCT: 2015-002022-39; publikacje *Furie 2022a* i *Rovin 2024*, doniesienia konferencyjne: *Furie 2019*, *Furie 2024*, *Mejia-Vilet 2025*, *Rovin 2023*, *Vital 2025*, *Amoura 2020*, *Vital 2024*, *Jones 2025* oraz rekord z rejestru badań klinicznych CT 2024)

Nudności	6 (9%)	3 (5%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	6 (9%)	5 (8%)
Nadciśnienie tętnicze	6 (9%)	3 (5%)
Niedokrwistość	5 (8%)	4 (7%)
Zapalenie nosa i gardła	5 (8%)	6 (10%)
Zapalenie gardła	5 (8%)	4 (7%)
Ból stawów	5 (8%)	4 (7%)
Ból głowy	5 (8%)	4 (7%)
Zapalenie spojówek	4 (6%)	2 (3%)
Grypa	4 (6%)	2 (3%)
Neutropenia	3 (5%)	3 (5%)
Biegunka	3 (5%)	5 (8%)
Obrzęk obwodowy	3 (5%)	3 (5%)
Zapalenie żołądka i jelit	3 (5%)	6 (10%)
Zapalenie zatok	3 (5%)	0 (0%)
Bezsenność	3 (5%)	4 (7%)
Częste oddawanie moczu	3 (5%)	0 (0%)
Kaszel	3 (5%)	1 (2%)
Reakcja związana z wlewem	10 (16%)	6 (10%)
Ciężka reakcja związana z wlewem	0 (0%)	0 (0%)
Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	0 (0%)	1 (2%)

Uwagi

- Randomizacja: losowy przydział do grup w stosunku 1:1; przeprowadzona za pomocą interaktywnego internetowego systemu odpowiedź (IWRS), z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: rasa (osoby pochodzenia afro-karaibskiego /Afroame-rykanie vs inni) oraz region (USA vs spoza USA).
- Zaślepienie: podwójne. Pacjenci i badacze nie mieli dostępu do informacji o przydzielonej interwencji (kod randomizacji przechowywany w IWRS). Sponsor nie miał dostępu do informacji o przydzielonym leczeniu do 52. tygodnia (blokada bazy danych). PBO było dopasowane do OBI (identyczne w wyglądzie i sposobie dawkowania).
- Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SAS w wersji 9.4. Niezależny komitet monito-rujący regularnie przeglądał niezaślepienie dane.

14.11.3 AURORA 1

Tabela 95. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania AURORA 1.

AURORA 1 (NCT03021499; EudraCT: 2016–004045–81; publikacja Rovin 2021)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	142 ośrodków w 27 krajach (w tym w Polsce)	Sponsor	Aurinia Pharmaceuticals Inc.
Okres obserwacji	Okres leczenia i obserwacji trwał 52 tygodnie (1 rok).		
Oszacowanie wielkości próby	Badanie zaprojektowano z mocą 80% i $\alpha = 0,05$, zakładając CRR 20% w grupie placebo i 34,4% w grupie woklosporyny (OR = 2,1). Zaplanowano włączenie 162 pacjentów na grupę, randomizacji poddano 357 (179 woklosporyna, 178 placebo). W analizie ITT uwzględniono wszystkich 357 pacjentów.		
Analiza statystyczna	Analiza skuteczności pierwotnej i hierarchicznej wtórnej przeprowadzono w populacji ITT, stosując model regresji logistycznej. Analiza bezpieczeństwa prowadzona w populacji, która otrzymała przynajmniej jedną dawkę leczenia. Hierarchiczne kluczowe drugorzędowe punkty końcowe analizowano za pomocą procedury testowania sekwencyjnego Hochberga, w celu skorygowania wielokrotnych porównań pomiędzy drugorzędownymi punktami końcowymi i utrzymania ogólnego poziomu błędu I rodzaju na poziomie 5%. Pacjenci wycofani z badania z dowolnego powodu traktowani jako <i>non-responders</i>, brak konieczności korekcji liczebności względem wycofania z badania. Zmienne ciągłe analizowane za pomocą modelu MMRM (<i>restricted maximum likelihood-based repeated measures</i>) w połączeniu z algorytmem Newtona-Raphsona. Analizy w podgrupach wykonane regresją logistyczną z OR i 95% CI. Bezpieczeństwo analizowano opisowo wg MedDRA. Przyjęto dwustronny poziom istotności α wynoszący 0,05 (dwustronny 95% CI).		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe: - CRR – Liczba pacjentów wykazujących odpowiedź nerkową w 52. tygodniu. Odpowiedź nerkowa oceniana przez niezależną, zaślepioną Komisję CEC (<i>Clinical Endpoints Committee</i>), biorąc pod uwagę spełnienie następujących kryteriów: - UPCR $\leq 0,5$ mg/mg i - eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub brak potwierdzonego spadku eGFR $>20\%$ w stosunku do wartości wyjściowej i - Nieotrzymanie leków ratunkowych na TZN. - Nieotrzymanie więcej niż 10 mg/d ekwiwalentu prednizonu przez ≥ 3 kolejne dni lub łącznie przez ≥ 7 dni w tygodniach od 44. do 52. przed oceną. - Pacjenci, którzy przerwali leczenie, ale nie zakończyli udziału w badaniu, byli obserwowani pod kątem oceny odpowiedzi Drugorzędowe punkty końcowe: - Uzyskanie zmniejszenia stosunku białka do kreatyniny w moczu (UPCR) do 0,5 mg/mg lub mniej - Czas do osiągnięcia UPCR $\leq 0,5$ mg/mg - Odpowiedź nerkowa w 24. tygodniu - Częściowa odpowiedź nerkowa w 24. i 52. tygodniu - Utrzymanie odpowiedzi UPCR $\leq 0,5$ mg/mg - Czas trwania odpowiedzi nerkowej - Uzyskanie 50% redukcji UPCR - Czas do 50% redukcji UPCR - Zmiana eGFR w stosunku do wartości wyjściowej		

AURORA 1 (NCT03021499; EudraCT: 2016-004045-81; publikacja Rovin 2021)

- Zmiana UPCR w stosunku do wartości wyjściowej
- Zmiana wartości kwestionariusza SELENA-SLEDAI
- Ocena jakości życia – punkty oceniane przez pacjentów (PROs)
- Ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory**Interwencja**

- Woklosporyna (VCS) 23,7 mg doustnie 2 × dziennie (w postaci 3 kapsułek po 7,9 mg) + standardowe leczenie TZN (SOC)

Komparator

- Placebo (PBO) + SOC
- Placebo (dopasowane wyglądem, smakiem i zapachem do woklosporyny)
- Schemat dawkowania w grupie placebo był taki sam jak w grupie leczonej aktywnie.

SOC

- mykofenolan mofetylu (MMF) w dawce 2 g/dobę (z możliwością zwiększenia do 3 g/dobę u niektórych pacjentów, za zgodą nadzorującego lekarza); pacjenci nie stosujący wcześniej MMF rozpoczynali jego przyjmowanie od dawki 1 g/d w pierwszym tygodniu, a następnie zwiększali do 2 g/d począwszy od dnia 8.; pacjenci stosujący MMF przed randomizacją, kontynuowali jego przyjmowanie bez żadnej przerwy.
- Steroidy, w schemacie szybkiej redukcji dawki:
 - w dniach 1 i 2 dożylnie metyloprednizolon 1 raz dziennie w dawce 0,5 g/d u pacjentów >45 kg lub 0,25 g/d u pacjentów <45 kg,
 - od dnia 3 prednizon 20–25 mg/dobę, następnie szybkie zmniejszanie dawki do 2,5 mg/d w tyg. 16, a później dalsze zmniejszanie zgodnie z protokołem i decyzją badacza.
- Dodatkowo pacjenci mogli otrzymywać ACEI lub ARB w stałej dawce, jeśli stosowali je w stałej dawce ≥4 tygodnie przed randomizacją.

Dawkowanie MMF:

	Pacjenci <45 kg	Pacjenci ≥45 kg	W przypadku wcześniejszego IV podawania sterydów w trakcie skriningu (przed randomizacją)
Tydzień 1-2	0,25 g (IV)	0,5 g (IV)	1 g minus wcześniejsze dożylnie sterydy mg lub 0,5 g minus wcześniejsze dożylnie sterydy mg dla pacjentów o masie ciała <45 kg
Dni 1-2			
Dni 3-13	20 mg (doustnie)	25 mg (doustnie)	
Tydzień 2 (14 dzień)	15 mg (doustnie)	20 mg (doustnie)	
Tydzień 4 (28 dzień)	10 mg (doustnie)	15 mg (doustnie)	
Tydzień 6 (42 dzień)	10 mg (doustnie)	10 mg (doustnie)	
Tydzień 8 (56 dzień)	5 mg (doustnie)	5 mg (doustnie)	
Tydzień 12 (84 dzień)	5 mg (doustnie)	5 mg (doustnie)	
Tydzień 16 (112 dzień)	2,5 mg (doustnie)	2,5 mg (doustnie)	

Leczenie towarzyszące:**A. Dozwolone:**

- Mykofenolan mofetylu (MMF)
 - standardowo 2 g/dobę (1 g × 2/d),
 - dopuszczalne zwiększenie do 3 g/dobę za zgodą nadzorującego lekarza
- Glukokortykoidy (zgodnie z protokołem)

AURORA 1 (NCT03021499; EudraCT: 2016–004045–81; publikacja Rovin 2021)

- i. metyloprednizolon IV. w dniach 1–2 (0,5 g/d >45 kg; 0,25 g/d <45 kg),
- ii. następnie prednizon doustny 20–25 mg/d od dnia 3, szybko redukowany do 2,5 mg/dobę w tygodniu 16, później dalsze dostosowanie.
- c. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) lub blokery receptora angiotensyny (ARB)
 - i. pacjenci mogli je stosować, o ile dawka była ustabilizowana ≥ 4 tygodnie przed randomizacją i utrzymywana bez zmian w trakcie badania
- d. Podstawowe leki wspomagające
 - i. leki przeciwnadciśnieniowe (inne niż ACEI/ARB),
 - ii. leki wspierające metabolizm (np. suplementy wapnia, witamina D),
 - iii. inne leki uznane za konieczne dla bezpieczeństwa pacjenta – o ile nie wchodziły w interakcję z leczeniem badanym.

B. Niedozwolone:

- a. Inne silne leki immunosupresyjne:
 - i. cyklofosfamid,
 - ii. rytuksymab, belimumab, obinutuzumab i inne przeciwciała biologiczne stosowane w TZN,
 - iii. inhibitory kalcyneuryny inne niż woklosporyna (np. cyklosporyna, takrolimus).
- b. Leczenie ratunkowe (*rescue therapy*) – jego konieczność była kryterium niespełnienia punktu końcowego (CRR).
- c. Zmiany w standardowym leczeniu MMF/steroidami niezgodne z protokołem (np. wyższe dawki steroidów niż dozwolone po tygodniu 16).
- d. Leki wchodzące w istotne interakcje farmakokinetyczne z woklosporyną (np. silne inhibitory CYP3A4 lub induktory tego enzymu) – były zakazane.

C. Leczenie ratunkowe:

- a. W jakich przypadkach:
 - i. Jeśli pacjent miał nawrót lub progresję nefropatii toczniowej,
 - ii. brak odpowiedzi na leczenie wg protokołu,
 - iii. lub kliniczne pogorszenie stanu (np. wzrost białkomoczu, spadek eGFR, zaostrenie aktywności TRU)
- b. Jakie leki stosowano:
 - i. wysokie dawki glikokortykoidów (np. dodatkowe pulsy metyloprednizolonu),
 - ii. cyklofosfamid (dożylnie lub doustnie),
 - iii. rytuksymab lub inne przeciwciała biologiczne stosowane w TZN,
 - iv. inne inhibitory kalcyneuryny (np. takrolimus, cyklosporyna) – jeżeli uznano za konieczne,
 - v. inne intensywne immunosupresanty stosowane w praktyce klinicznej.

D. Leki poddane ograniczeniom:

- a. Leki immunosupresyjne – zakazane w trakcie badania
 - i. Inne inhibitory kalcyneuryny (takrolimus, cyklosporyna, pimekrolimus) – aby uniknąć podwójnego działania i interakcji.
 - ii. Cyklofosfamid – standardowo stosowany w TZN, ale niedozwolony, bo mógł zaburzyć porównanie.
 - iii. Rytuksymab, belimumab i inne leki biologiczne stosowane w TRU – zabronione w trakcie badania.
 - iv. Azatiopryna, metotreksat, leflunomid – nie wolno było ich stosować jako immunosupresji w TZN.
- b. Leki wpływające na metabolizm woklosporyny (CYP3A4, P-gp)
- c. Woklosporyna metabolizowana jest głównie przez CYP3A4 i transportowana przez glikoproteinę P (P-gp), dlatego:
 - i. Zakazane były:
 - 1. silne inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, klarytromycyna, rytonawir oraz niektóre inne leki antyretrowirusowe),
 - 2. silne induktory CYP3A4 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, dziurawiec zwyczajny),
 - 3. silne inhibitory P-gp (np. cyklosporyna w wysokich dawkach, werapamil).
 - ii. Przy zachowaniu środków ostrożności:

umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. diltiazem, flukonazol) – dopuszczalne tylko, jeśli ryzyko–korzyść było akceptowalne i monitorowano stężenia leku/parametry nerkowe

AURORA 1 (NCT03021499; EudraCT: 2016-004045-81; publikacja *Rovin 2021*)

Populacja

Kryteria włączenia

- Pisemna świadoma zgoda przed wykonaniem jakichkolwiek procedur w badaniu.
- Kobiety lub mężczyźni w wieku od 18 lat (lub wieku zgody prawnej, jeśli >18 lat) do 75 lat włącznie w momencie badania przesiewowego.
- Wcześniejsze rozpoznanie tocznia rumieniowatego układowego zgodnie z kryteriami American College of Rheumatology (1997).
- Dowody aktywnego zapalenia nerek, zdefiniowane następująco:
 - Biopsja nerki wykonana w ciągu 2 lat przed badaniem przesiewowym wskazująca na TZN klasy III, IV-S, IV-G (samodzielnie lub w połączeniu z klasą V) lub LN klasy V z podwojeniem lub większym wzrostem $\geq 1,5$ mg/mg UPCR w ciągu ostatnich 6 miesięcy dla klasy III/IV lub do ≥ 2 mg/mg dla klasy V podczas badania przesiewowego. Wyniki biopsji wykonanej ponad 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym muszą zostać przeanalizowane przez lekarza w celu potwierdzenia kwalifikacji.
- LUB
- Biopsja nerki wykonana w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym, wskazująca na obecność TZN klasy III, IV-S lub IV-G (samodzielnie lub w skojarzeniu z węzłem chłonnyim klasy V) z UPCR $\geq 1,5$ mg/mg w badaniu przesiewowym.
- LUB
- Biopsja nerki wykonana w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym, wskazująca na obecność TZN klasy V i UPCR ≥ 2 mg/mg w badaniu przesiewowym.
- Biopsja może zostać wykonana w trakcie badania przesiewowego, jeśli nie jest dostępna. Powyższe kryteria muszą być spełnione na etapie badania wyjściowego.
- Konieczność stosowania kortykosteroidów w dużych dawkach i leczenia immunosupresyjnego (w opinii badacza).
- Zgoda na doustne przyjmowanie mykofenolanu mofetylu (MMF) przez cały okres badania, kontynuację obecnej terapii MMF lub rozpoczęcie jej w dniu lub przed wizytą wyjściową.
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego z surowicy podczas badania przesiewowego oraz ujemny wynik testu ciążowego z moczu na początku badania. Należy stosować dwie skuteczne metody antykoncepcji jednocześnie, chyba że wybraną metodą jest abstynencja. Pacjentki muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas badania.

Kryteria wykluczenia

- Brak możliwości lub chęci wyrażenia pisemnej świadomej zgody i/lub brak możliwości zastosowania się do procedur badania.
- Szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) ≤ 45 ml/minutę podczas badania przesiewowego.
- Aktualnie przyjmowany lub konieczność stosowania któregośkolwiek z leków zabronionych w protokole badania; dotyczy to również zażywania leków zabronionych przed badaniami przesiewowymi.
- Przebyty przeszczep nerki lub planowany przeszczep w okresie leczenia w ramach badania.
- Obecnie wymagający dializy nerek (hemodializy lub dializy otrzewnowej) lub spodziewający się potrzeby dializy w okresie badania.
- Jakakolwiek znana nadwrażliwość lub przeciwwskazania do stosowania MMF, kwasu mykofenolowego, cyklosporyny, kortykosteroidów lub któregośkolwiek ze składników tych produktów leczniczych.
- Aktualne lub przebyte w wywiadzie:
 - Wrodzony lub nabyty niedobór odporności.
 - Klinicznie istotne nadużywanie substancji psychoaktywnych lub alkoholu w ciągu 2 lat przed badaniem przesiewowym w opinii badacza.

AURORA 1 (NCT03021499; EudraCT: 2016-004045-81; publikacja Rovin 2021)

- Nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat od badania przesiewowego, z wyjątkiem raka podstawnomórkowego i płaskonabłonkowego po całkowitej resekcji. Dopuszcza się również pacjentki z dysplazją szyjki macicy, czyli śródnabłonkową neoplazją szyjki macicy typu 1, które były leczone metodą konizacji szyjki macicy lub elektrokonizacji szyjki macicy i miały prawidłowy wynik ponownego badania cytologicznego,
- Choroba limfoproliferacyjna lub wcześniejsze napromieniowanie całego układu limfatycznego.
- Ciężka infekcja wirusowa (np. CMV, HBV, HCV) w ciągu 3 miesięcy od badania przesiewowego; lub znane zakażenie HIV. Ciężka infekcja wirusowa jest definiowana jako aktywna choroba wymagająca leczenia przeciwvirusowego,
- Aktywna gruźlica (TB) lub gruźlica w wywiadzie lub dowody przebytej gruźlicy, jeśli pacjent nie stosuje profilaktyki izoniazidem.
- Inne znane klinicznie istotne aktywne schorzenia, takie jak:
 - Ciężka choroba układu sercowo-naczyniowego, w tym zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca w wywiadzie lub wrodzony zespół długiego QT. Czas trwania odstępu QT skorygowany o częstość akcji serca metodą Fridericia (QTcF) przekraczający 480 ms przy prawidłowym odstępie QRS (<110 ms) w momencie badania przesiewowego skutkuje wykluczeniem
 - Zaburzenia czynności wątroby (AST, ALT lub bilirubina $\geq 2,5 \times$ GGN) podczas badania przesiewowego, a jeśli podczas badania przesiewowego wykryto nieprawidłowości, należy potwierdzić, że wskaźniki powróciły do wartości <2,5 razy wyższej od górnej granicy normy przed randomizacją; lub
 - przewlekła obturacyjna choroba płuc lub astma wymagająca doustnych sterydów
 - Niewydolność szpiku kostnego niezwiązana z aktywną postacią TRU (według opinii badacza) z liczbą białych krwinek (WBC) <2500/mm³; bezwzględną liczbą neutrofilów (ANC) <1,3×10³/μl; trombocytopenią (liczba płytek krwi <50 000/mm³).
 - Aktywne zaburzenia krzepnięcia krwi.
 - Aktywna infekcja wymagająca dożylnego podawania antybiotyków.
- Wszelkie nakładające się schorzenia autoimmunologiczne, w przypadku których schorzenie lub jego leczenie może wpłynąć na ocenę lub wyniki badania (np. twardzina skóry ze znacznym nadciśnieniem płucnym; wszelkie schorzenia, w przypadku których wskazana jest dodatkowa immunosupresja). Nie wyklucza się nakładających się schorzeń, w przypadku których nie oczekuje się, że schorzenie lub leczenie wpłynie na ocenę lub wyniki (np. zespół Sjögrena).
- Stosowanie szczepionek zawierających żywe organizmy, wirusy lub bakterie w trakcie skринingu lub badania.
- Inna poważna choroba fizyczna lub psychiczna albo poważny uraz, który wystąpił w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym i może mieć wpływ na przebieg badania lub zakłócać ocenę badania albo jego wyniki.
- Jakikolwiek inne schorzenie, które według oceny badacza może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem dla pacjenta, może zakłócać ocenę lub wyniki badania.
- Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują odpowiednich środków antykoncepcyjnych.
- Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 4 tygodni przed badaniami przesiewowymi i/lub przyjmowanie leków będących w fazie badań w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania leku (w zależności od tego, który okres jest dłuższy) przed badaniami przesiewowymi.
- Pacjenci biorący udział we wcześniejszym badaniu klinicznym dotyczącym woklosporyny.

Charakterystyka populacji	Woklosporyna (N=179)	Placebo (N=178)
Liczba pacjentów (N)	179	178
Wiek, mediana (zakres) [lata]	31 (18–62)	32 (18–72)
Płeć żeńska, n (%)	161 (90%)	152 (85%)

AURORA 1 (NCT03021499; EudraCT: 2016-004045-81; publikacja Rovin 2021)

Płeć męska, n (%)	18 (10%)	26 (15%)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	66,49 (17,07)	66,55 (16,11)
Rasa: Azjatycka, n (%)	53 (30%)	56 (31%)
Rasa: Biała, n (%)	68 (38%)	61 (34%)
Rasa: Czarna, n (%)	26 (15%)	19 (11%)
Rasa: inna, n (%)	32 (18%)	42 (24%)
Pochodzenie etniczne: Hiszpanie i Latynosi, n (%)	57 (32%)	59 (33%)
Etniczność: nieLatynosi, n (%)	122 (68%)	118 (66%)
Etniczność: nieznaną, n (%)	0	1 (1%)
Region geograficzny: Ameryka Północna i Łacińska, n (%)	75 (42%)	74 (42%)
Region: Europa i Afryka Północna, n (%)	52 (29%)	52 (29%)
Region: Azja i Pacyfik, n (%)	52 (29%)	52 (29%)
Czas od rozpoznania TRU, średnia (SD) [lata]	6,6 (6,4)	6,9 (6,1)
Czas od rozpoznania TZN, średnia (SD) [lata]	4,6 (5,1)	4,7 (4,9)
UPCR, średnia (SD) [mg/mg]	4,14 (2,71)	3,87 (2,36)
UPCR <90 mg/dl, n (%)	105 (59%)	99 (55%)
eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	92,1 (30,6)	90,4 (29,0)
eGFR ≥60 ml/min per 1,73 m ² , n (%)	146 (82%)	144 (81%)
Wartość Anty-dsDNA, średnia (SD) [IU/ml]	105,2 (127,7)	94,7 (124,4)
Klasa ciężkości nefropatii III, n (%)	20 (11%)	29 (16%)
Klasa ciężkości nefropatii IV, n (%)	91 (51%)	77 (43%)
Klasa ciężkości nefropatii V, n (%)	25 (14%)	25 (14%)
Klasa ciężkości nefropatii II i V, n (%)	0	1 (<1%)
Klasa ciężkości nefropatii III i V, n (%)	24 (13%)	20 (11%)
Klasa ciężkości nefropatii IV i V, n (%)	19 (11%)	26 (15%)
Wartość SELENA-SLEDAI, średnia (SD)	13,2 (6,5)	11,8 (6,1)
Stosowanie MMF przed włączeniem: Tak, n (%)	100 (56%)	96 (54%)
Stosowanie MMF przed włączeniem: Nie, n (%)	79 (44%)	82 (46%)
Wyjściowe różnice między grupami Charakterystyki wyjściowe pacjentów były, według autorów badania, dobrze zbalansowane między grupami.		

AURORA 1 (NCT03021499; EudraCT: 2016-004045-81; publikacja *Rovin 2021*)

Przepływ chorych	Skrining	Randomizacja (ITT), Analiza skuteczności	Rozpoczęcie leczenia, Analiza bezpieczeństwa	Przedwczesne zakończenie leczenia			Ukończenie 52-tyg. badania
				Ogółem	AEs	Utrata z obserwacji	
Woklosporyna, n (%)	728	179 (100)	178 (99,44)	15 (8,38)	1 (0,56)	3 (1,68)	163 (91,06)
Placebo, n (%)		178 (100)	178 (100)	31 (17,42)	0	1 (0,56)	147 (82,58)
Ogółem, n (%)		356 (99,72)	356 (99,72)	46 (12,89)	1 (0,28)	4 (1,12)	310 (86,83)

Wyniki

Analiza skuteczności

	Woklosporyna (N=179)	Placebo (N=178)	Ocena istotności (95% CI), p
Całkowita odpowiedź nerkowa po 52 tygodniach, n (%)	73 (41)	40 (23)	OR=2,65 (1,64; 4,27), p<0,0001
Całkowita odpowiedź nerkowa po 24 tygodniach, n (%)	58 (32)	35 (20)	OR=2,23 (1,34; 3,72), p=0,002
Częściowa odpowiedź nerkowa po 24 tygodniach, n (%)	126 (70)	89 (50)	OR=2,43 (1,56; 3,79), p<0,001
Częściowa odpowiedź nerkowa po 52 tygodniach, n (%)	125 (70)	92 (52)	OR=2,26 (1,45; 3,51), p<0,001
Czas do UPCR ≤0,5 mg/mg, mediana (CI 95%) [dni]	169 (141; 214)	372 (295; NO)	HR=2,02 (1,51; 2,70), p<0,001
Czas do 50% redukcji w UPCR, mediana (CI 95%) [dni]	29 (29; 32)	63 (57; 87)	HR=2,05 (1,62; 2,60), p<0,001

Analiza bezpieczeństwa

	Woklosporyna (N=178)	Placebo (N=178)
Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych		
AEs ogółem	162 (91%)	158 (89%)
Ciężkie zdarzenie niepożądane	37 (21%)	38 (21%)
Ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci zakażeń i zarażeń	18 (10%)	20 (11%)
Ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem	8 (4%)	8 (4%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	20 (11%)	26 (15%)
Zgon	1 (<1%)	5 (3%)
TRAEs prowadzące do zgonu	0	0
Zdarzenia niepożądane (zgłoszone u ≥4% pacjentów) wg systemu klasyfikacji MeDRA		
Zakażenia i zarażenia	115 (65%)	101 (57%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	83 (47%)	61 (34%)
Badania diagnostyczne	60 (34%)	31 (17%)
Zaburzenia układu nerwowego	47 (26%)	27 (15%)

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

AURORA 1 (NCT03021499; EudraCT: 2016-004045-81; publikacja Rovin 2021)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	42 (24%)	31 (17%)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	40 (22%)	46 (26%)
Zaburzenia naczyniowe	38 (21%)	23 (13%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	36 (20%)	32 (18%)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	35 (20%)	29 (16%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	26 (15%)	17 (10%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	26 (15%)	37 (21%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	25 (14%)	37 (21%)

Uwagi

- Randomizacja: 1:1 do grup: woklosporyna 23,7 mg BID i placebo, przy użyciu IWRS, prowadzona przez niezależnego statystyka zaślepionego względem interwencji. Czynniki stratyfikacji: klasa ciężkości nefropatii (V vs inne), stosowanie MMF w momencie włączenia do badania (tak vs nie), region geograficzny (Ameryka Północna vs Łacińska vs Europa vs Afryka Południowa vs Azja i Pacyfik)
- Zaślepienie: podwójne; pacjenci, członkowie personelu badawczego oraz sponsor byli zaślepieni co do stosowanej interwencji. Placebo było dopasowane do aktywnej interwencji (identyczne w smaku, zapachu i kolorze)
- W publikacji zidentyfikowano błąd w tabeli ze zdarzeniami niepożądanymi (wpisano *Investigations and infestations* zamiast *Investigations*).
- Kryterium wykluczenia z oceny odpowiedzi nerkowej: Pacjenci z negatywnym wynikiem dwóch pomiarów eGFR przy ocenie odpowiedzi CRR (tj. potwierdzony eGFR <60 ml/min/1,73 m² i potwierdzony spadek >20% w stosunku do wartości wyjściowej) oraz ze zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem lub chorobą, które miały wpływ na eGFR byli wykluczani z oceny odpowiedzi nerkowej. Osoby usunięte z badania przed 52. tygodniem oraz takie, u których nie było wystarczających danych z 52. tygodnia do oceny odpowiedzi, zostały uznane za osoby nieodpowiadające na leczenie (*non responders*).

14.11.4 AURORA 2Tabela 96. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania AURORA 2.**AURORA 2 (NCT03597464; EudraCT: 2016-004046-28; publikacja Saxena 2024)**

Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	100 ośrodków w 24 krajach w Am. Płn., Am. Łacińskiej, Europie, Afryce Pd. i Azji	Sponsor	Aurinia Pharmaceuticals Inc,
Okres obserwacji	36 miesięcy łącznie (12 miesięcy AURORA 1 + 24 miesiące AURORA 2); główne punkty końcowe oceniano po 52 tygodniach, a następnie monitorowano bezpieczeństwo i efektywność do 36 miesięcy		
Oszacowanie wielkości próby	AURORA 2 stanowiła fazę przedłużoną badania AURORA 1 – dodatkowe 24 miesiące obserwacji. W AURORA 2 nie szacowano więc nowej wielkości populacji – w badaniu wzięli udział chorzy, którzy ukończyli 1 rok leczenia w badaniu AURORA 1. Badanie AURORA 2 nie zostało zaprojektowane w celu wykazania		

AURORA 2 (NCT03597464; EudraCT: 2016-004046-28; publikacja Saxena 2024)

statystycznej różnicy w wynikach skuteczności pomiędzy grupami, w związku z czym nie było konieczne obliczenie wielkości próby.

Pacjenci kontynuowali przydzielone w wyniku randomizacji leczenie woklosporyną lub placebo (oba + SOC). Z 357 pacjentów w *AURORA 1*, 255 ukończyło badanie, a 216 kontynuowało udział w *AURORA 2* (N=116 woklosporyna, N=100 placebo).

Analiza statystyczna

Analizy objęły wszystkich pacjentów badania *AURORA 2*, łącznie z danymi od rozpoczęcia leczenia w *AURORA 1* do końca obserwacji (do 37 miesiąca). Analizę skuteczności oceniano modelem regresji logistycznej, z uwzględnieniem leczenia i innych wyjściowych charakterystyk klinicznych i laboratoryjnych.

Przedwczesne wycofanie się pacjentów traktowano jako brak odpowiedzi.

Dobry wynik leczenia nerkowego opierał się na odpowiedzi oraz braku zaostrzeń nerkowych i nienerkowych, przy czym zaostrzenia definiowano na podstawie wzrostu wskaźnika UPCR i spadku eGFR.

Wyniki prezentowano jako iloraz szans (OR) dla porównania VCS vs PBO, gdzie wartości OR >1 dla CRR i PRR oraz OR <1 dla dobrego wyniku i zaostrzeń oznaczały korzyść ze stosowania woklosporyny.

Analizy zmian parametrów liniowych wykonywano modelem efektów mieszanych (MMRM). Analizy eGFR wykorzystywały skorygowany eGFR, w którym wszystkie wartości eGFR wyższe niż 90 ml/min/1,73 m² zostały ograniczone do 90 ml/min/1,73 m².

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia pacjentów, którzy ukończyli 1 rok leczenia w badaniu *AURORA 1*

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Całkowita odpowiedź nerkowa (CRR)
- Częściowa odpowiedź nerkowa (PRR)
- Zaostrzenie objawów nerkowych w ocenie niezależnej komisji CEC
- Zmiana wartości kwestionariusza SELENA-SLEDAI – wskaźnik aktywności choroby układowej
- Zmiana wartości UPCR
- Zmiana wartości eGFR
- Zmiana wartości parametrów laboratoryjnych
- Zaostrzenie nerkowe (*Renal Flare*) – mogło wystąpić tylko u chorych z odpowiedzią na leczenie; definiowane wg kryteriów i oceniane przez CEC: powtarzalny wzrost UPCR >1 mg/mg z poziomu wyjściowego po odpowiedzi <0,2 mg/mg, lub wzrost UPCR >2 mg/mg z poziomu wyjściowego po odpowiedzi między 0,2 a 1,0 mg/mg, lub podwojenie wartości UPCR, jeśli wartość wyjściowa UPCR >1 mg/mg.
- Zaostrzenie pozanerkowe (*Non-renal Flare*) – nie musiała wcześniej wystąpić odpowiedź na leczenie (mogło wystąpić przed osiągnięciem UPCR ≤0,7 mg/mg). Oceniane przez CEC. Zaostrzenia pozanerkowe oceniano na podstawie zdarzeń niepożądanych (AEs), nieprawidłowości laboratoryjnych i/lub innych dostępnych informacji. Zaostrzenie pozanerkowe mogło zostać uznane za zakończone, jeśli leczenie było kontynuowane, a dawka glikokortykosteroidów została zmniejszona do ≤10 mg/dzień.

Punkty końcowe**Interwencja i komparatory**

Dawkowanie woklosporyny w badaniu – w protokole zamieszczono wytyczne dotyczące przerywania lub modyfikacji dawkowania woklosporyna u chorych ze spadkiem eGFR o >30% lub z ciśnieniem krwi wykraczającym poza dopuszczalne granice

Spadek eGFR w stos. do wartości wyjściowej

≥30% i eGFR <60 ml/min/1,73 m²

>20% i <30%, i eGFR <60 ml/min/1,73 m²

≤20%

Spadek eGFR w stos. do wartości wyjściowej

≥30% i eGFR <60 ml/min/1,73 m²

>20% i <30%, i eGFR <60 ml/min/1,73 m²

≤20%

Leczenie towarzyszące – takie jak w badaniu *AURORA 1*

AURORA 2 (NCT03597464; EudraCT: 2016-004046-28; publikacja Saxena 2024)

Badanie AURORA 2 stanowiło kontynuację badania AURORA 1 – stosowano w nim takie same interwencje oraz leczenie towarzyszące.

Interwencja

Pacjenci otrzymywali interwencję (woklosporynę lub odpowiadające jej placebo) w tej samej dawce, co pod koniec badania AURORA 1, przez dodatkowe 24 miesiące (tj. do 36. miesiąca) w badaniu AURORA 2 i kontynuowali stosowanie standardowego leczenia (SOC) obejmującego mykofenolan mofetylu (MMF) i małe dawki doustnych glikokortykosteroidów (GKS) w tych samych dawkach, co pod koniec badania AURORA 1.

- **Woklosporyna (VCS)** 23,7 mg doustnie 2 × dziennie (w postaci 3 kapsułek po 7,9 mg) + standardowe leczenie toczniowego zapalenia nerek (TZN) (**SOC**)

W przypadku wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych lub innych zaburzeń, dawkowanie leku można było zmniejszyć lub przerwać i/lub wdrożyć odpowiednie leczenie zgodnie z protokołem, na przykład poprzez dodanie inhibitora pompy protonowej. Po 12 miesiącach leczenia w badaniu AURORA 2, pacjenci z kontrolowaną (w opinii badacza) odpowiedzią na leczenie wg UPCR, przyjmujący dawkę 23,7 mg (trzy kapsułki) dwa razy na dobę, mogli zmniejszyć dawkę woklosporyny do 15,8 mg (dwie kapsułki) dwa razy na dobę, jeśli uzna to za stosowne, według uznania badacza i po konsultacji z Monitorem Medycznym.

- Modyfikacje dawkowania woklosporyny dozwolone wg zaleceń i decyzji badacza.

Komparator

- **Placebo (PBO)** (dopasowane wyglądem, smakiem i zapachem do woklosporyny), podawane 2 × dziennie + **SOC**

SOC

- Kontynuacja MMF i GKS w dawkach stosowanych na końcu badania AURORA 1
- mykofenolan mofetylu (MMF) w dawce 2 g/dobę (z możliwością zwiększenia do 3 g/dobę u niektórych pacjentów, za zgodą nadzorującego lekarza),
- Steroidy:
 - W badaniu AURORA 1 doustny glikokortykosteroid podawano w 3. dniu badania, rozpoczynając od dawki 20–25 mg/dobę, którą stopniowo zmniejszano do 10 mg/dobę w 10. tygodniu, 5 mg/dobę w 8. tygodniu i ≤2,5 mg/dobę w 16. tygodniu i później.
 - W badaniu AURORA 2, w przypadkach klinicznie uzasadnionych, badacze mogli zwiększać, zmniejszać lub całkowicie odstawiać doustne glikokortykosteroidy.
- Dodatkowo pacjenci mogli otrzymywać ACEI lub ARB w stałej dawce, jeśli stosowali je przed randomizacją,

Dawkowanie GKS na kolejnych etapach leczenia

	Woklosporyna (N=116)	Placebo (N=100)
Miesiąc 12, n (%)	N=116 (100)	N=100 (100,0)
>2,5 mg/d	14 (12,1)	15 (15,0)
≤2,5 mg/d	102 (87,9)	85 (85,0)
Miesiąc 24, n (%)	N=111 (95,7)	N=88 (88,0)
>2,5 mg/d	22 (19,8)	14 (15,9)
≤2,5 mg/d	89 (80,2)	74 (84,1)
Miesiąc 36, n (%)	N=101 (87,1)	N=85 (85,0)
>2,5 mg/d	24 (23,8)	19 (22,4)
≤2,5 mg/d	77 (76,2)	66 (77,6)
	Woklosporyna n=116, n (%)	Placebo n=100, n (%)
Końcowa dawka w AURORA 1		
0 kapsułek / 0 mg BID*	0 (0,0)	1 (1,0)

AURORA 2 (NCT03597464; EudraCT: 2016-004046-28; publikacja Saxena 2024)

1 kapsułek / 7,9 mg BID	14 (12,1)	3 (3,0)
2 kapsułek / 15,8 mg BID	11 (9,5)	6 (6,0)
3 kapsułek / 23,7 mg	91 (78,4)	90 (90,0)
Końcowa dawka w AURORA 2		
0 kapsułek / 0 mg BID**	24 (20,7)	27 (27,0)
1 kapsułek / 7,9 mg BID	17 (14,7)	2 (2,0)
2 kapsułek / 15,8 mg BID	18 (15,5)	7 (7,0)
3 kapsułek / 23,7 mg	57 (49,1)	64 (64,0)
Ogółem		
Średnia (SD) dobową dawkę, mg	40,6 (9,7)	44,8 (5,7)
* BID – dwa razy dziennie		
Przyczyna zmiany dawki	Woklosporyna n (%) / C* N=35	Placebo n (%) / C* N=9
W związku z eGFR	27 (77,1%) / 81	5 (55,6%) / 11
W związku z ciśnieniem tętniczym	1 (2,9%) / 2	0
W związku ze zdarzeniami niezwiązanymi z eGFR ani ciśnieniem tętniczym	12 (34,3%) / 24	2 (22,2%) / 7
Inne	7 (20,0%) / 11	0
*całkowita liczba zmian dawki		
Brak zmian dawkowania	Woklosporyna n (%) / N	Placebo n (%) / N
Ogółem	46 (39,7%) / 116	58 (58,0%) / 100
Rok 1	64 (55,2%) / 116	74 (74,0%) / 100
Rok 2	76 (66,1%) / 115	79 (79,0%) / 100
Rok 3	80 (78,4%) / 102	74 (87,1%) / 85
Populacja		
Kryteria włączenia	- Badanie AURORA 2 stanowiło kontynuację badania AURORA 1, włączano do niego pacjentów, którzy ukończyli 52 tygodnie leczenia w badaniu AURORA 1. Pacjenci, u których wystąpiła czasowa przerwa w leczeniu i którzy pomyślnie wznowili leczenie w badaniu AURORA 1, zostaną dopuszczeni do badania po uzyskaniu zgody monitora medycznego, - Pisemna świadoma zgoda, - Konieczność kontynuacji leczenia immunosupresyjnego (w opinii badacza) - Wszyscy pacjenci włączeni do badania AURORA 1 kwalifikowali się do udziału w badaniu AURORA 2	
Kryteria wykluczenia	Kryteria wykluczenia odpowiadały kryteriom AURORA 1	
Charakterystyka populacji	Woklosporyna (N=116)	Placebo (N=100)
Liczba pacjentów (N)	116	100

AURORA 2 (NCT03597464; EudraCT: 2016-004046-28; publikacja Saxena 2024)

Wiek, średnia (SD) [lata]	32,3 (10,3)	35,4 (11,6)
Płeć żeńska, n (%)	105 (90,5%)	88 (88,0%)
Płeć męska, n (%)	11 (9,5%)	12 (12,0%)
Rasa: Azjatycka, n (%)	30 (25,9%)	30 (30,0%)
Rasa: Biała, n (%)	44 (37,9%)	40 (40,0%)
Rasa: Czarna, n (%)	18 (15,5%)	7 (7,0%)
Rasa: Inna, n (%)	24 (20,7%)	23 (23,0%)
Czas od rozpoznania TRU, średnia (SD) [lata]	6,6 (6,7)	7,3 (6,9)
Czas od rozpoznania TZN, średnia (SD) [lata]	4,8 (5,3)	5,0 (5,2)
UPCR, średnia (SD) [mg/mg]	3,94 (2,6)	3,87 (2,5)
eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	79,0 (15,1)	78,7 (16,6)
Klasa ciężkości nefropatii III, n (%)	14 (12,1%)	21 (21,0%)
Klasa ciężkości nefropatii IV, n (%)	64 (55,2%)	37 (37,0%)
Klasa ciężkości nefropatii V, n (%)	17 (14,7%)	14 (14,0%)
Mieszana klasa ciężkości nefropatii mieszana V i III/IV	21 (18,1%)	28 (28,0%)
Biopsja wykonana w ciągu 6 miesięcy od badania przesiewowego AURORA 1, n (%)	100 (86,2%)	90 (90,0%)

Wyjściowe różnice między grupami Grupy były generalnie dobrze zbalansowane, poza zwiększoną liczbą pacjentów rasy czarnej w grupie leczonej woklosporyną (15,5% vs 7,0%).

Przeptyw chorych	Randomizacja i otrzymanie leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia			Ukończenie 36. miesiąca badania
		Ogółem	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	
Woklosporyna, n (%)	116 (100,00)	15 (12,9)	4 (3,4)	3 (2,6%)	101 (87,1)
Placebo, n (%)	100 (100,00)	15 (15,00)	5 (5,00)	1 (1,00)	85 (85,00)
Ogółem, n (%)	216 (100,00)	30 (13,9)	9 (4,2)	4 (1,9)	186 (86,1)

Spośród 357 pacjentów włączonych do badania AURORA 1, 102 nie ukończyło leczenia w ramach badania AURORA 1 i w związku z tym nie kwalifikowało się do badania AURORA 2. Spośród 255 pacjentów, którzy ukończyli leczenie w ramach badania AURORA 1, 216 zgłosiło się do badania AURORA 2, 18 nie zgłosiło się do badania AURORA 2 z przyczyn administracyjnych (takich jak brak zgody organów ds. zdrowia publicznego na czas lub decyzja o braku udziału ośrodka lub kraju), a siedmiu z powodu planowania ciąży lub przeprowadzki. Przyczyny nieuczestniczenia w badaniu AURORA 2 w przypadku pozostałych 14 pacjentów nie zostały odnotowane.

Wyniki**Analiza skuteczności**

Parametr	Woklosporyna (N = 116)	Placebo (N = 100)	Ocena istotności (95% CI)
CRR, n (%)			
12 miesiąc	61 (52,6)	34 (34,0)	OR=2,30 (1,30; 4,05), p=0,004

AURORA 2 (NCT03597464; EudraCT: 2016-004046-28; publikacja Saxena 2024)

24 miesiąc	65 (56,0)	43 (43,0)	OR=1,81 (1,04; 3,16), p=0,035	
36 miesiąc	59 (50,9)	39 (39,0)	OR=1,74 (1,00; 3,03), p=0,051	
PRR, n (%)				
12 miesiąc	104 (89,7)	70 (70,0)	OR=3,99 (1,88; 8,46), p<0,001	
24 miesiąc	90 (77,6)	58 (58,0)	OR=2,68 (1,46; 4,91), p=0,001	
36 miesiąc	86 (74,1)	69 (69,0)	OR=1,39 (0,75; 2,58), p=0,290	
Odsetek pacjentów z UPCR ≤0,5 mg/mg, n (%)				
12 miesiąc	63 (54,3)	34 (34,0)	bd.	
24 miesiąc	69/105 (65,7)	44/81 (54,3)	bd.	
36 miesiąc	63/99 (63,6)	43/87 (49,4)	bd.	
Odsetek osób ze spadkiem UPCR o ≥50% w stosunku do wartości wyjściowej, n (%)				
12 miesiąc	104 (89,7)	70 (70,0)	bd.	
24 miesiąc	90/105 (85,7)	58/81 (71,6)	bd.	
36 miesiąc	86/99 (86,9)	69/87 (79,3)	bd.	
Odsetek osób ze spadkiem eGFR o ≥30%, ogółem	14 (12,1)	10 (10,0)	bd.	
Dobry wynik leczenia nerek, ogółem	77 (66,4)	54 (54,0)	OR=0,56 (0,32; 0,99), p=0,045	
Zaostrzenie nerkowe, ogółem	24/101 (23,8)	19/73 (26,0)	OR=0,85 (0,42; 1,73), p=0,662	
Zaostrzenie pozanerkowe, ogółem	21 (18,1)	14 (14,0)	OR=1,33 (0,63; 2,81), p=0,448	
Wynik SELENA-SLEDAI				
	Woklosporyna (N=116)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)	Placebo (N=100)	Zmiana od wartości wyjściowej (SD)
Wyjściowo, średnia (SD)	N=115, 12,9 (6,7)	N=115, bd.	N=99, 11,4 (5,9)	N=99, bd.
Miesiąc 12, n, średnia (SD)	N=115, 6,4 (4,5)	N=115,-6,5 (6,8)	N=99, 6,0 (3,6)	N=99,-5,4 (6,3)
Miesiąc 24, n, średnia (SD)	N=100, 5,3 (3,8)	N=100,-7,9 (7,7)	N=84, 5,6 (4,1)	N=84,-6,0 (6,8)
Miesiąc 36, n, średnia (SD)	N=97, 5,3 (3,8)	N=97,-7,6 (8,0)	N=85, 5,5 (3,6)	N=85,-5,9 (6,2)
Cholesterol, ogółem (mg/dl)				
Wyjściowo, n, średnia (SD)	N=116, 279,0 (100,0)	N=116, bd.	N=99, 276,6 (103,2)	N=99, bd,
Miesiąc 12, n, średnia (SD)	N=116, 202,8 (57,3)	N=116,-76,3 (91,9)	N=99, 217,7 (63,0)	N=99,-58,9 (104,5)
Miesiąc 24, n, średnia (SD)	N=108, 201,4 (61,5)	N=108,-78,4 (96,3)	N=89, 222,5 (92,9)	N=89,-54,1 (126,1)

AURORA 2 (NCT03597464; EudraCT: 2016-004046-28; publikacja Saxena 2024)

Miesiąc 36, n, średnia (SD)	N=100, 201,7 (52,9)	N=100,-80,2 (102,3)	N=88, 207,8 (61,3)	N=88,-70,0 (117,5)
Cholesterol HDL (mg/dl)				
Wyjściowo, n, średnia (SD)	N=116, 59,0 (18,6)	N=116, bd.	N=99, 60,4 (22,0)	N=99, bd.
Miesiąc 12, n, średnia (SD)	N=116, 52,8 (18,1)	N=116,-6,1 (18,1)	N=99, 55,4 (16,8)	N=99,-5,0 (15,9)
Miesiąc 24, n, średnia (SD)	N=108, 53,2 (17,3)	N=108,-6,0 (17,0)	N=89, 55,8 (18,6)	N=89,-5,3 (18,8)
Miesiąc 36, n, średnia (SD)	N=99, 52,1 (16,0)	N=99,-8,1 (17,6)	N=87, 55,5 (18,3)	N=87,-4,7 (18,6)
Cholesterol LDL (mg/dl)				
Wyjściowo, n, średnia (SD)	N=108, 171,3 (76,7)	N=108, bd.	N=92, 171,4 (85,1)	N=92, bd.
Miesiąc 12, n, średnia (SD)	N=108, 119,9 (44,9)	N=108,-51,1 (74,7)	N=92, 127,3 (49,2)	N=92,-43,2 (86,5)
Miesiąc 24, n, średnia (SD)	N=98, 116,2 (44,1)	N=98,-54,2 (76,5)	N=82, 124,8 (61,4)	N=82,-45,5 (99,2)
Miesiąc 36, n, średnia (SD)	N=98, 119,1 (43,2)	N=98,-52,5 (79,1)	N=82, 121,6 (51,7)	N=82,-51,4 (96,0)

Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane	Woklosporyna (N = 116)		Placebo (N = 100)	
	Całkowity trzyletni okres leczenia (n = 116)	Tylko AURORA 2 (n = 116)	Cały trzyletni okres leczenia (n = 100)	Tylko AURORA 2 (n = 100)
AEs	107 (92,2%)	100 (86,2%)	95 (95,0%)	80 (80,0%)
TRAEs	58 (50,0%)	28 (24,1%)	31 (31,0%)	21 (21,0%)
SAEs	31 (26,7%)	21 (18,1%)	28 (28,0%)	23 (23,0%)
STRAEs	5 (4,3%)	1 (0,9%)	4 (4,0%)	2 (2,0%)
Zdarzenia niepożądane (zgłaszane u ≥15% pacjentów w obu grupach)				
Zakażenia i zarażenia	81 (69,8%)	57 (49,1%)	72 (72,0%)	43 (43,0%)
Zaburzenia żołądka i jelit	56 (48,3%)	28 (24,1%)	36 (36,0%)	15 (15,0%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	41 (35,3%)	27 (23,3%)	40 (40,0%)	23 (23,0%)
Badania diagnostyczne	43 (37,1%)	24 (20,7%)	29 (29,0%)	16 (16,0%)
Zaburzenia układu nerwowego	40 (34,5%)	14 (12,1%)	17 (17,0%)	8 (8,0%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	38 (32,8%)	21 (18,1%)	20 (20,0%)	9 (9,0%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	31 (26,7%)	16 (13,8%)	22 (22,0%)	9 (9,0%)
Zaburzenia naczyniowe	31 (26,7%)	10 (8,6%)	24 (24,0%)	13 (13,0%)

AURORA 2 (NCT03597464; EudraCT: 2016-004046-28; publikacja Saxena 2024)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	29 (25,0%)	14 (12,1%)	24 (24,0%)	13 (13,0%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	27 (23,3%)	21 (18,1%)	15 (15,0%)	10 (10,0%)
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	20 (17,2%)	12 (10,3%)	22 (22,0%)	8 (8,0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	19 (16,4%)	9 (7,8%)	13 (13,0%)	6 (6,0%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	18 (15,5%)	15 (12,9%)	13 (13,0%)	9 (9,0%)

Uwagi

- Randomizacja była przeprowadzona w badaniu *AURORA 1*, i nie przeprowadzano jej ponownie, a kontynuowano przydzieloną poprzednio terapię.
- Pacjenci, badacze i sponsorzy pozostali zaślepieni względem interwencji. Pacjenci otrzymywali woklosporynę lub placebo w tej samej dawce, co pod koniec badania *AURORA 1*, przez kolejne 24 miesiące (do 36. miesiąca) badania *AURORA 2*.
- W publikacji *Saxena 2024* podano, że 17 pacjentów z grupy placebo zakończyło leczenie przedwcześnie, ale tylko 15 nie ukończyło 36. miesiąca badania

14.11.5 AURA-LVTabela 97. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *AURA-LV*.**AURA-LV (NCT02141672; publikacja Rovin 2019)**

Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	79 ośrodków w 20 krajach (w tym w Polsce)	Sponsor	Aurinia Pharmaceuticals Inc.
Okres obserwacji	Założono, że w grupie kontrolnej (placebo + SOC) odsetek całkowitych remisji nerkowych (CRR) po 24 tygodniach wyniesie około 20%. Oszacowano, że woklosporyna spowoduje wzrost tej wartości do >40%. Dla takiej różnicy przy dwustronnym poziomie alfa 0,05 oszacowano, że potrzebna była próba 86 pacjentów na ramię, co zapewniało 81% moc statystyczną (<i>power</i>), by wykryć różnicę odpowiadającą ilorazowi szans OR = 2,78. Następnie liczebność skorygowano o tzw. <i>continuity correction</i> , aby zapewnić wystarczającą moc także przy mniejszych różnicach od zakładanych. Ostatecznie wielkość populacji wyniosła 265 pacjentów, których rozdzielonych po równo do grup placebo i dwóch dawek woklosporyny.		
Oszacowanie wielkości próby	▪ Punkty końcowe wyrażone jako odsetki (np. CRR) analizowano regresją logistyczną z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych (klasa biopsji, stosowanie MMF). ▪ Wyniki podawano jako ilorazy szans (OR) z 95% przedziałami ufności i wartościami p. ▪ Punkty typu czas do zdarzenia analizowano metodą Kaplana–Meiera i modelem Coxa z korektą o czynniki stratyfikacyjne. ▪ Zmiany wartości ciągłych (UPCR, albumina, SELENA-SLEDAI itp.) analizowano za pomocą ANCOVA względem wartości wyjściowych. ▪ Pacjenci z niepowodzeniem leczenia (zgon, leczenie ratunkowe, zwiększona dawka prednizonu) traktowani byli jako niepowodzenia w analizie CRR.		

AURA-LV (NCT02141672; publikacja *Rovin 2019*)

- Dane o bezpieczeństwie (zdarzenia niepożądane, parametry laboratoryjne, ciśnienie, eGFR) były opisywane statystycznie, a zdarzenia grupowano według systemu MedDRA.
- Wszystkie analizy były wcześniej zaplanowane i wykonywane zgodnie z zatwierdzonym planem statystycznym.

Przyjęto poziom istotności $p = 0,05$.

Analiza
statystyczna

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą remisję nerkową (CRR, *complete renal remission*) po 24 tygodniach.
- Definicja CRR:
 - stosunek białko/kreatynina w moczu (UPCR) $\leq 0,5$ mg/mg w 2 kolejnych porannych próbkach,
 - eGFR >60 ml/min/1,73 m² lub brak spadku $\geq 20\%$ względem wartości wyjściowej (w 2 kolejnych pomiarach),
 - brak konieczności leczenia ratunkowego,
 - brak zwiększenia dawki prednizonu >10 mg/d przez >3 kolejne dni lub >7 dni łącznie między 16. a 26. tygodniem

Drugorzędowe punkty końcowe:

- CRR po 48 tygodniach – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy
- Czas do uzyskania CRR
- Czas do remisji częściowej (PRR, *partial renal remission*) ($\geq 50\%$ redukcja UPCR w stosunku do wartości wyjściowej, przy braku leczenia ratunkowego)
- Zmiany w parametrach serologicznych aktywności TRU (anty-dsDNA, C3, C4)
- Aktywność choroby pozanerkowej oceniano wg kwestionariusza SELENA-SLEDAI w 24 i 48 tygodniu

Bezpieczeństwo

Punkty
końcowe

- Założono, że w grupie kontrolnej (placebo + SOC) odsetek całkowitych remisji nerkowych (CRR) po 24 tygodniach wyniesie około 20%. Oszacowano, że woklosporyna spowoduje wzrost tej wartości do $>40\%$. Dla takiej różnicy przy dwustronnym poziomie alfa 0,05 oszacowano, że potrzebna była próba 86 pacjentów na ramię, co zapewniało 81% moc statystyczną (*power*), by wykryć różnicę odpowiadającą ilorazowi szans $OR = 2,78$. Następnie liczebność skorygowano o tzw. *continuity correction*, aby zapewnić wystarczającą moc także przy mniejszych różnicach od zakładanych. Ostatecznie wielkość populacji wyniosła 265 pacjentów, których rozdzielonych po równo do grup placebo i dwóch dawek woklosporyny.

Interwencja i komparatory

Interwencja:

- **woklosporyna (voclosporin, VCS) + standardowe leczenie toczniowego zapalenia nerek (TZN) (SOC),**
 - dwie dawki badane:
 - niska dawka: 23,7 mg dwa razy dziennie – zalecana w ChPL, grupa uwzględniona w raporcie,
 - wysoka dawka: 39,5 mg dwa razy dziennie – dawka inna niż zalecana w ChPL, nieuwzględniona dalej w raporcie,
 - w razie spadku eGFR $>30\%$ od wartości wyjściowej lek musiał być przerwany, a pacjent mógł być ponownie włączony dopiero po poprawie,
 - nie przewidziano klasycznego miareczkowania w górę – dawki były stałe, ale odstawiano lub zmniejszano przy problemach z nerkami albo hiperpotasemią.
 - czas trwania leczenia 48 tygodni.

Komparator:

- **placebo** podawane dwa razy dziennie (PBO) + SOC,

SOC:

- mykofenolan mofetylu (MMF):

AURA-LV (NCT02141672; publikacja Rovin 2019)

- początkowa dawka 1 g/d, po 1 tygodniu zwiększenie dawki, docelowo 2 g/d ($\pm 0,5$ g),
- jeżeli pacjent nie tolerował MMF, dopuszczano redukcję do 1 g/d,
- zwiększanie powyżej 2,5 g/d nie było dozwolone
- pacjenci, którzy przyjmowali MMF przed przystąpieniem do badania, kontynuowali przyjmowanie stosowanej wcześniej dawki
- prednizon/prednizolon:
 - według protokołu szybka redukcja dawki od początkowych 20-25 mg/d do ≤ 5 mg/d w 16. tygodniu
 - od 16. tygodnia do końca badania obowiązywało utrzymanie dawki ≤ 5 mg/d; każde zwiększenie powyżej tej wartości traktowano jako „niepowodzenie leczenia”
 - w przypadku konieczności stosowania dawki >10 mg/d prednizonu przez kolejne 3 dni łącznie >7 dni między 16 a 26 tygodniem, stwierdzano niepowodzenie leczenia.
 - leczenie kontynuowano 48 tygodni u wszystkich pacjentów, którzy ukończyli badanie, nawet w przypadku uzyskania CRR.
 - niepowodzenie leczenia stwierdzano w przypadku zgonu, otrzymania leczenia ratunkowego z powodu TRU w trakcie badania lub otrzymania prednizonu >10 mg/d przez >3 kolejne dni lub łącznie przez >7 dni między 16. a 26. tygodniem badania
 - po 4 tygodniu wymagano utrzymania ciśnienia skurczowego ≤ 130 mmHg, a rozkurczowego ≤ 80 mmHg

Leczenie towarzyszące

- **Dozwolone leczenie towarzyszące:**
 - Hydroksychlorochina / chlorochina – pacjenci mogli kontynuować, jeśli już je stosowali.
 - Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) / sartany (ARB) – dozwolone, jeśli były włączone z powodu nadciśnienia lub ochrony nerek.
 - Leki przeciwnadciśnieniowe i inne standardowe terapie objawowe.
 - Wapń, witamina D, bisfosfoniany – jeśli wskazane.
- **Zakazane leczenie towarzyszące:**
 - inne leki immunosupresyjne (np. cyklofosfamid, azatiopryna, rytuksymab, belimumab),
 - inhibitory kalcyneuryny (CNI) poza woklosporyną (np. cyklosporyna, takrolimus),

nowe włączenie hydroksychlorochiny/chlorochiny w trakcie badania (można było tylko kontynuować wcześniejsze).

Populacja	
Kryteria włączenia (na podstawie publikacji oraz informacji ze strony <i>clinicaltrials.gov</i>)	▪ Mężczyźni lub kobiety w wieku od 18 do 75 lat. ▪ Rozpoznanie tocznia rumieniowatego układowego (TRU) zgodnie z kryteriami <i>American College of Rheumatology</i> (ACR). ▪ Biopsja nerki wykonana w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym (wizyta 1) z histologicznym rozpoznaniem toczniowego zapalenia nerek (klasyfikacja toczniowego zapalenia nerek według Międzynarodowego Towarzystwa Nefrologicznego/Towarzystwa Patologii Nerek z 2003 r.) klasy III, IV-S lub IV-G, (A) lub (A/C); lub klasy V, samodzielnie lub w połączeniu z klasą III lub IV. Biopsja nerki wykonywana lokalnie. ▪ Pacjenci z klasą III i IV TZN musieli mieć UPCR $\geq 1,5$ mg/mg w 2 kolejnych pomiarach pierwszych porannych próbkach moczu, a pacjenci z klasą V TZN musieli mieć UPCR ≥ 2 mg/mg. ▪ Laboratoryjne dowody aktywnego zapalenia nerek w badaniu przesiewowym, zdefiniowane jako: • Klasa III, IV-S lub IV-G: Potwierdzony białkomocz ≥ 1500 mg/24 godziny, oceniany na podstawie 24-godzinnej zbiórki moczu, definiowany na podstawie UPCR $\geq 1,5$ mg/mg w pierwszej porannej próbce moczu (2 próbki). • Klasa V (samodzielnie lub w połączeniu z klasą III lub IV): Potwierdzony białkomocz ≥ 2000 mg/24 godziny, oceniany na podstawie 24-godzinnej zbiórki moczu, definiowany na podstawie UPCR ≥ 2 mg/mg w pierwszej porannej próbce moczu (2 próbki).
	▪ Szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) wynoszący ≤ 45 ml/min/1,73 m² w trakcie skринingu, obliczony za pomocą równania <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>.

AURA-LV (NCT02141672; publikacja *Rovin 2019*)

(na podstawie publikacji oraz informacji ze strony *clinicaltrials.gov*)

- Konieczność dializy nerek (hemodializy lub dializy otrzewnowej), aktualnie lub spodziewana w okresie badania.
- Stężenie potasu w surowicy >5,5 mmol/l w trakcie skringingu.
- Brak leczenia biologicznego w ciągu 3 miesięcy lub cyklofosfamidem w ciągu 1 miesiąca przed skringiem.
- Przeszczep nerki w przeszłości lub planowany w okresie badania.
- Brak konieczności długotrwałego leczenia immunosupresyjnego (oprócz kortykosteroidów), w opinii badacza.
- Aktualne lub przebyte wcześniej:
 - Zapalenie trzustki lub krwawienie z przewodu pokarmowego w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym.
 - Aktywny, niewygojony wrzód trawienny w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Jeśli wrzód jest wygojony a pacjent odpowiednio leczony, może zostać poddany randomizacji.
 - Wrodzony lub nabyty niedobór odporności.
 - Klinicznie istotne nadużywanie narkotyków lub alkoholu w ciągu 2 lat przed badaniem przesiewowym.
 - Nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed badaniem przesiewowym, z wyjątkiem raka podstawonokomórkowego i płaskonabłonkowego po całkowitej resekcji. Do badania dopuszczano osoby z dysplazją szyjki macicy, czyli śródnabłonkową neoplazją szyjki macicy typu 1, ale poddane zabiegowi konizacji lub elektrochirurgicznego wycięcia pętli, u których ponowny wynik badania PAP był prawidłowy.
 - Choroba limfoproliferacyjna lub wcześniejsze napromieniowanie całego układu limfatycznego.
 - Ciężkie zakażenie wirusowe (takie jak CMV, HBV, HCV) w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym; lub znane zakażenie HIV.
 - Aktywna gruźlica (TB) lub gruźlica w wywiadzie, jeśli nie stosuje się profilaktyki izoniazidem.
- Inne znane klinicznie istotne aktywne schorzenia, takie jak:
 - Ciężka choroba układu sercowo-naczyniowego, w tym zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca lub wrodzony zespół długiego QT.
 - Zaburzenia czynności wątroby (aktywność AST, ALT lub stężenie bilirubiny >2,5 × GGN) w badaniu przesiewowym i potwierdzona przed randomizacją.
 - Przewlekła obturacyjna choroba płuc lub astma wymagająca doustnych sterydów.
 - Niewydolność szpiku kostnego niezwiązana z aktywnym TRU (według oceny badacza) z liczbą białych krwinek <2500/mm³; bezwzględną liczbą neutrofilów <1,3 × 10³/μl; trombocytopenią (liczba płytek krwi <50 000/mm³).
 - Czynne zaburzenia krzepnięcia.
 - Aktualna infekcja wymagająca dożylnego podawania antybiotyków.
- Jakakolwiek inna nakładająca się choroba autoimmunologiczna, w przypadku której schorzenie lub jego leczenie może wpływać na ocenę lub wyniki badania.
- Kobiety w ciąży, karmiące piersią oraz kobiety w wieku rozrodczym niestosującej odpowiednich metod antykoncepcyjnych.

Charakterystyka populacji	Woklosporyna 23,7 mg (N=89)	Placebo (N=88)
Wiek, średnia (SD) [lata]	31,4 (11,8)	33,1 (10,0)
Płeć: mężczyźni, n (%)	13 (14,6%)	15 (17,0%)
Płeć: kobiety, n (%)	76 (85,4%)	73 (83,0%)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	62,5 (16,7)	65,0 (16,3)
Rasa: biała, n (%)	30 (33,7%)	42 (47,7%)

AURA-LV (NCT02141672; publikacja Rovin 2019)

Rasa: czarna, n (%)	3 (3,4%)	5 (5,7%)
Rasa: azjatycka [subkontynent indyjski], n (%)	22 (24,7%)	18 (20,5%)
Rasa: azjatycka, n [inni] (%)	30 (33,7%)	18 (20,5%)
Rasa: inna, n (%)	4 (4,5%)	5 (5,7%)
Pochodzenie etniczne: Latynosi, n (%)	9 (10,1%)	13 (14,8%)
Pochodzenie etniczne: nie-latynosi, n (%)	80 (89,9%)	75 (85,2%)
Region geograficzny: Ameryki, n (%)	12 (13,5%)	19 (21,6%)
Region geograficzny: Europa, n (%)	25 (28,1%)	34 (38,6%)
Region geograficzny: Azja, n (%)	50 (58,4%)	35 (39,8%)
Czas od rozpoznania TZN, średnia (SD) [lata]	4,2 (5,1)	3,5 (4,0)
Klasa ciężkości nefropatii: czysta klasa V, n (%)	12 (13,5%)	13 (14,8%)
Klasa ciężkości nefropatii: III/IV, n (%)	56 (62,9%)	59 (67,0%)
Klasa ciężkości nefropatii: III+V lub IV+V, n (%)	21 (23,6%)	16 (18,2%)
eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73m ²]	95,3 (28,4)	100,2 (27,1)
UPCR, średnia (SD) [mg/mg]	5,16 (4,2)	4,43 (3,6)
Stosowanie MMF przy włączeniu, n (%)	31 (34,8%)	32 (36,4%)
Dawka MMF przy włączeniu, średnia (SD) [g/d]	1,2 (0,4)	1,2 (0,5)

Wyjściowe różnice między grupami

Zaobserwowano różnice liczbowe w wyjściowych charakterystykach między grupami, jednak, według autorów badania, różnice te nie miały związku z uzyskanymi wynikami.

Przepływ chorych	Skrining	Rando- mizacja (ITT)	Leczenie	Przedwczesne zakończenie leczenia					Ukończe- nie bada- nia	Ukończe- nie 48- tyg. le- czenia
				ogółem	AEs	pogor- szenie stanu	brak sku- teczności	utrata z obserwa- cji		
Placebo (N=88)	265	88 (100%)	88 (100%)	18 (20,45%)	9 (10,23%)	2 (2,27%)	3 (3,41%)	4 (4,54%)	67 (76,14%)	70 (79,55%)
Woklosporyna 23,7 mg (N=89)		89 (100%)	89 (100%)	26 (29,21%)	16 (17,98%)	3 (3,37%)	4 (4,49%)	3 (3,37%)	70 (78,65%)	73 (82,02%)

Wyniki**Analiza skuteczności**

Punkt końcowy	Woklosporyna 23,7 mg (N=89)	Placebo (N=88)	Ocena istotności (95% CI)
Anty-dsDNA na początku [IU/ml]	73,9	81,4	
Anty-dsDNA w 12. tygodniu [IU/ml]	42,3	60,7	
Anty-dsDNA w 24. tygodniu [IU/ml]	35,3	67,5	

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

AURA-LV (NCT02141672; publikacja Rovin 2019)

Anty-dsDNA w 48. tygodniu [IU/ml]	36,5	75,3	
CRR w 24. tygodniu	32,6%	19,3%	OR=2,03 (1,01; 4,05), p=0,046
CRR w 48. tygodniu	49,4%	23,9%	OR=3,21 (1,68; 6,13), p<0,001
Czas do CRR, mediana [tyg.]	19,7	nie osiągnięta	
Utrzymanie remisji w 48 tyg. w pop. pacj. z remisją w 24 tyg. [%]	100%	82%	
Uzyskanie wyniku SELENA-SLEDAI >6 w 48. tyg., [%]	29,2%	53,4%	

	Woklosporyna 23,7 mg (N=89)			Placebo (N=88)		
	Śr. wart. pocz.	Śr. wart. w 24 tyg.	Śr. zmiana	Śr. wart. pocz.	Śr. wart. w 24 tyg.	Śr. zmiana
Wynik SELENA-SLEDAI	4,9	1,8	-3,0	4,9	2,1	-2,6
	Śr. wart. pocz.	Śr. wart. w 48 tyg.	Śr. zmiana	Śr. wart. pocz.	Śr. wart. w 48 tyg.	Śr. zmiana
Wynik SELENA-SLEDAI	4,9	2,4	-3,0	4,9	2,6	-2,4

Analiza bezpieczeństwa

	Woklosporyna 23,7 mg (N=89)	Placebo (N=88)
Jakiegokolwiek AEs	82 (92,1%)	75 (85,2%)
Ciężkie AEs (SAE)	28,1% (25%)	15,9% (14%)
AEs związane z leczeniem (TRAEs)	45 (50,6%)	15 (17,0%)
Ciężkie AE związane z leczeniem	4 (4,5%)	1 (1,1%)
AE prowadzące do zakończenia leczenia	16 (18,0%)	9 (10,2%)
AEs prowadzące do zgonu	1 (1,1%)	10 (11,2%)

Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłaszane przez >2% pacjentów w dowolnej grupie

	Woklosporyna 23,7 mg (N=89)	Placebo (N=88)
Zakażenia i zarażenia	11 (12,4%)	7 (8,0%)
Zapalenie płuc	5 (5,6%)	2 (2,3%)
Zakażenia dróg moczowych	2 (2,2%)	0 (0,0%)
Nieżyt żołądka i jelit	1 (1,1%)	1 (1,1%)
Wstrząs septyczny	1 (1,1%)	0 (0,0%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	5 (5,6%)	1 (1,1%)
Ostra niewydolność nerek	4 (4,5%)	0 (0,0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5 (5,6%)	0 (0,0%)
Zatorowość płucna	2 (2,2%)	0 (0,0%)
Zespół ostrej niewydolności oddechowej	2 (2,2%)	0 (0,0%)

AURA-LV (NCT02141672; publikacja Rovin 2019)

Zaburzenia układu nerwowego	4 (4,5%)	1 (1,1%)
Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii	2 (2,2%)	0 (0,0%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 (2,2%)	1 (1,1%)
Choroby naczyniowe	2 (2,2%)	0 (0,0%)
Nadciśnienie tętnicze	2 (2,2%)	0 (0,0%)
Zaburzenia pracy serca	2 (2,2%)	2 (2,3%)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	1 (1,1%)	2 (2,3%)
Toczeń rumieniowaty układowy	1 (1,1%)	2 (2,3%)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1 (1,1%)	2 (2,3%)
Cukrzyca	1 (1,1%)	1 (1,1%)

Uwagi

- Randomizacja do grup w stosunku 2:2:1:1: woklosporyna 23,7 mg BID, woklosporyna 39,5 mg BID, placebo odpowiadające niskiej dawce leku, placebo odpowiadające wysokiej dawce; z udziałem permutacji blokowej (wielkość bloku: 6), za pomocą centralnego systemu internetowego (IWRS)
- Zaślepienie: podwójne; Wszyscy członkowie personelu badawczego i pacjenci byli zaślepieni co do stosowanej interwencji. Aby zachować podwójnie ślełą próbę, osoby przydzielone do grupy kontrolnej otrzymywały placebo dopasowane do aktywnej interwencji (identyczne w smaku, zapachu i wyglądzie).
- Połowa osób z grupy placebo (n = 43) została losowo przydzielona do grupy otrzymującej łącznie 6 kapsułek dziennie, a połowa do grupy otrzymującej łącznie 10 kapsułek dziennie. Schemat dawkowania w grupie placebo był taki sam, jak w grupach otrzymujących substancję czynną.
- W badaniu AURA-LV (Rovin 2019) zastosowano dwa czynniki stratyfikacji: klasę ciężkości nefropatii (V vs inne) oraz stosowanie mykofenolanu mofetylu (MMF) w momencie włączenia do badania.
- Biopsje nerek wykonywane były lokalnie, nie przez centralnego nefropatologa, większość zgonów wystąpiła wcześniej i była skupiona w kilku ośrodkach (np. Bangladesz, Sri Lanka), autorzy sugerują, że należałoby powtórzyć badania na większej próbie osób rasy czarnej oraz Latynosów, którzy wg dotychczasowych danych są mniej podatni na leczenie.

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKTA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKTA]	ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opis badań RCT (metodyka, kryteria selekcji, charakterystyka populacji, wiarygodność zewnętrzna, opis interwencji, skuteczność, bezpieczeństwo), charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badań RCT, opis skrótowych wyników, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKTA]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań wtórnych, opis porównania pośredniego (analiza heterogeniczności, metodyka, skuteczność, bezpieczeństwo), opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL
[REDAKTA]	przegląd systematyczny, opracowanie badań wykluczonych z analizy
[REDAKTA]	opis badań RCT (metodyka, kryteria selekcji, charakterystyka populacji, opis interwencji, skuteczność, bezpieczeństwo), charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badań RCT, badania w toku
[REDAKTA]	dyskusja
[REDAKTA]	bieżące konsultacje statystyczne

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	30
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	31
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	31
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	32
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	39
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie obinutuzumabu stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną nefropatią toczniową otrzymujących terapię standardową.....	40
Tabela 7. Źródła danych prezentujące wyniki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC.....	56
Tabela 8. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC (<i>Furie 2025, Furie 2022a, Arriens 2023, Rovin 2021, Rovin 2019, Saxena 2024</i>).....	57
Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC (<i>Furie 2025, Furie 2022a, Rovin 2021, Rovin 2019, Saxena 2024</i>).....	63
Tabela 10. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC według narzędzia RoB2.....	67
Tabela 11. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC (<i>Furie 2025, Furie 2022a, CT 2024, Rovin 2021, CT 2023, Saxena 2024, CT 2022, Rovin 2019, CT 2022</i>).....	71
Tabela 12. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (<i>Furie 2025, Furie 2022a, Arriens 2023, Saxena 2024</i>).....	82
Tabela 13. Opis interwencji stosowanych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC (<i>Furie 2025, Furie 2022a, CT 2024, Rovin 2021, CT 2023, Saxena 2024, CT 2022, Rovin 2019</i>).....	90
Tabela 14. Punkty końcowe oceniane w porównaniu pośrednim; OBI+SOC vs VCS+SOC (<i>Furie 2025, Rovin 2025a, Furie 2022a, Arriens 2023, CT 2022, EPAR Lupkynis 2022, Rovin 2021, CT 2024, KDIGO 2024</i>).....	101
Tabela 15. Całkowita odpowiedź nerkowa (CRR) – dane wejściowe (<i>Furie 2025, Rovin 2025a, Furie 2022a, Arriens 2023, CT 2022, EPAR Lupkynis 2022</i>).....	108
Tabela 16. Całkowita odpowiedź nerkowa (CRR); OBI+SOC vs VCS+SOC (<i>Furie 2025, Rovin 2025a, Furie 2022a, Arriens 2023, EPAR Lupkynis 2022, CT 2022</i>).....	110
Tabela 17. Całkowita odpowiedź nerkowa (PRR); ocena korzyści względnej (RB); porównanie OBI+SOC vs VCS+SOC+.....	116

Tabela 18. Całkowita odpowiedź nerkowa (PRR); ocena różnicy ryzyka (RD); porównanie OBI+SOC vs VCS+SOC+.	117
Tabela 19. Częściowa odpowiedź nerkowa (PRR); OBI+SOC vs VCS+SOC (CT 2024, Arriens 2023).	118
Tabela 20. Zmniejszenie białkomoczu; OBI+SOC vs VCS+SOC (Rovin 2025c, Saxena 2024, Furie 2022a, Arriens 2023).	119
Tabela 21. Zmiana eGFR; OBI+SOC vs VCS+SOC (Furie 2025, Rovin 2025b, CT 2022, Rovin 2021, Rovin 2019).	121
Tabela 22. Leczenie ratunkowe; OBI+SOC vs VCS+SOC (Furie 2025, Furie 2022a, Arriens 2023).	122
Tabela 23. Markery aktywność tocznia rumieniowatego układowego: stężenie składowych dopełniacza C3 i C4; OBI+SOC vs VCS+SOC (Furie 2022a, Furie 2025a, Rovin 2021).	124
Tabela 24. Ocena bezpieczeństwa; ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych – AEs ogółem; OBI+SOC vs VCS+SOC (Furie 2019, Furie 2025, Arriens 2023).	126
Tabela 25. Ocena bezpieczeństwa; ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych – AEs prowadzące do zakończenia leczenia; OBI+SOC vs VCS+SOC (Furie 2025, Arriens 2023, Saxena 2021).	127
Tabela 26. Ocena bezpieczeństwa; ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych – SAEs; OBI+SOC vs VCS+SOC (Furie 2019, Furie 2025, Arriens 2023).	128
Tabela 27. Ocena bezpieczeństwa; ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych – zgony; OBI+SOC vs VCS+SOC (Furie 2019, Furie 2025, Arriens 2023).	129
Tabela 28. Ocena bezpieczeństwa; najczęstsze AEs – zakażenia; OBI+SOC vs VCS+SOC (Furie 2025, Arriens 2023).	129
Tabela 29. Ocena bezpieczeństwa; SAEs – zakażenia; OBI+SOC vs VCS+SOC (Furie 2019, Furie 2025, Arriens 2023).	131
Tabela 30. Ocena bezpieczeństwa; poszczególne SAEs; OBI+SOC vs VCS+SOC (Furie 2025, EPAR Lupkynis 2022).	132
Tabela 31. Charakterystyka metodyki badań REGENCY i NOBILITY (publikacja Furie 2025 i Furie 2022a); OBI+SOC vs PBO+SOC.	133
Tabela 32. Źródła danych prezentujące wyniki badań REGENCY (Furie 2025) i NOBILITY (Furie 2022a).	135
Tabela 33. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniach REGENCY (Furie 2025) i NOBILITY (Furie 2022a).	136
Tabela 34. Przepływ pacjentów w badaniach; OBI+SOC vs PBO+SOC; REGENCY (Furie 2025) i NOBILITY (Furie 2022a).	137
Tabela 35. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych; OBI+SOC vs PBO+SOC; REGENCY (Furie 2025) i NOBILITY (Furie 2022a) według narzędzia RoB2.	139
Tabela 36. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań REGENCY (Furie 2025) i NOBILITY (Furie 2022a).	142
Tabela 37. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań REGENCY (Furie 2025) i NOBILITY (Furie 2022a).	146

Tabela 38. Wiarygodność zewnętrzna, badania <i>REGENCY</i> i <i>NOBILITY</i>	150
Tabela 39. Opis interwencji stosowanych w badaniach <i>REGENCY</i> (<i>Furie 2025</i>) i <i>NOBILITY</i> (<i>Furie 2022a</i>).....	153
Tabela 40. Definicje punktów końcowych ocenianych w ramach badania <i>REGENCY</i> (<i>Furie 2025</i>) i <i>NOBILITY</i> (<i>Furie 2022a</i>).	156
Tabela 41. Całkowita odpowiedź nerkowa; OBI+SOC vs PBO+SOC; badania <i>REGENCY</i> (<i>Furie 2025</i>) i <i>NOBILITY</i> (<i>Furie 2022a</i>).....	159
Tabela 42. CRR, odmienne definicje punktów końcowych ocenianych w ramach analizy post-hoc CRR (<i>Rovin 2025</i>) i <i>NOBILITY</i> (<i>Furie 2024</i>).	160
Tabela 43. CRR analiza wg zmodyfikowanych definicji, analiza <i>post-hoc</i> ; OBI+SOC vs PBO+SOC; <i>REGENCY</i> (<i>Rovin 2025a</i>) i <i>NOBILITY</i> (<i>Furie 2022a</i> , <i>Furie 2024</i> , <i>Amoura 2020</i>).	162
Tabela 44. Częstość osiągania CRR i mPERR przez pacjentów w analizie <i>post-hoc</i> wraz z metaanalizami; OBI+SOC vs PBO+SOC; <i>REGENCY</i> (<i>Furie 2025</i>) i <i>NOBILITY</i> (<i>Furie 2024</i>)	164
Tabela 45. Całkowita odpowiedź nerkowa w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk pacjentów; OBI+SOC vs PBO+SOC; <i>REGENCY</i> (<i>Furie 2025</i>) i <i>NOBILITY</i> (<i>Furie 2022a</i>).	165
Tabela 46. Całkowita odpowiedź nerkowa w podgrupie po skutecznym zmniejszaniu dawki prednizonu między 64. a 76. tyg.; OBI+SOC vs PBO+SOC; badania <i>REGENCY</i> (<i>Furie 2025</i>), <i>NOBILITY</i> (<i>Rovin 2024</i>).	171
Tabela 47. Całkowita odpowiedź nerkowa w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych stężeń przeciwciał związanych z TZN oraz statusu IFN-I; OBI+SOC vs PBO+SOC; badanie <i>NOBILITY</i> (<i>Vital 2025</i>).	172
Tabela 48. Ogólna odpowiedź nerkowa (ORR) – metaanaliza; OBI+SOC vs PBO+SOC; badania <i>REGENCY</i> (<i>Furie 2025</i>) i <i>NOBILITY</i> (<i>Furie 2022a</i>).	174
Tabela 49. Ogólna odpowiedź nerkowa (ORR) – różne definicje; OBI+SOC vs PBO+SOC; badanie <i>NOBILITY</i> (<i>Amoura 2020</i>).....	176
Tabela 50. Częściowa odpowiedź nerkowa (PRR); OBI+SOC vs PBO+SOC; badanie <i>NOBILITY</i> (<i>CT 2024</i>).	176
Tabela 51. Uzyskanie odpowiedzi białkomoczowej (UPCR <0,8 bez zdarzeń niepożądanych); OBI+SOC vs PBO+SOC; badania <i>REGENCY</i> (<i>Rovin 2025b</i>), <i>NOBILITY</i> (<i>Amoura 2020</i>).	177
Tabela 52. Porównanie wartości mPERR wg <i>BLISS-LN</i> w obu badaniach w analizie <i>post-hoc</i> ; OBI+SOC vs PBO+SOC; badania <i>REGENCY</i> (<i>Rovin 2025a</i>) i <i>NOBILITY</i> (<i>Furie 2024</i>).	178
Tabela 53. Remosja histologiczna; OBI+SOC vs PBO+SOC; badanie <i>REGENCY</i> (<i>Rovin 2025e</i>).....	180
Tabela 54. Średnia zmiana eGFR od wartości wyjściowej w 76. tyg.; OBI+SOC vs PBO+SOC; badania <i>REGENCY</i> (<i>Rovin 2025b</i>) i <i>NOBILITY</i> (<i>Rovin 2024</i> , <i>Rovin 2023</i>).	181
Tabela 55. Czas do pierwszego 30 i 40% spadku eGFR; OBI+SOC vs PBO+SOC; badanie <i>NOBILITY</i> (<i>Rovin 2024</i>).	182
Tabela 56. Liczba zgonów i zdarzeń związanych z nerkami w 76. tyg.; OBI+SOC vs PBO+SOC; badanie <i>REGENCY</i> (<i>Furie 2025</i>).	182
Tabela 57. Zmiana w skali FACIT-F od wartości wyjściowej w 76. tyg.; OBI+SOC vs PBO+SOC; badanie <i>REGENCY</i> (<i>Furie 2025</i>).	183

Tabela 58. Ocena zmian biomarkerów aktywności choroby TZN w 52. i 104. tyg.; OBI+SOC vs PBO+SOC; badanie <i>NOBILITY</i> (Furie 2022a).	184
Tabela 59. Czas do zaostżenia TZN; OBI+SOC vs PBO+SOC; badania <i>REGENCY</i> (Rovin 2025b) i <i>NOBILITY</i> (Rovin 2024).	185
Tabela 60. Czas do niekorzystnego wyniku nerkowego; OBI+SOC vs PBO+SOC; badania <i>REGENCY</i> (Rovin 2025b) i <i>NOBILITY</i> (Rovin 2023).	186
Tabela 61. Liczba pacjentów z deplecją limfocytów B ^A we krwi w zależności od tygodnia badania; OBI+SOC vs PBO+SOC; <i>NOBILITY</i> (Furie 2022a) i <i>REGENCY</i> (Furie 2025).	186
Tabela 62. Poziomy poszczególnych biomarkerów w moczu w 52. tyg.; OBI+SOC vs PBO+SOC; <i>NOBILITY</i> (Mejia-Vilet 2025).	188
Tabela 63. Poziomy limfocytów B i komórek plazmatycznych w tkance w 76. tyg.; OBI+SOC vs PBO+SOC; <i>REGENCY</i> (Rovin 2025d).	189
Tabela 64. AEs umożliwiające metaanalizę badań <i>REGENCY</i> (76 tyg.) i <i>NOBILITY</i> (52 tyg.); OBI+SOC vs PBO+SOC; badania <i>REGENCY</i> (Furie 2025) i <i>NOBILITY</i> (Furie 2019).	190
Tabela 65. Częstość zdarzeń niepożądanych w 76 tygodniu; OBI+SOC vs PBO+SOC; badanie <i>REGENCY</i> (Furie 2025).	192
Tabela 66. AEs po wykluczeniu zdarzeń związanych z zakażeniem COVID-19; OBI+SOC vs PBO+SOC; badanie <i>REGENCY</i> (Furie 2025).	194
Tabela 67. Reakcje związane z wlewem w 76 tygodniu, ogółem i w zależności od nasilenia; OBI+SOC vs PBO+SOC; badania <i>REGENCY</i> i <i>NOBILITY</i> (Jones 2025).	195
Tabela 68. Reakcje związane z wlewem – w zależności od wlewu; OBI+SOC vs PBO+SOC; badania <i>REGENCY</i> i <i>NOBILITY</i> (76 tyg., doniesienie Jones 2025).	197
Tabela 69. Ocena bezpieczeństwa w 104 tyg.; OBI+SOC vs PBO+SOC; badanie <i>NOBILITY</i> (Furie 2022a).	198
Tabela 70. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Gazyvaro w skojarzeniu z leczeniem standardowym* stosowanym w przebiegu TZN (<i>ChPL Gazyvaro 2025</i>).	202
Tabela 71. Całkowita odpowiedź nerkowa (CRR) – podsumowanie; OBI+SOC vs VCS+SOC.	214
Tabela 72. Zestawienie punktów końcowych, ocenianych w badaniach <i>REGENCY</i> i/lub <i>NOBILITY</i> , których nie uwzględniono w porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC.	237
Tabela 73. Charakterystyka wyjściowa osób włączonych do badań AURO-RA-1 i AURA-LV (Rovin 2021, Rovin 2019).	240
Tabela 74. Ocena ROB2 badania <i>REGENCY</i> .	243
Tabela 75. Ocena ROB2 badania <i>NOBILITY</i> .	245
Tabela 76. Ocena ROB2 badania <i>AURORA-1</i> .	247
Tabela 77. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.	252
Tabela 78. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.	254

Tabela 79. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	254
Tabela 80. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	255
Tabela 81. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.	256
Tabela 82. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.	256
Tabela 83. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	256
Tabela 84. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	257
Tabela 85. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	257
Tabela 86. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).	259
Tabela 87. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).	260
Tabela 88. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	262
Tabela 89. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.	268
Tabela 90. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	278
Tabela 91. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	278
Tabela 92. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ...	279
Tabela 93. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>REGENCY</i>	280
Tabela 94. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>NOBILITY</i>	290
Tabela 95. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>AURORA 1</i>	298
Tabela 96. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>AURORA 2</i>	305
Tabela 97. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>AURA-LV</i>	312

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.	53
Wykres 2. Schemat badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim OBI+SOC vs VCS+SOC.	60
Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach <i>REGENCY</i> , <i>NOBILITY</i> , <i>AURORA-1</i> i <i>AURA-LV</i>	68
Wykres 4. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach <i>REGENCY</i> (<i>Furie 2025</i>) i <i>NOBILITY</i> (<i>Furie 2022a</i>).	140

Wykres 5. Występowanie CRR w obu badaniach; OBI+SOC vs PBO+SOC; <i>REGENCY</i> (Rovin 2025a), <i>NOBILITY</i> (Furie 2024).	164
Wykres 6. Korzyść względna wystąpienia CRR w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk pacjentów; OBI+SOC vs PBO+SOC; <i>REGENCY</i> (Furie 2025).	170
Wykres 7. Ogólna odpowiedź nerkowa (ORR); OBI+SOC vs PBO+SOC; badania <i>REGENCY</i> (Furie 2025), <i>NOBILITY</i> (Furie 2022a).....	175
Wykres 8. Zmodyfikowana odpowiedź nerkowa określana mPERR wg <i>BLISS-LN</i> – metaanaliza badań; OBI+SOC vs PBO+SOC; <i>REGENCY</i> (Rovin 2025a), <i>NOBILITY</i> (Furie 2024).	179

Piśmiennictwo

- Amoura 2020** Amoura Z, Rémy P, Quintana Porras LF, Chiche L, Chauveau D, Roccatello D, Furie R, Schindler T, Garg J, Cascino MD, Rovin BH, Doria A. OP0166: ALTERNATIVE RENAL RESPONSE DEFINITIONS IN A RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL OF OBINUTUZUMAB FOR PROLIFERATIVE LUPUS NEPHRITIS. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 79, S 1, 104. June 2020.
- 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.
- Almaani 2017** Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 May 8;12(5):825-835. doi: 10.2215/CJN.05780616.
- Anders 2020** Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Jan 23;6(1):7. doi: 10.1038/s41572-019-0141-9.
- 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-2/>
- APD Gazyvaro 2025** 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 2025.
- Arriens 2023** Arriens C, Teng YKO, Ginzler EM, Parikh SV, Askanase AD, Saxena A, Gibson K, Caster DJ, Atsumi T, Lisk L, Randhawa S, Gluck R, Solomons N, Huizinga RB. Update on the Efficacy and Safety Profile of Voclosporin: An Integrated Analysis of Clinical Trials in Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2023; 75(7):1399-1408. DOI:10.1002/acr.25007
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50(6): 683-91.
- Chen 2023** Chen P, Zhou Y, Wu L, Chen S, Han F. Efficacy and Safety of Biologic Agents for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Rheumatol* 2023; 29(2):95-100. DOI:10.1097/RHU.0000000000001877
- CHMP Gazyvaro 2025** CHMP. Gazyvaro - opinion on variation to marketing authorisation. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/gazyvaro-0>
Data ostatniego dostępu: 25.11.2025 r.
- ChPL Benlysta 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Benlysta z dnia 18.06.2025 r. - EMEA/H/C/002015/II/0133. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h700.htm>
Data ostatniego dostępu: 25.11.2025 r.
- ChPL Gazyvaro 2025** KE. Gazyvaro - procedura EMA/VR/0000244907.
Dostępne on-line pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20251204168131/anx_168131_pl.pdf

Data ostatniego dostępu: 15.12.2025

- ChPL Lupkynis 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lupkynis z dnia 18.11.2024 r. - EMEA/H/C/PSUSA/00011020/202401 (opublikowano na portalu EMA 27.11.2024). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lupkynis>
Data ostatniego dostępu: 25.11.2025 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- CT 2021** ClinicalTrials.gov. AURA-LV: Aurinia Urinary Protein Reduction Active - Lupus With Voclosporin (AURA-LV) (AURA-LV).
Dostępne on-line pod adresem: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02141672?term=NCT02141672&rank=1>
Data ostatniego dostępu: 27.11.2025 r.
- CT 2022** ClinicalTrials.gov. Aurinia Renal Assessments 2: Aurinia Renal Response in Lupus With Voclosporin (AURORA 2).
Dostępne on-line pod adresem: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03597464?term=NCT03597464&rank=1>
Data ostatniego dostępu: 27.11.2025 r.
- CT 2023** ClinicalTrials.gov. Aurinia Renal Response in Active Lupus With Voclosporin (AURORA).
Dostępne on-line pod adresem: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03021499?term=NCT03021499&rank=1>
Data ostatniego dostępu: 27.11.2025 r.
- CT 2024** ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Obinutuzumab Compared With Placebo in Participants With Lupus Nephritis (LN).
Dostępne on-line pod adresem: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02550652?term=NCT02550652&rank=1>
Data ostatniego dostępu: 27.11.2025 r.
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009;63(6):841-54
- EMA 2025** European Medicines Agency. Gazyvaro (obinutuzumab).
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gazyvaro>
Data ostatniego dostępu: 29.11.2025
- Enríquez-Merayo 2023** Enríquez-Merayo E, Cuadrado MJ. Steroids in Lupus: Enemies or Allies. *J Clin Med.* 2023 May 24;12(11):3639. doi: 10.3390/jcm12113639.
- EPAR Lupkynis 2022** European Medicines Agency. Assessment report. Lupkynis. Procedure No. EMEA/H/C/005256/0000. 21 July 2022. EMA/681286/2022. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lupkynis-epar-public-assessment-report_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 27.11.2025 r.
- EudraVigilance 2025** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 29.11.2025
- 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, Mavrou 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, Bertias 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.
- FAERS 2025** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 29.11.2025
- FDA 2020** Highlights of prescribing information GAZYVA® (obinutuzumab) injection, for intravenous use. Initial U.S. Approval: 2013. Revised 3/2020.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125486s025lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 29.11.2025
- FDA 2021** U.S. Food & Drug Administration. April - June 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event>
Data ostatniego dostępu: 29.11.2025
- FDA 2025** Highlights of prescribing information GAZYVA® (obinutuzumab) injection, for intravenous use. Initial U.S. Approval: 2013. Revised 10/2025.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/125486s037s038lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 29.11.2025
- Furie 2019** Furie R, Aroca G, Alvarez A, Fragoso-Loyo H, Santillán EZ, Rovin B, Schindler T, Hassan I, Cascino M, Garg JP, Malvar A. ABS 939. A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Obinutuzumab or Placebo in Combination with Mycophenolate Mofetil in Patients with Active Class III or IV Lupus Nephritis. 2019 ACR/ARP Annual Meeting.
- Furie 2022a** Furie RA, Aroca G, Cascino MD, Garg JP, Rovin BH, Alvarez A, Fragoso-Loyo H, Zuta-Santillan E, Schindler T, Brunetta P, Looney CM, Hassan I, Malvar A. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2022; 81(1):100-107. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-220920
- Furie 2024** Furie R, Ross Terres JA, Martins E, Hassan I, Schindler T, Garg J, Pendergraft III WF, Malvar A, Rovin B. 0659. Obinutuzumab Benefits Patients with Active Lupus Nephritis Irrespective of Baseline Proteinuria Severity: A Post Hoc Analysis of a Phase II Trial. American College of Rheumatology. ACR Convergence 2024.
- 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. Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Active Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2025; 392(15):1471-1483. DOI:10.1056/NEJMoa2410965
- Furie 2025a** Furie R, Parodis I, Jones R, Hwang O, Au-Yeung A, Hassan I, Mao HA, Garg JP. 0664. Pharmacodynamic Effects of Obinutuzumab on B cells and Serological Markers in Patients With Active Lupus Nephritis: Results From a Phase III Trial. American College of Rheumatology. ACR Convergence 2025. *Annals of the Rheumatic Diseases, Scientific Abstracts, Volume 84, Supplement 12236-2237, June 2025. ABS0857.*

- DOI:10.1016/j.ard.2025.06.1895
Dostęp on-line: [https://ard.eular.org/article/S0003-4967\(25\)03948-2/abstract](https://ard.eular.org/article/S0003-4967(25)03948-2/abstract)
- Gartlehner 2008** Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008; 24(2):170-7
- Glenny 2005** Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ i Group., International Stroke Trial Collaborative. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005; 9(26):1-134.
- Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Izcovich 2025** Izcovich A, Tortosa F, Bengolea A, Pissinis MM, Ragusa M, Fielli M, Agnoletti C, Quintana R, Malvar A, Scolnik M, Bonfá E, Borba EF, Monticelo OA, dos Reis-Neto ET, Massardo L, Gómez-Puerta JA, Toro-Gutiérrez CE, Esquivel-Valerio JA, Loyo HF, Mejía-Vilet JM, Alarcón GS, Ugarte-Gil MF, Pons-Estel BA, Pons-Estel G. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Initial Treatments for Lupus Nephritis. *Kidney Intl Rep* 2025; 10(9):2977-2990. DOI:10.1016/j.ekir.2025.06.047
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Jiang 2023** Jiang N, Jin S, Yu C, Zhao J, Wang Q, Tian X, Li M, Zeng X. Efficacy and safety of immunosuppressive agents for adults with lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *Front Immunol* 2023; 14:1232244. DOI:10.3389/fimmu.2023.1232244
- Jones 2025** Jones RB, Rovin B, Sehgal H, Kirchner P, Yoo B, Hassan I, Schindler T, Martins E, Pendergraft WF, Garg J, Vital E, Lightstone L, #1491 Low rate of infusion-related reactions and high treatment adherence with obinutuzumab in patients with active lupus nephritis: analysis of the *NOBILITY* and *REGENCY* studies, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 40, S3, October 2025.
- Kale 2023** Kale A, Lech M, Anders HJ, Gaikwad AB. Lupus Nephritis: New and Emerging Biologic and Targeted Therapies. *BioDrugs*. 2023 Jul;37(4):463-475. doi: 10.1007/s40259-023-00597-3.
- 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-Guide-line.pdf>
Data ostatniego dostępu: 25.11.2025 r.
- Khan 2026** Khan A, Rath S, Khadim S, Ullah Z, Junaid M, Halim SA, Cheema AAA. Obinutuzumab in Patients With Active Lupus Nephritis: A Meta-Analysis. *Am J Ther* 2025. DOI:10.1097/MJT.0000000000001988
- Lee 2023** Lee YH, Song GG. Comparative Efficacy and Safety of Biological Agents in the Treatment of Lupus Nephritis: A Network Meta-Analysis. *Pharmacology* 2023; 108(1):17-26. DOI:10.1159/000527223
- Li 2023** Li F, Cui W, Huang G, Tian Y, Zhang X, He W, Sun Q, Zhao X, Zhao Y, Li D, Liu X, Liu X. Efficacy and safety of novel biologics in the treatment of lupus nephritis based on registered clinical trials: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Exp Med* 2023; 23(7):3011-3018. DOI:10.1007/s10238-023-01132-y
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.

- Liu 2024** Liu X, Chen X, Yang C, Li R, Chen X, Li Q. Biologicals for the treatment of lupus nephritis: a Bayesian network meta-regression analysis. *Front Immunol* 2024; 15:1445814. DOI:10.3389/fimmu.2024.1445814
- Markowitz 2007** Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney Int.* 2007 Mar;71(6):491-5. doi: 10.1038/sj.ki.5002118.
- Mejia-Vilet 2025** Mejía-Vilet JM, Clarke HJ, Lanza B, et al. Effects of obinutuzumab on urinary renal biomarkers in lupus nephritis: a post hoc exploratory analysis of the phase II nobility study. ERA congress, Vienna & Virtual, June 4-7, 2025, Dostępne on-line: <https://ter.li/365q45>. Abstract citation ID: gfaf116.1294
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
- 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 urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NICE 2021** Quality Assessment Tool for Case Series Studies. Last updated: July, 2021.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Olesińska 2024** Olesińska M, Goncerz G, Musiał J, Hruby Z. VII.D.3. Toczeń rumieniowaty układowy. W: Interna Szczeklika – duży podręcznik. Data weryfikacji: 3 czerwca 2024 [dostęp online].
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- PRAC 2025** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes for PRAC meeting on 07-10 April 2025.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-07-10-april-2025_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 29.11.2025
- PRAC 2025a** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes for PRAC meeting on 07-10 July 2025.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-july-2025_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 29.11.2025
- PRAC 2025b** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes for PRAC meeting on 29 September – 02 October 2025.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-29-september-2-october-2025_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 29.11.2025
- PTR 2023** Raport Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. Toczeń Rumieniowaty Układowy w Polsce. Medyczne i społeczne aspekty choroby oraz strategia leczenia. Warszawa 2023.
Dostępne online pod adresem: <https://reumatologia.ptr.net.pl/files/raport-toczen-rumieniowaty-ukladowy-w-polsce-2023.pdf>
Data ostatniego dostępu: 25.11.2025 r.

- Rovin 2019** Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF 3rd, Dooley MA, Tumlin J, Romero-Diaz J, Lysenko L, Navarra SV, Huizinga RB. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int* 2019; 95(1):219-231. DOI:10.1016/j.kint.2018.08.025
- Rovin 2021** Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J, Gibson K, Kaplan J, Lisk L, Navarra S, Parikh SV, Randhawa S, Solomons N, Huizinga RB. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397(10289):2070-2080. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00578-X
- Rovin 2023** Rovin B, Ross Terres J, Giang S, Schindler T, Turchetta A, Garg J, Furie R, Pendergraft III WF, Malvar A. 0784. Kidney-Related Outcomes and Steroid-Sparing Effects in Patients with Active Lupus Nephritis Treated with Obinutuzumab: A Post Hoc Analysis of a Phase 2 Trial. American College of Rheumatology. ACR Convergence 2023.
- Rovin 2024** Rovin BH, Furie RA, Ross Terres JA, Giang S, Schindler T, Turchetta A, Garg JP, Pendergraft WF 3rd, Malvar A. Kidney Outcomes and Preservation of Kidney Function With Obinutuzumab in Patients With Lupus Nephritis: A Post Hoc Analysis of the *NOBILITY* Trial. *Arthritis Rheumatol* 2024; 76(2):247-254. DOI:10.1002/art.42734
- Rovin 2025** Rovin BH, Furie RA, Garg JP, et al. RESULTS FROM THE *REGENCY* TRIAL ASSESSING EFFICACY AND SAFETY OF OBINUTUZUMAB IN ACTIVE LUPUS NEPHRITIS. 4e *Journal of Rheumatology* 2025;52 Suppl 1:1–269. Abstract O025 / #750.
- Rovin 2025a** Rovin BH, Pendergraft WF, Lightstone L, Amoura Z, Furie RA, Hassan I, Yoo B, Martins E, Hans AC, Omachi TA, Schindler T, Garg J, HenesJ, Malvar A. OP0006 OBINUTUZUMAB DEMONSTRATES CONSISTENT BENEFIT ACROSS NUMEROUS PRIMARY ENDPOINT DEFINITIONS USING *REGENCY* STUDY RESULTS OF PATIENTS WITH ACTIVE LUPUS NEPHRITIS. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 84, S1, June 2025.
- Rovin 2025b** Rovin BH, Pendergraft WF, Lightstone L, Daugas E, Furie RA, Omachi TA, Hassan I, Martins E, Schindler T, Garg JP, Quintana Porras LF, Leszczyński P, Malvar A. POS0321 KIDNEY-RELATED OUTCOMES WITH OBINUTUZUMAB IN PATIENTS WITH ACTIVE LUPUS NEPHRITIS: A PRE-SPECIFIED EXPLORATORY ANALYSIS OF THE *REGENCY* STUDY. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 84, S1, June 2025, 580-581.
- Rovin 2025c** Rovin B, Garg J, Furie R, Jones R, Saxena A, Esposito P, Martins E, Petry C, Frey N, Yoo B, Hassan I, Schindler T, Omachi T, Pendergraft W, Santiago M, Martínez GA, Malvar A. 0650. Obinutuzumab Demonstrates Steroid-Sparing Effects and Consistent Benefit In Patients with Lupus Nephritis When Using Multiple Primary Endpoint Definitions: A Secondary Analysis of Phase III Trial Results. American College of Rheumatology. ACR Convergence 2025.
- Rovin 2025d** Rovin BH, Martins E, Austin CD, et al. LB13 OBINUTUZUMAB LEADS TO DEEP B-CELL DEPLETION IN THE KIDNEY PARENCHYMA OF PATIENTS WITH LUPUS NEPHRITIS: AN EXPLORATORY ANALYSIS OF THE *REGENCY* TRIAL. ACR Convergence 2025; October 24-29, 2025; Chicago, USA
- Rovin 2025e** Rovin BH, Alberton V, Martins E, et al. Beyond Clinical Response in the *REGENCY* Trial: The Impact of Obinutuzumab on Histologic Remission in Active Lupus Nephritis. *Nephrology, Rheumatology, Lupus nephritis, ASN-Kidney-Week-2025*, November 08, 2025, Abstract: SA-OR084, doi: 10.1681/ASN.2025ap9ae1n1
Dostępne on-line: <https://ter.li/ew38us>
- Sammaritano 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 Care Res* 2025; 77(9):1045-1065. DOI:10.1002/acr.25528
- Saxena 2021** Saxena A, Mina-Osorio P, Mela C, Berardi V. POS0681 VOCLOSPORIN FOR LUPUS NEPHRITIS: INTERIM ANALYSIS OF THE AURORA 2 EXTENSION STUDY. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Volume 80, Supplement 1, June 2021, Pages 585-586
- 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; 76(1):59-67. DOI:10.1002/art.42657
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
- Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Tian 2024** Tian GQ, Li ZQ. Efficacy and safety of biologics, multitarget therapy, and standard therapy for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ren Fail* 2024; 46(2):2395451. DOI:10.1080/0886022X.2024.2395451
- URPL 2025** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty bezpieczeństwa: Komunikaty dot. produktów leczniczych
- Dostęp on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych>
- Data ostatniego dostępu: 29.11.2025
- URPL 2025a** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty do fachowych pracowników ochrony zdrowia opublikowane do 31.12.2023 r.
- Dostęp on-line pod adresem: <https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0>
- Data ostatniego dostępu: 29.11.2025
- VigiAccess 2025** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
- Data ostatniego dostępu: 29.11.2025
- Vital 2024** Vital EM, Tas SW, Malvar A, Looney CM, Raghu H, Anania VG, Mao HA, Wang T, Williams S, Schindler T, Martins E, Ross Terres JA, Pendergraft III WF, Furie RA. OP0077 LONGITUDINAL ASSESSMENT OF BIOMARKERS IN *NOBILITY*, A RANDOMIZED, PHASE II CLINICAL TRIAL OF OBINUTUZUMAB FOR TREATMENT OF PROLIFERATIVE LUPUS NEPHRITIS. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 83, S1, 140. June 2024.
- Vital 2025** Vital EM, Vargas B, Rae J, Wang T, Hackney J, Looney CM, Pendergraft III WM, Lightstone L, Rovin BH, Furie RA, Raghu H. POS0966 OBINUTUZUMAB SHOWS PROMISE IN LUPUS NEPHRITIS REGARDLESS OF BASELINE SEROLOGICAL BIOMARKERS: AN EXPLORATORY POST HOC ANALYSIS OF THE PHASE II *NOBILITY* STUDY. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 84, S1, June 2025, Pages 1085-1086.

- Weening 2004** Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M; International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004 Feb;65(2):521-30. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x. Erratum in: *Kidney Int.* 2004 Mar;65(3):1132.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Yap 2012** Yap DY, Tang CS, Ma MK, Lam MF, Chan TM. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Aug;27(8):3248-54. doi: 10.1093/ndt/gfs073.
- Zhao 2024** Zhao X, Yang SQ, Li M, Wang YG. Effectiveness and safety of B cell-targeting biologics in the treatment of lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ren Fail* 2024; 46(2):2416605. DOI:10.1080/0886022X.2024.2416605